

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
Neurodegenerative Erkrankungen

**Veränderungen des Armschwungs während des Gehens als
Prodromalmarker des idiopathischen Parkinson-Syndroms**

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

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

vorgelegt von

Funer, Florian

2020

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Maetzler

2. Berichterstatter: Professor Dr. N. Wülker

Tag der Disputation: 20.01.2020

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)	2
1.1.1 Epidemiologie	2
1.1.2 Pathophysiologie	3
1.1.3 Klinische Symptomatik und therapeutische Optionen	3
1.1.4 Prodromale Phase	6
1.1.5 Risiko- und Prodromalmarker des IPS	6
1.1.6 Erhöhung des Erkrankungsrisikos durch erhöhte intra- individuelle Anzahl von Risiko- und Prodromalmarkern	11
1.2 Analyse von Gangbildern	11
1.2.1 Alter und Gehen	13
1.2.2 IPS und Gehen	14
1.2.3 Armschwung bei prodromalem IPS bzw. Hochrisiko- personen für das IPS	15
1.3 Quantitative Bewegungsanalyse	16
1.4 Fragestellung	17
2 Material und Methodik	18
2.1 Die TREND-Studie	18
2.1.1 Studiendesign	18
2.1.2 Studienpopulation	19
2.1.3 Gruppeneinteilung	20
2.1.4 Studienentwicklung	21
2.1.5 Studiendurchführung	21
2.2 Messung der IPS-Patienten	23
2.3 Quantitative Bewegungsmessung	24
2.4 Statistik	29
3 Ergebnisse	30
3.1 Demographische und Klinische Daten der Studien- Population	30

3.2 Unterschiede motorischer Armschwungparameter zwischen Probanden ohne Prodromalmarker und IPS-Patienten	32
3.3 Erhöhung der Anzahl von Prodromalmarkern führt bei Armschwungparametern zur Annäherung an jene Werte von IPS-Patienten.....	37
4 Diskussion.....	47
4.1 Unterschiede motorischer Armschwungparameter zwischen Probanden ohne Prodromalmarker und IPS-Patienten	47
4.2 Erhöhung der Anzahl von Prodromalmarkern führt bei Armschwungparametern zur Annäherung an jene Werte von IPS-Patienten.....	52
4.3 Limitationen.....	59
4.4 Wissenschaftlicher Ausblick	60
5 Zusammenfassung.....	62
6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	64
7 Literaturverzeichnis.....	65
8 Erklärung zum Eigenanteil.....	77
Danksagung	78

Abkürzungsverzeichnis

BDI	Becks Depressions-Inventar
COEN	<i>Centers of Excellence in Neurodegeneration</i> ; Bezeichnet hier ein Kooperationsprojekt des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Tübingen und des Canadian Institutes of Health Research in Toronto im Rahmen dieser Initiative
Dep	Depression
DT	Dual Tasking
DSM IV	Diagnostischer und statistischer Leitfaden für geistige Erkrankungen, vierte Edition
EEG	Elektronenenzephalogramm
Hyp	Hyposmie
HRP	Hochrisikoprobanden
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Health Problems 10th Edition</i>
IPS	idiopathisches Parkinsonsyndrom
PM	Prodromalmarker
PRIPS	<i>Prospective validation of risk markers for Parkinson's disease</i>
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
MDI	<i>Major Depression Inventory</i>
MMSE	<i>Mini Mental Status Examination</i> (Mini Mental Status Test)
NG	Normales Gehen
RBD	<i>Rapid Eye Movement (REM) Sleep Behavior Disorder</i> – REM-Schlaf-Verhaltensstörung
RBDSQ	<i>RBD Screening Questionnaire</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i> – Schnelle Augenbewegung
RoM Arm	Rotationsbewegung des Armes
SAW	<i>Stand and Walk Test</i>
SG	Schnelles Gehen
SN+	Hyperechogenität der Substantia nigra (mittels Duplex-Sonographie)
Sway	<i>Postural Sway Test</i>
SWG	Spitzenwinkelgeschwindigkeit
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration
TUG	<i>Timed up and go Test</i>
UMSARS	<i>Unified Multiple System Atrophy Rating Scale</i>
WALK	<i>Walk Test</i>

1 Einleitung

„Should the necessary information be thus obtained, the writer will repine at no censure which the precipitate publication of mere conjectural suggestions may incur; but shall think himself fully rewarded by having excited the attention of those, who may point out the most appropriate means of relieving a tedious and most distressing malady.“¹

James Parkinson und seinem 1817 veröffentlichten „*Essay on the Shaking Palsy*“ verdankt die heutige Medizin sicherlich vieles, insbesondere muss jedoch seinem zentral geäußerten Wunsch, „Aufmerksamkeit erregt zu haben“, Erfolg zugesprochen werden. In seinem Essay beschreibt der Hoxtoner Arzt sechs Patienten („*six illustrativ cases*“). Zwei von ihnen waren James Parkinson aufgrund ihres langsamen und gebückten Ganges aufgefallen, ein weiterer Patient verlor aufgrund eines Schlaganfalls seine Ruhetremor-Symptomatik, welche sich nach Besserung der Schlaganfallsymptomatik jedoch wieder ausbildete.

Der Essay von James Parkinson wird durch seine Schilderungen zur Fundgrube für eine bis heute gültige Phänomenologie des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS), z.B. mit Tremor, gebeugtem Gang, generalisierter Verlangsamung, kleinschrittigem Gangbild und Fallneigung. Mit anderen Worten: James Parkinson beschrieb bereits damals die Symptomatik von Hypo- bis Akinesie, eines Tremors und einer posturalen Instabilität, die allesamt das Krankheitsbild prägen. Auch wenn die Heilung dieser „*most distressing malady*“ zum aktuellen Zeitpunkt, zweihundert Jahre nach Parkinsons Beobachtungen, noch nicht in erreichbarer Nähe scheint, haben vor allem die Entwicklungen der letzten Jahrzehnte bedeutende Fortschritte erbracht. Eine Behandlung zur Symptomkontrolle wurde zum Fokus therapeutischer Maßnahmen. Es zeigte sich, je früher man das IPS und seine Symptome behandelte, desto größer wird die Möglichkeit eines Gewinns an Lebensqualität für die betroffene Person.

¹ PARKINSON, JAMES, *An Essay on the Shaking Palsy*, London 1817, Preface.

Es scheint hierbei nur als logische Konsequenz zum Zweck eines frühen Therapiebeginns, den Fokus wissenschaftlicher Erkenntnissuche auf einen möglichen Ursprung der Erkrankung zu richten – oder zumindest sich diesem Ursprung immer weiter anzunähern. Aus diesem Grund scheint die mögliche Früherkennung einer später voraussichtlich ausbrechenden Krankheit nur als wünschenswert.

Zahlreiche mögliche Risikofaktoren und physiologische Konstellationen noch gesunder Probanden konnten mit bereits betroffenen Patienten in Verbindung gebracht werden. Ebenso ermöglicht die Begleitung zahlreicher Patienten im Längsschnitt ihrer Erkrankung ein besseres Verständnis der Genese, Pathophysiologie sowie ihres Verlaufes und so auch eine mögliche Früherkennung.

Die vorliegende Arbeit will ebenfalls zum Verständnis der Erkrankung beitragen. Es wird der Fokus auf das Gangbild betroffener IPS-Patienten und gefährdeter Personen gelegt werden. Armbewegungen während des Gehens in verschiedenen Situationen scheinen hierfür besonders interessant (Mirelman et al. 2016, Huang et al. 2012, Lewek et al. 2010, Lee et al. 2004). Es soll herausgestellt werden, inwiefern Armbewegungen das Potential besitzen, Hochrisikoprobanden für das IPS von gesunden Probanden zu unterscheiden.

1.1 Idiopathisches Parkinson Syndrom (IPS)

1.1.1 Epidemiologie

Das IPS stellt mit einer Prävalenz von ca. 400.000 bis 450.000 Patienten (Heinzel et al. 2018) die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems nach der Alzheimer-Demenz in Deutschland dar (Pringsheim 2014, De Lau 2006) und gilt ebenfalls als die zweithäufigste Bewegungsstörung der älteren Bevölkerung (Berg 2006). Jedes Jahr erhalten circa 70.000 neue Patienten diese Diagnose (Heinzel et al. 2018). Die Prävalenz des IPS ist aufgrund der demographischen Entwicklung zunehmend (Lang et al. 1998) und wird dies bis auf weiteres bleiben, gar sich verstärken, sodass von einer Verdopplung der Anzahl betroffener Patienten im Jahr 2030 gegenüber der aktuellen Zahl auszugehen ist (Dorsey et al. 2007).

1.1.2 Pathophysiologie

Zumindest mitverursachend für das IPS ist das progrediente Absterben von neuromelaninhaltigen, dopaminergen Neuronen vorrangig in der Pars compacta der Substantia nigra (SN), was einen Großteil der motorischen Symptome erklären könnte. Aufgrund dieses zellulären Sterbeprozesses kann post mortem eine Depigmentierung der SN erkannt werden. Es lagern sich intrazellulär eosinophile Einschlusskörperchen ab (Gibb 1988), welche nach ihrem Entdecker als Lewy-Körperchen bezeichnet werden (Spillantini et al. 1997), und welche zu einem großen Teil aus aggregiertem α -Synuclein bestehen (allerdings auch aus zumindest 150 bis 200 weiteren Molekülen). Aufgrund dieser Beobachtung wird das IPS auch zu den α -Synucleinopathien gezählt.

1.1.3 Klinische Symptomatik und therapeutische Optionen

Zur klinischen Diagnose eines IPS gehören nach der *United Kingdom Brain Bank Society* (UKBBS) eine Bradykinese sowie zumindest eines der folgenden Symptome: Rigor, Tremor und/oder posturale Instabilität, wobei in einer aktuelleren Klassifikation die posturale Instabilität nicht mehr als Kardinalsymptom geführt wird (Postuma et al. 2015, Zach et al. 2017). Ein einseitiger Beginn, eine persistierende Asymmetrie im Gesamtverlauf, ein positives Ansprechen auf eine L-Dopa-Therapie sowie der Ausschluss von anderen symptomatischen Parkinsonformen unterstützen die Diagnose (Oertel 2008).

Die in den UKBBS genannten Kardinalsymptome sind für diese Arbeit relevant und werden daher im Folgenden detaillierter dargestellt.

Bradykinese / Akinese: Als Bradykinese wird die progrediente Verlangsamung und die Verringerung der Bewegungsamplitude von repetitiven Willkürbewegungen (z.B. beim „Glühbirneneinschrauben“) bezeichnet. Beim IPS besteht neben dieser Bradykinese aber auch praktisch immer eine Akinese, wobei eine Trennung in der Literatur nicht immer scharf vollzogen wird. Daher werden im Folgenden auch akinetische Symptome erwähnt. Oftmals ist zu Beginn ein einseitig mangelndes Mitschwingen eines Armes festzustellen (Pellicano 2007, Salarian et al. 2007), im Verlauf entwickeln sich diese Bewegungseinschränkungen je-

doch weiter, sodass ein kleinschrittiges Gangbild sowie eine akinetische Start-
hemmung entstehen können (Earhart et al. 2013). Wendebewegungen müssen
auf diese Weise häufig durch zunehmende Zwischenschritte vollzogen werden
(Crenna et al. 2007). Durch diesen qualitativen Verlust der Gangphysiologie
steigt das Sturzrisiko der Patienten (Dibble et al. 2008, Benzinger et al. 2014).
Zudem äußert sich das reduzierte Vermögen von willkürlichen Bewegungen in
der mimischen Beweglichkeit (Hypomimie), einer verminderten Sprachlautstärke
(Mikrophonie) und auffälligen Verlusten vor allem feinmotorischer Bewegungen,
wie etwa der Schrift (Mikrographie), aber auch alltäglicher Tätigkeiten wie Zäh-
neputzen, Zuknöpfen o. ä. (Teulings et al. 1997). Vollständige sekundenlange
Bewegungsblockaden, die als „Freezing“ bezeichnet werden (Spildooren et al.
2010), treten bei über 50% der IPS-Patienten im Verlauf der Erkrankung auf.

Rigor: Dieser beschreibt eine geschwindigkeitsunabhängige Tonuserhöhung der
Muskulatur, welche über die gesamte Strecke der Bewegung vorhanden bleibt
(Jankovic 2008, Singleton 2013, Zach et al. 2017) und nicht plötzlich nachlässt,
wie dies etwa bei einer Spastik der Fall ist. Oftmals beginnt diese Versteifung im
Bereich der Schulter- und Nackenmuskulatur und breitet sich dann aus. Das kli-
nische Bild vor allem der Extremitäten wird als Zahnrad-Phänomen bezeichnet
(Jankovic 2008, Siderowf et al. 2008). Es beschreibt das ruckartige, kleinschrit-
tige Nachgeben der flektierten Muskulatur bei passiver Streckung durch den Un-
tersucher. Im späteren Stadium führt der erhöhte Muskeltonus zu einer Flexion
aller großen Gelenke und kann damit die charakteristische Beugehaltung des
fortgeschrittenen IPS-Patienten möglicherweise unterstützen.

Tremor: Rund 70-75 % aller IPS-Patienten zeigen zumindest während einer
Phase ihrer Erkrankung (meist zu Beginn) eine unwillkürliche Tremor-Sympto-
matik mit einer vorrangigen Frequenz von 4-6 Hz, die sich vor allem in entspann-
ter Muskulatur manifestiert und durch das wechselseitige Spiel der agonistischen
und antagonistischen muskulären Gruppen entsteht (Salarian et al. 2007, Earhart
et al. 2013). Verstärkende Faktoren stellen hierbei Stress, Anstrengung und wei-
tere äußere Einflüsse dar (Wolz 2014). Auch der Tremor wird oftmals mit einsei-

tigem Beginn erkannt und zeigt meist eine lebenslange Seitendifferenz, gemeinsam mit der Rigorsymptomatik. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass auch andere Tremortypen, wie etwa ein Aktionstremor oder ein posturaler Tremor keine Ausschlusskriterien für die Diagnose eines IPS darstellen (Sethi 2002).

Posturale Instabilität: Als solche wird die reduzierte Stabilität bei aufrechter Körperhaltung aufgrund einer Störung der Halte- und Stellreflexe sowie verminderter visueller, sensomotorischer und vestibulärer Gleichgewichtsdimensionen bezeichnet (Bronte-Stewart 2002, Błaszczyk et al. 2007, Rossi et al. 2009). Neue Diagnoseskalen für das IPS führen dieses Symptom nicht mehr als Kardinalsymptom an (Postuma et al. 2015). Die Instabilität nimmt mit dem Alter zu, ist jedoch bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen in besonderer Weise ausgeprägt, sodass auch im Verlauf des progredienten IPS eine vermehrte posturale Instabilität zu verzeichnen ist (Bloem et al. 1998, Chastan et al. 2008, Smania et al. 2010). Sie führt bei den Patienten zu einer erhöhten Fallneigung mit damit verbundenen Stürzen (Maetzler et al. 2012, Benzinger et al. 2014). Ebenso drückt sie sich in Gangunsicherheit sowie erhöhter Schwierigkeit bei Richtungswechseln aus (Salkovic et al. 2016).

Neben den klassischen motorischen Störungen zeigen Probanden mit IPS auch oft **nicht-motorische Störungen**, so z.B. autonome Dysfunktionen, wie etwa eine Obstipation (Jost et al. 2003) oder orthostatische Dysregulation (Goetz et al. 1986), eine Hypersalivation (Serrano-Duenas 2003) oder auch sexuelle Funktionsstörungen (Gao et al. 2007). Ebenso zeigten zahlreiche Studien neuropsychologische und kognitive Einschränkungen (Leverenz et al. 2009), wie etwa ein gehäuftes Auftreten von Störungen des Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlafes (Poryazova et al. 2005, Postuma et al. 2006, Vendette et al. 2007) oder eine olfaktorische Dysfunktion (Webster Ross et al. 2007, Kranick et al. 2008). Insbesondere diese Symptome bergen ein enormes Potential einer möglichen Früherkennung und sind verantwortlich für den Verlust an Lebensqualität sowie die reduzierte Lebenserwartung (Schrag 2000, Müller 2010, De Lau 2014).

Zur **Behandlung** des IPS werden aktuell verschiedene medikamentöse Therapien genutzt. Insbesondere die Behandlung mit L-Dopa zeigt hier eine erfolgreiche Möglichkeit der Lebensqualitätsverbesserung sowie einer verbesserten Prognose für die Patienten, auch hinsichtlich der Mortalität (Brichta 2013). Aber auch manuelle, logopädische, physio- und ergotherapeutische Therapiekonzepte sind effektiv (Tomlinson 2012, Kurlan 2015). Ebenso stellen chirurgische Behandlungen durch tiefe Hirnstimulationen eine immer öfter genutzte Methode dar (Benabid 2003, Fasano 2012, Wagle Shukla 2014). All diese Therapien verfolgen einen symptomatischen Therapieansatz.

1.1.4 Prodromale Phase

Das IPS beginnt sehr wahrscheinlich viele Jahre vor der Diagnosestellung. Dies ist eine ausgesprochen interessante Phase für die Risikoquantifizierung der Ausbildung eines IPS, um den neuronalen Zelluntergang und Krankheitsprogress rechtzeitig zu erkennen und somit eine kausale und neuroprotektive Therapie entwickeln und damit zukünftig auch anbieten zu können. Aktuell wird daher zum Ziel, Patienten möglichst früh zu erkennen und sie einer Präventions- bzw. Therapieintervention zuzuführen (Morgan et al. 2010, Lerche et al. 2014, Mielke et al. 2014). Dies scheint insbesondere dadurch sehr interessant und realistisch, da sich in dieser Phase bereits Symptome der Erkrankung detektieren lassen (Gaenslen et al. 2011, Postuma et al. 2012, Walter et al. 2013, Lerche et al. 2014, Gaenslen et al. 2014, Zach et al. 2017).

Der Nutzen für die klinische Anwendung ist derzeit noch unklar. Die Kriterien zur Detektion von IPS-Personen im prodromalen Stadium müssen noch weiter verbessert werden (Berg et al. 2015, Zach et al. 2017). Diesem Thema widmet sich die vorliegende Arbeit.

1.1.5 Risiko- und Prodromalmarker des IPS

Als Risikomarker werden Faktoren bezeichnet, welche die Wahrscheinlichkeit für ein zukünftiges Auftreten der Erkrankung erhöhen. Zu dieser Kategorie gehören etwa höheres Alter (Stern et al. 2010) und männliches Geschlecht (Siderowf et al. 2012). In Bezug auf genetische Ursachenforschung des IPS konnte nachge-

wiesen werden, dass bei ca. 10-15 % aller Erkrankten eine positive Familienanamnese vorliegt (Schweitzer et al. 2007, Gasser 2007, Zach et al. 2017). Auch berufliche Lösungsmittel-Exposition, regelmäßige Pestizidexposition, lebenslanges Nichtrauchen und Koffeinabstinenz werden als mögliche Risikofaktoren angenommen (Zach et al. 2017).

Prodromalmarker (PM) sind Parameter, die innerhalb einer Prodromalphase nachweisbar werden, und somit den Beginn der Erkrankung markieren. Mit Hilfe derartiger PM erhofft man sich insbesondere beim IPS eine frühere Diagnosestellung (Brooks 2012, Berg et al. 2013, Berg et al. 2014, Berg et al. 2015, Zach et al. 2017). Zu dieser Klassifizierung können nach aktuellem wissenschaftlichem Kenntnisstand folgende Faktoren gezählt werden:

Insbesondere durch die technischen Verdienste der letzten Jahre, konnte die **Hyperechogenität der SN (SN+)** als PM definiert werden (Ruprecht-Dörfler et al. 2003, Behnke et al. 2010, Berg et al. 2013): Mittels transkranieller Ultraschalluntersuchung wird die Region der SN dargestellt; als SN+ wird dann das Phänomen der verstärkten Abgrenzbarkeit vom übrigen Hirngewebe sowie eine Volumenzunahme dieses hyperechogenen Areals bezeichnet (Berg et al. 2013). Studien konnten das Vorliegen dieses Phänomens bei ca. 90 % aller betroffenen Patienten ermitteln, jedoch nur bei 10 % aller Nicht-Betroffenen (Liepelt et al. 2008, Berg et al. 2013, Bouwmans et al. 2013, Mahlnecht et al. 2013). Diese Veränderung kann a.e. als nigrostratale Vorbelastung verstanden werden, die den neurodegenerativen Prozessen des IPS vorausgeht (Berg et al. 2011).

Depression: Nach ICD-10 (= *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) gehören zur Depression vor allem die Kernsymptome einer gedrückten Stimmung, einer Interessen- und Freudlosigkeit sowie eine erhöhte Ermüdbarkeit, verminderter Antrieb und ein Aktivitätsverlust. Ebenso können verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, ein vermindertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle, negative und pessimistische Zukunftsvorstellungen sowie Suizidgedanken und vegetative Auswirkungen, z.B. Schlafstörungen und verminderter Appetit auftreten. Zur Diagnose müssen mindestens

zwei der Kernsymptome sowie vier Begleitsymptome bestehen. Patienten mit einer Depression besitzen ein 2,4 – 3,2fach erhöhtes Risiko, an einem IPS zu erkranken (Ishihara et al. 2006). Dies bestätigen retrospektive Untersuchungen von IPS-Patienten, von welchen ca. 9 % von einer Depression in der Vorgeschichte berichten können, während dies bei der Kontrollgruppe nur zu ca. 4 % der Fall war (Leentjens et al. 2003). Der größte Teil der Patienten mit einer Depression wird jedoch im späteren Verlauf niemals ein IPS entwickeln, weshalb die Spezifität und die Vorhersagekraft sehr gering ist (Postuma et al. 2017).

Hyposmie: Reduziertes Riechvermögen stellte sich ebenfalls als ein PM für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung heraus (Hawkes 2006, Hummel et al. 2007, Fark et al. 2013), insbesondere des IPS und der Alzheimer-Demenz (Baba et al. 2012, Wang et al. 2013). Bei 96 % aller Erstdiagnosen eines IPS liegt eine Störung des Riechvermögens vor (Haehner et al. 2011), zudem kann solch eine Reduzierung bereits einige Jahre vor Diagnosestellung vorliegen und erkannt werden (Sherer 2011). Hierbei sind zwei Komponenten des Riechvermögens zu beachten: Sowohl die subjektiv empfundene Riechleistung als auch die objektiv ermittelbare Geruchserkennung und das Diskriminationsvermögen (bspw. mittels Sniffin' Sticks). Es konnte gezeigt werden, dass sowohl IPS-Patienten (75 %) als auch Hochrisikopersonen für die Entwicklung eines solchen (47,5 %) deutlich öfter hyposmisch sind als Personen der Kontrollgruppe (5,1 %) (Liepelt-Scarfone et al. 2013). Den erwähnten Befund prinzipiell bestätigend, zeigte eine groß angelegte Studie, dass im Verlauf von 4 Jahren eine Beeinträchtigung des Geruchssinns mit einem erhöhten Risiko für das IPS einhergeht (Ross et al. 2008). Diese Einschränkungen scheinen während des Krankheitsverlaufes weitestgehend stabil und nicht progredient zu sein (Maetzler et al. 2009).

Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD): Unter diesem Symptom versteht man das Ausbleiben einer Atonie während der REM-Schlafphase und mindestens eines der weiteren Kriterien: potentiell gefährdendes Schlafverhalten, Unterbrechungen und Beeinträchtigungen des Schlafes. Die Diagnose kann z.B. mittels eines anamnestischen Fragenkataloges (RBDSQ) er-

folgen (Nomura et al. 2011, Poryazova et al. 2013) oder mithilfe einer Polysomnographie, die abnorme Körperbewegungen während des Schlafes aufzeichnet (Mayer 2011). Studien zeigen eine deutliche Korrelation und prognostische Aussagekraft für Patienten mit RBD in Hinblick auf die zukünftige Entwicklung eines IPS: So zeigt sich, dass Patienten mit einer idiopathischen RBD ein Risiko von 80 % besitzen, im Verlauf eine neurodegenerativ bedingte Synucleinopathie zu entwickeln, dabei vorrangig IPS (Postuma 2014). Genauer ergeben sich für RBD-Patienten ein 5-Jahres-Risiko für eine neurodegenerative Erkrankung von über 17 %, ein 10-Jahres-Risiko von über 40 % sowie ein über 52 %iges Risiko innerhalb von 12 Jahren nach Diagnose einer RBD ebenfalls eine neurodegenerative Krankheit zu entwickeln, welche sich zum Großteil in dieser Studie als ein IPS ausdrückte (Postuma et al. 2009). Somit stellt die RBD einen wichtigen PM für die Entwicklung eines IPS, zumindest jedoch eines neurodegenerativen Prozesses, dar (Postuma et al. 2009, Mahowald et al. 2013, Postuma 2014).

Neben den bisher genannten können auch zahlreiche motorische PM festgestellt werden, die der eigentlichen Diagnosestellung bereits Jahre vorausgehen (Mancini et al. 2009, Lang 2011, Maetzler et al. 2012, Ross et al. 2012, Maetzler et al. 2013, Lerche et al. 2014). Solche prodromalen motorischen Auffälligkeiten sind vor allem in Bezug auf das Gleichgewichtssystem nachweisbar (Mancini et al. 2011, Maetzler et al. 2012).

Mit dem Beobachterauge kaum feststellbare motorische Zeichen, wie etwa ein einseitig reduzierter Armschwung, der Verlust von Mimik, die Verschlechterung von Beweglichkeit und Verlangsamung von Bewegungen stellen hierbei Anzeichen einer solchen prodromalen motorischen Veränderung dar (Lees 1992, De Lau et al. 2006, Berg et al. 2010, Gaenslen et al. 2011).

Es zeigte sich in einer prospektiven Studie, dass gesunde Probanden, die zu Beginn der Untersuchungen leichte motorische Auffälligkeiten aufwiesen oder angaben, im weiteren Verlauf ein signifikant erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines IPS präsentierten (De Lau et al. 2006).

Entscheidend in der Früherkennung solcher motorischer Symptome des gesunden Probanden ist, dass diese Symptome vor allem unter komplexen und herausfordernden Situationen zu beobachten sind. Dies scheint einleuchtend, bedenkt man, dass erst bei einer Degeneration von ca. 50-80 % der dopaminergen Neuronen der SN sich die typischen motorischen Parkinsonsymptome zeigen (Braak et al. 2003, De Lau 2006, Maetzler et al. 2009, Postuma et al. 2012, Parashos 2014). Zuvor gelingt es dem Körper – individuell verschieden, in manchen Fällen besser, in anderen schlechter – den Folgen dieses Degenerationsprozesses entgegenzuwirken und so motorische Defizite zu kompensieren.

Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Patienten mit einem leichten dopaminergen Defizit einfache motorische Aufgabenstellungen vergleichbar mit Kontrollprobanden durchführen konnten. Dies erreichten sie allerdings durch die vermehrte Aktivierung von Hirnarealen, die ausgleichende Funktion übernahmen (van Nuenen et al. 2009). Studien bei IPS-Patienten zeigten auf diese Weise im Vergleich zu den Kontrollprobanden vermehrte Aktivitäten etwa im Kleinhirn, im prämotorischen Kortex, im Precuneus sowie dem präfrontalen Kortex während sie motorische Aufgaben ausführten (Wu et al. 2005).

Diese Kompensation funktioniert bei komplexeren Aufgaben nicht mehr so gut. So werden die Defizite von IPS-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden bei komplexeren motorischen Aufgaben mit höherer kognitiver Forderung zunehmend deutlicher (Postuma et al. 2009). Auch führte schnelleres Gehen und Aufgaben mit geteilter Aufmerksamkeit zu einer erhöhten Gangvariabilität bei Risikoprobanden für das IPS im Vergleich zu den Kontrollprobanden (Mirelman et al. 2011). Eine ähnliche Beobachtung zeigte sich auch bei der Testung des Gleichgewichts, wo Hochrisikopersonen für das IPS gegenüber Kontrollen und auch bereits erkrankten IPS-Probanden erhöhte Beschleunigung und verstärkte *jerks* (also Ausgleichsbewegung bei Erhalt des Gleichgewichts) zeigten (Maetzler et al. 2012).

So lässt sich für die prodromale Phase des IPS festhalten, dass neben nicht-motorischen Parametern, wie Depression, Hyposmie und REM-Schlafstörungen, auch motorische Parameter nachgewiesen werden können. Diese motorischen

Parameter scheinen eine erfolgsversprechende Möglichkeit der Früherkennung von zukünftigen IPS-Patienten, insbesondere in den späteren Stadien der Prodromalphase, also wenige Jahre vor klinischer Manifestation des IPS (Schrag et al. 2015). Hierbei zeigt sich, dass solche motorischen Defizite sich vor allem in herausfordernden und komplexeren Situationen detektieren lassen.

1.1.6 Erhöhung des Erkrankungsrisikos durch erhöhte intraindividuelle Anzahl von Risiko- und Prodromalmarkern

Oftmals treten die vorgestellten Risikofaktoren und PM nicht singulär auf, sondern scheinen sich gegenseitig zu beeinflussen und voneinander abzuhängen. Beispielsweise erhöht sich die Auftrittswahrscheinlichkeit einer Hyposmie mit zunehmender Anzahl an PM für das IPS. So kann dieses Risiko bei vier oder mehr PM deutlich ansteigen (Siderowf et al. 2012). Ebenso steigt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer SN+ mit zunehmender Anzahl von PM. So sind etwa singuläre Obstipation, einseitig verminderter Armschwung, Hyposmie oder Depression zu 19 % mit einer SN+ verbunden, sobald jedoch mehr als zwei PM vorliegen, erhöht sich diese Wahrscheinlichkeit auf 66 % (Liepelt et al. 2011).

Ebenso wurden Studien durchgeführt, die eine direkte Korrelation mit der Ausbildung des IPS aufweisen. Bei Vorliegen von zwei und mehr Risikofaktoren und PM für das IPS besitzen die Probanden bereits ein zehnfach erhöhtes Risiko für das spätere Auftreten eines IPS im Vergleich zu Probanden ohne Risikofaktoren (Ross et al. 2012). Auch konnten erste Konstellationen ermittelt werden, die ein IPS relativ spezifisch voraussagen können. Die Kombination von einem Alter über 50 Jahren, positiver Familienanamnese oder Hyposmie und einer SN+ geht mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 90 % einher (Berg et al. 2013).

1.2 Analyse von Gangbildern

Der Gang ist eine komplexe Bewegungsabfolge. Für die Steuerung dieser Bewegungsabfolge ist eine Interaktion erlernter, allmählich automatisierter spinaler Prozesse und solche des Hirnstammes verantwortlich. Auch besteht eine Beteiligung subkortikaler und kortikaler Komponenten (Malouin et al. 2003, Yogev-Seligmann et al. 2008, Maetzler et al. 2013, Schoenburg et al. 2013).

Die Untersuchung des Ganges mit seinen zahlreichen Dimensionen und Aspekten wird durch die Korrelation von verschiedenen Parametern mit entsprechenden „Gang-produzierenden Prozessen / Hirnzentren“ möglich. So ist etwa die Schrittlänge und Schrittgeschwindigkeit assoziiert mit der generellen Mobilität, die Schrittvariabilität mit Basalganglienfunktionen und Verhalten bei Multitasking-situationen in Kombination mit höheren Hirnzentren.

Solche Gangparameter können z.B. in jene des 1. Momentes und jenes des 2. Momentes differenziert werden (Hausdorff 2009): So werden zum 1. Moment Parameter, wie etwa Schrittlänge, Schrittfrequenz, Schrittzahl und -geschwindigkeit, hinzugezählt, während der 2. Moment deren Standardabweichung bezeichnet, also die Variabilität dieser Parameter während des Gehens, und somit auch Gangasymmetrien und bilaterale Differenzen in sich vereinigt.

Die späteren Stadien des IPS sind durch gut sichtbare Gangmusteränderungen gekennzeichnet. Da diese Arbeit ihren Fokus auf Gangdefizite setzt, wird im Folgenden auf bereits bekannte Ursachen von Gangdefiziten eingegangen. Als eine für den Gang besonders relevante Komponente wird hierbei in besonderer Weise der Armschwung berücksichtigt. Obwohl verminderter Armschwung während des Gehens eine bekannte motorische Dysfunktion bei Personen mit IPS ist (Lewek et al. 2010), wurden quantitative Beschreibungen der Bewegungen in den oberen Extremitäten während des Gehens in der frühen bzw. prodromalen Phase des IPS bisher kaum untersucht.

Bei der Untersuchung des Armschwunges zeigten Studien, dass sich dieser vor allem aus passiven Bewegungen durch das Gehen bzw. Laufen der unteren Extremitäten und des Rumpfes ergibt. Der Rumpf und die Schultern sind so primär als elastische Verbindungen zwischen dem Becken, dem Schultergürtel und den Armen zu sehen. Hierbei dienen die Arme als passive Massendämpfer, welche die Rumpf-, Oberkörper- und Kopfbewegungen wiederum reduzieren (Pontzer et al. 2009). Durch die vorwiegend passive Bewegungsauslösung des Armschwunges ergeben sich indirekte Vorteile von reduzierten vertikalen Bewegungsmomenten des restlichen Körpers. Auf diese Weise wird der Armschwung insgesamt gangphysiologisch „lohnend“ (Collins et al. 2009). Meyns und Kollegen kommen

zu dem Schluss, dass der Armschwung als ein integraler Bestandteil des menschlichen Bipedal-Ganges zu sehen ist, der sich vorwiegend aus passiven Bewegungen ergibt. Diese werden durch aktive Muskelkontrolle stabilisiert. Armschwüngen während des normalen Bipedal-Ganges trage höchstwahrscheinlich dazu bei, den Energieaufwand zu senken (Meyns et al. 2013).

Der Armschwung besitzt keine signifikanten unmittelbaren Auswirkungen auf die lokale Gangstabilität (Bruijn et al. 2010). Allerdings ist der Armschwung entscheidend bei der Wiederaufnahme des normalen Gangmusters nach einer Störung des Ganges. Bei eingeschränktem Armschwung ist diese Rückkehr zum normalen Gangmuster deutlich langsamer, was auf die wichtige Rolle bei der Erholung von Störungen während des Ganges hindeutet (Bruijn et al. 2010).

1.2.1 Alter und Gehen

Das Alter stellt einen entscheidenden Faktor in der Veränderung des Gangmusters und somit aller Voraussicht nach auch des Armschwunges dar. So wählten ältere Probanden langsamere Gehgeschwindigkeiten, kürzere Schrittlängen, kürzere Schrittschwungzeiten für ihren Gang im Vergleich zu Jüngeren (DeVita et al. 2000). Ein geringeres Bewegungsausmaß von Hüft-, Knie- und Fußgelenken schränkt die Beweglichkeit des Gangablaufs zusätzlich ein (Judge et al. 1996, DeVita et al. 2000). Auch die Gangvariabilität nimmt mit zunehmendem Alter zu (Brach et al. 2010, Galna et al. 2013). Ursachen hierfür konnten in diversen Studien bereits aufgezeigt werden: Unter anderem sind dies eine altersbedingte Abnahme der Muskelmasse, der körperlichen Konstitution sowie der Muskelkraft. Auch ein eingeschränkter Gleichgewichtssinn sowie eine reduzierte propriozeptive Wahrnehmung werden als ursächlich angenommen (DeVita et al. 2000).

Neben diesen motorischen und sensorischen Funktionseinschränkungen, sind Einschränkungen höherer, kognitiver Funktionen durch den Alterungsprozess beschrieben. Insbesondere mentale Inflexibilität und Verlangsamung bei älteren Probanden sind hierbei Phänomene, welche Auswirkungen auf den Gang mit sich bringen können (Hobert et al. 2017, Yogev-Seligmann et al. 2008). Die Korrelation von kognitiven Defiziten des Alters mit motorischen Leistungsveränderungen – vor allem der Gehgeschwindigkeit – sind ebenfalls bereits bekannt

(Watson et al. 2010). Dies gilt nicht zwangsläufig für die Verschlechterung jeglicher kognitiven Fähigkeiten (Verghese et al. 2014).

Diese Phänomene verstärken sich bei der Durchführung von herausfordernden Situationen, etwa durch Dual Tasking (DT) (Hobert et al. 2017, Al-Yahya et al. 2011). Aller Voraussicht nach stellt die Verminderungen der Gehgeschwindigkeit bzw. Gangleistung eine Strategie dar, die notwendige Gangsicherheit zu gewährleisten (Yogev-Seligmann et al. 2008). Die Priorisierung der Gangstabilität stellt somit ein Schutzmechanismus vor möglichen Stürzen dar (Bloem et al. 2006). Es werden folglich entweder die Aufmerksamkeit auf die kognitive Aufgabe des DT oder die Gehgeschwindigkeit verringert (Yogev-Seligmann et al. 2008).

1.2.2 IPS und Gehen

Auch für das IPS sind zahlreiche Parameterveränderungen bei Gangdefiziten beschrieben (Hausdorff 2009): Hier existieren sogenannte episodische Gangstörungen sowie kontinuierliche Gangstörungen. Zur ersten Gruppe der Gangstörungen gehören die verzögerte Startinitiierung, Festinationen (unwillkürliche Gangbeschleunigungen, die bis zum Sturz führen können) und plötzlich auftretende Gangblockaden („freezing“). Die kontinuierlichen Gangveränderungen beschreiben einen grundsätzlich verlangsamten Gang mit verringerter Schrittlänge, vermindertem Armschwung und einer verlängerten Zeit, in welcher beide Füße zeitgleich den Boden berühren („double limb support“).

Beispielsweise zeigen *de novo*-Patienten eine reduzierte Gehgeschwindigkeit sowie eine erhöhte Gangvariabilität gegenüber Kontrollprobanden (Baltadjieva et al. 2006). Ebenfalls ließ sich bei IPS-Patienten eine Steigerung der Gangveränderungen unter DT-Bedingungen nachweisen (Kelly et al. 2012), wie eine gesteigerte Gangasymmetrie (Yogev et al. 2007; Plotnik et al. 2009), eine reduzierte Gehgeschwindigkeit und verkürzte Schrittlänge (Lord et al. 2010; Plotnik et al. 2011) und eine erhöhte Gangvariabilität (Plotnik et al. 2011).

Beim IPS konnte weiter gezeigt werden, dass sich das Ausmaß des Armschwunges in verschiedenen Gangmodi zwischen Betroffenen und gesunden Kontrollen nicht signifikant unterscheidet. Die Armschwungs-Asymmetrie bei IPS-Patienten war jedoch höher als bei den Kontrollen (Lewek et al. 2010; auch: Gelb et al.

1999, Wood et al. 2002, Lee et al. 2004). Auch eine höhere Variabilität konnte bei IPS-Patienten beobachtet werden (Huang et al. 2012, Mirelman et al. 2016).

1.2.3 Armschwung bei prodromalem IPS bzw. Hochrisikopersonen für das IPS

Die beobachteten Veränderungen des Armschwunges bei IPS-Patienten sowie die bedeutende Funktion des Armschwunges während des Gehens, lassen eine Schlüsselfunktion auch in der prodromalen IPS-Erkennung vermuten. Die Quantifizierung solcher Veränderungen des Armschwunges konnte bereits mittels technischer Bewegungsanalysen erfolgen (Maetzler et al. 2012, Maetzler et al. 2013, Mirelman et al. 2016; vgl. auch 1.3).

Vermutet wurden beispielsweise subtile Veränderungen des Armschwunges und der axialen Rotation bereits in der prodromalen Phase des IPS. Mirelman und Kollegen (Mirelman et al. 2016) verglichen hierzu mittels tragbarer Sensoren gesammelte Daten von Probanden mit hohem Risiko für zukünftiges IPS mit Kontrollen während dem normalen Gehen (NG) sowie während DT. Unter DT zeigten die Risikoprobanden eine höhere Armschwungasymmetrie, -variabilität der Armschwungamplitude und eine reduzierte Bewegungsflüssigkeit. Der Vergleich dieser Gruppen führte daher die Untersucher zu dem Schluss, dass v. a. Armschwungasymmetrie und -variabilität als differenzierende Marker genutzt werden können und so einen prädiktiven Wert für die Prädiktion des IPS haben könnten. Mit prospektiven Untersuchungen sollte festgestellt werden, ob diese oder weitere Parameter des Armschwunges als Motormarker von prodromalem IPS genutzt werden können (Mirelman et al. 2016).

Des Weiteren konnte als sensitiver PM bei IPS-Patienten auch die Spitzenwinkelgeschwindigkeit (SWG), also die höchste erreichte Geschwindigkeit während des Armschwunges, (Zampieri et al. 2011, Maetzler et al. 2013) herausgestellt werden.

Veränderungen von Armschwungparametern in der prodromalen Phase des IPS konnten folglich bereits teilweise nachgewiesen werden. Es ist daher möglicherweise lohnenswert, weitere Parameter des Armschwunges hinsichtlich deren Potential für die Früherkennung des IPS zu untersuchen.

1.3 Quantitative Bewegungsanalyse

Insbesondere im klinischen Alltag findet die „*Unified Parkinson Disease Rating Scale*“ (UPDRS) zur Erfassung motorischer Symptome des IPS ihre Nutzung. Damit ist eine Beurteilung der Sprache, Mimik, Tremor, Rigidität sowie Bradykinese in verschiedenen Körperregionen möglich (Goetz et al. 2008). Die Skala detektiert motorische Einschränkung verhältnismäßig zuverlässig; der Ungenauigkeit des untersuchenden Auges geschuldet, entgehen diesem jedoch entscheidende, subtile Einschränkungen geringen Ausmaßes (Maetzler et al. 2012). Aufgrund dieser Ungenauigkeit werden zunehmend quantitative Messsysteme zur exakteren Erfassung solcher minimalen Gang- und Bewegungsveränderungen eingesetzt. Diese erlauben eine höhere Auflösung der detektierten Parameter sowie reliablere Ergebnisse (Yang et al. 2010, Maetzler et al. 2013, Louter et al. 2014).

Zu diesen quantitativen Messverfahren gehören zum Beispiel kameragesteuerte, dreidimensionale Aufzeichnungssysteme (z.B. Vincon®; vgl. Najafi et al. 2003, Alice et al. 2007), Bodenmatten mit integrierten Sensoren (z.B. GaitMat®; vgl. Bilney et al. 2003, Yang et al. 2008, Najafi et al. 2009) oder etwa inertielle, portable Sensorsysteme (z.B. Mobility Lab®, Rehagait®, McRoberts®, Gait Up®, etc.; vgl. Yang et al. 2010, Shany et al. 2012, Tao et al. 2012, Maetzler et al. 2013, Son et al. 2014). Vor allem letztere bieten Vorteile, da sie nicht an bestimmte Örtlichkeiten gebunden sind und damit auch Untersuchungen im häuslichen Umfeld leichter möglich werden.

Solche tragbare Sensoren bieten durch ihre quantitative Bewegungsanalyse eine kostengünstigere und einfach handzuhabende Alternative zu den anderen bisher bekannten Methoden. Durch das unmittelbare Tragen am Körper und der Möglichkeit der punktuellen Bewertung einzelner Körperregionen, Achsen und Gelenke kann eine exakte und differenzierte Analyse sowie Bewertung erfolgen.

Hierbei werden verschiedene Messverfahren genutzt, wie etwa Accelerometer, Gyroskope oder Magnetometer (Lee et al. 2007, Dejnabadi et al. 2005). Insbesondere Accelerometer haben in den letzten Jahrzehnten an Bedeutung gewonnen (Yang et al. 2010). Im Vergleich zu anderen Messverfahren wiesen Accelerometer eine hohe Validität bei der Messung von räumlich-zeitlichen Gangparametern auf (Mancini et al. 2011, Maffioletti et al. 2008).

Auch in der Erforschung des IPS wurde die Methode der quantitativen Bewegungsmessung ein wichtiges Messinstrument. So wurden derartige Sensorsysteme genutzt, um Unterschiede verschiedener Untersuchungsgruppen, betroffener Patienten und gesunder Probanden, herauszustellen (Haaxma et al. 2010, Mirelman et al. 2011). Beispielsweise verhalfen Unterarmsensoren der Aufnahme etwa des Tremors und der Bradykinese (Griffiths et al. 2012). Des Weiteren konnten auch für die prodromale Phase – noch vor Auftreten der klassischen klinischen Kardinalsymptome – motorische Einschränkungen ermittelt werden, die mittels technischer, quantitativer Bewegungsanalyse aufgezeichnet wurden (Mancini et al. 2011, Mirelman et al. 2011, Maetzler et al. 2012). Mithilfe von tragbaren Sensoren wurden zudem auch bereits Veränderungen des Armschwunges während des Ganges untersucht (Maetzler et al. 2012, Maetzler et al. 2013, Mirelman et al. 2016).

1.4 Fragestellung

Aufbauend auf die herangezogene und hier dargestellte Literatur, bearbeitet diese Arbeit folgende Hypothesen:

- 1.) Die motorischen Parameter des Armschwunges unterscheiden sich zwischen Probanden ohne PM und IPS-Patienten in räumlicher Dimension, zeitlicher Dimension, Variabilität der Bewegungen und Symmetrie. DT verstärkt dieses Phänomen.
- 2.) Je höher bei den Hochrisikoprobanden die Anzahl intraindividuelle Risikofaktoren und PM ist und somit auch das Risiko, zukünftig an einem IPS zu erkranken, desto näher liegen die aufgezeichneten Armschwungparameter an jenen von bereits erkrankten IPS-Patienten.

2 Methodik

Die Arbeit stützt sich auf zwei bereits existente Studien zur Früherkennung von neurodegenerativen Erkrankungen mit dem Ziel, den Verlauf sowie die Ausbildung von Frühsymptomen, aber auch Konstellationen von Risikomarkern und PM festzustellen und besser verstehen zu können.

2.1 Die TREND-Studie

Die Studie „Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration“ (TREND) setzt sich seit dem Jahr 2009 zum Ziel, Daten zu bereits bekannten prognostischen Frühmarkern neurodegenerativer Erkrankungen zu erheben und neue PM zu definieren. Hierdurch sollen Erkenntnisse über die Entstehung und mögliche Entwicklung vor allem der Alzheimer-Demenz sowie des IPS ermittelt werden, um anhand dieser Erkenntnisse die Erkrankungen zukünftig bereits frühzeitiger diagnostizieren zu können.

Die Studie wird von den Arbeitsgruppen Klinische Neurodegeneration (Prof. Berg) und Funktionelle Neurogeriatrie (Prof. Maetzler) in Kooperation mit der Klinik für Neurologie – Abteilung Neurodegenerative Erkrankungen sowie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie durchgeführt. Das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH) unterstützen die Studie. Eine ethische Prüfung des Studiendesigns und der Studiendurchführung liegt vor (Ethik-Nr. 90/2009BO2).

2.1.1 Studiendesign

Die TREND-Studie ist eine prospektive longitudinale Beobachtungsstudie mit insgesamt 1200 Probanden. Die Untersuchungen werden hierbei ambulant im 2-Jahres-Rhythmus durchgeführt und beinhalten verschiedene Einzeluntersuchungen und Befragungen der Probanden, welche im Folgenden dargestellt werden. Durch den Beginn der Studie im Jahr 2009/2010 mit der ersten Untersuchungsrunde (Baseline), ergaben sich hieraus die zweite Untersuchungsrunde (Erstes Follow-Up) im Jahr 2011/2012, die dritte Untersuchungsrunde (Zweites Follow-Up) im Jahr 2013/2014 sowie die vierte Untersuchungsrunde (Drittes Follow-Up) im Jahr 2015/2016, aus welcher auch die meisten Daten der hier vorliegenden

Arbeit extrahiert wurden. Mittlerweile wurde auch ein Viertes Follow-Up (2017/2018) durchgeführt.

2.1.2 Studienpopulation

Die Rekrutierung von Probanden zu Beginn der Studie erfolgte mittels folgender Ausschlusskriterien: Alter unter 50 oder über 80 Jahre, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen nach DSM IV (z.B. IPS, Demenz, Schizophrenie, Schlaganfall, bipolare Störungen, langjährige Anorexie, schwere Persönlichkeitsstörungen) sowie Hirntraumata, kognitive Defizite, welche nicht durch die Symptome wie etwa Depression erklärt sind, Immobilität, Einnahme von Neuroleptika innerhalb der letzten drei Monate, Einnahme von Benzodiazepinen von mehr als der Äquivalenzdosis zu 1,5 mg Lorazepam/Tag.

Bei Aufnahme in die Studienpopulation waren bereits vorhandene Risikofaktoren zur Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen ausschlaggebend, woraus sich eine Aufteilung von je etwa 200 Probanden mit einer Depression, einer Hyposmie und einer REM-Schlafverhaltensstörung sowie einer Gruppe ohne Risikofaktoren ergibt. Mögliche Kombinationen mehrerer Risikofaktoren wurden hierbei vorzugsweise in die Studie aufgenommen.

In die Baseline-Erhebung wurden 715 Probanden eingeschlossen. Diese Kohorte wurde im ersten Follow-up um insgesamt 427 Probanden aus einer vorangehenden ähnlichen Studie „PRIPS“ (Berg et al. 2013) – „Prospective validation of risk markers for Parkinson’s disease“ – ergänzt. Die PRIPS-Studie war im Vergleich zur TREND-Studie jedoch nicht im Sinne einer Risiko-Kohorte konstituiert, sondern vielmehr bevölkerungsbasiert zusammengestellt. Zudem wurden einige weitere Probanden nach den Ein- und Ausschlusskriterien der Baseline-Untersuchung nachrekrutiert. So nehmen aktuell ca. 1200 Probanden an den Untersuchungen der TREND-Studie teil und haben entweder eines oder mehrere der Risikofaktoren REM-Schlafstörung, Störung der Geruchswahrnehmung und Depression oder aber sie zeigen keines dieser Symptome und gehören daher zur Kontrollgruppe ohne PM.

2.1.3 Gruppeneinteilung

Es wurde eine Einteilung der Probanden anhand des Vorhandenseins und der Anzahl ihrer PM (Depression, Hyposmie und RBD) vorgenommen. Hierbei wurden Probanden ohne PM als Kontrollprobanden angesehen. Folgend waren Probandengruppen mit 1-3 PM verschiedenster Kombination möglich.

Entscheidend für das Vorliegen einer Diagnose des vorliegenden Symptoms waren folgende Diagnoseskalen:

Eine mögliche aktuelle Depression wurde in der durchgeführten Studie mittels des „*Beck-Depressions-Inventars*“ (*BDI*) erhoben (Kühner et al. 2007, Beck et al. 1996). Probanden, die hierbei eine Punktezahl von ≥ 18 Punkten erreichten, wurden in die Kohorte „Depression“ aufgenommen (frühere Studien schlugen einen Cut-off von ≥ 14 vor, Kühner et al. 2007; der hier verwandte Cut-off scheint daher durchaus zuverlässig, vgl. auch die Arbeit von Niebler 2012, Kap. 4.2.2). Auch wurden Probanden eingeschlossen, die anamnestisch angaben, zumindest einmalig in der Vergangenheit unter einer Depression gelitten zu haben.

Das Riechvermögen wurde mit der 16-Item Riechtestbatterie der Sniffin Sticks erfasst. Eine Hyposmie lag vor, wenn der Proband ≤ 11 Gerüche richtig definieren konnte (Hummel et al. 1997, Hummel et al. 2007, Daum et al. 2000). Sofern jedoch Probanden Einschränkungen wie etwa aktuellen Schnupfen oder zurückliegende Operationen im betroffenen Gebiet angegeben hatten und folgend im Test ein Ergebnis erzielten, das eine Klassifizierung als hyposmisch zur Folge hätte, wurden diese in der Kategorie „Hyposmie“ nicht berücksichtigt.

Eine Zuteilung zur Kategorie der Probanden mit einer RBD wurde vorgenommen, sofern bei der Durchführung des *RBDSQ* eine Punktezahl von ≥ 5 Punkten erreicht wurde (Sensitivität = 0.96, Spezifität = 0.56, vgl. Stiasny-Kolster et al. 2007).

2.1.4 Studienentwicklung

Baseline: Bestandteile dieser Untersuchungen waren vor allem eine ausführliche neurologische Testung, eine quantitative Bewegungsmessung mit einem tragbaren Sensor des unteren LWS-Bereichs (Dynaport® von McRoberts, Den Haag, Niederlande), eine ausführliche Riechprüfung (Sniffin Sticks), eine ausführliche neuropsychologische Testung (CERAD plus) und eine Ultraschall-Untersuchung (TCS).

1. Follow Up: Neben den Untersuchungen der Baseline-Untersuchung kamen nun neu eine Feinmotorik-Untersuchung (Q-Motor Test) (Maetzler et al. 2015) hinzu, ebenso die Untersuchung der Vagus evozierten Potentiale mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) (Villringer et al. 1993), eine autonome Testung (Herzfrequenzvariabilität, Haapaniemi et al. 2001; sympathische Hautantwort, Wang et al. 1993, Marinis et al. 2000) und ein Farbsehtest.

2. Follow Up: Ab dieser Untersuchung erfolgte die quantitative Bewegungsmessung mit dem MobilityLab System, bestehend aus acht am Körper verteilten Sensoren. An den Handgelenken wurden zwei der Sensoren befestigt, womit ab diesem Zeitpunkt auch quantitative Daten zum Armschwung erhoben werden konnten. Bei dieser Untersuchungsrunde wurde zudem zusätzlich eine Eye-Tracking-Untersuchung hinzugefügt sowie die Messung der Bioimpedanz, was die Bestimmung der Muskelmasse erlaubt (Drey et al. 2017).

3. Follow Up: Die Untersuchungen des 2. Follow Ups wurde beibehalten.

2.1.5 Studiendurchführung

Die Untersuchungen zur Erhebung der für diese Arbeit relevanten Daten wurden als Zirkeltraining mit fünf Teststationen gestaltet, die jeweils 35 Minuten dauerten (vgl. hierzu Abb. 2).

Im Folgenden soll nun eine kurze Darstellung der einzelnen Teststationen der durchgeführten Testkohorte, also des 3. Follow Ups, stattfinden.

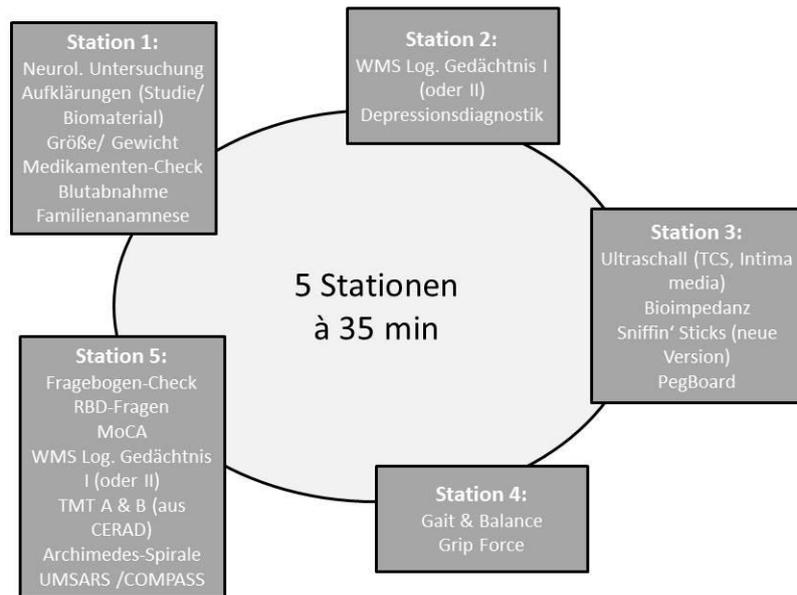


Abb. 1: Darstellung des Gesamtdurchlaufes der TREND-Testung des 3. Follow-Ups

Weiterführende Literaturhinweise zu den durchgeführten Testungen seien hier erwähnt:

Station 1: Neurologische Untersuchung

Blutabnahme Messung von Gewicht und Körpergröße.

Station 2: CERAD plus (Hulette et al. 1995)

Trail Making Test (Tombaugh 2004, Arnett et al. 1996)

WMS Langzeitgedächtnis (Wechsler 2000)

Depressionstestung mithilfe des „Beck-Depressions-Inventars“ (BDI) (Kühner et al. 2007, Beck et al. 1996)

Station 3: Sonographische Untersuchung (Berg et al. 2008)

Bioimpedanz-Messung (Drey et al. 2017)

Geruchstestung

Mithilfe der ‚Sniffin‘ Sticks‘ konnte die aktuelle Geruchswahrnehmung ermittelt werden (Daum et al. 2000). Dieser erlaubte im Verlauf Aussagen über eine Abnahme der Geruchswahrnehmung treffen zu können, bis hin zur Ermittlung einer klinischen Hyposmie als

einem der wichtigen PM eines IPS. IPS-Patienten zeigten eine signifikant niedrigere Identifikationsleistung als Kontrollprobanden, so dass die Identifikation von ≤ 11 Gerüchen bei der Testung mit 16 Duftstiften als Cut-off sinnvoll erscheint (vgl. Daum et al. 2000).
„Purdue PegBoard Test“ (Buddenberg et al. 2000).

Station 4: Gang und Balance (Quantitative Bewegungsmessung)

Mithilfe der Bewegungsmessung mittels Mobility Lab (vgl. 1.2 und 1.3 sowie detaillierte Darstellung nachfolgend unter 3.3) der vierten Station wurden insbesondere Gang- und Bewegungsmuster der Probanden analysiert. Insbesondere waren hierbei Gehstrecken und Wendungen sowie die Messung der Balance von besonderer Bedeutung.

Greifkraft

Station 5: Fragebogen-Check

Vegetative Anamnese und Fragen zu RBD

Montreal-Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al. 2005)

Teile von CERAD plus und WMS Langzeitgedächtnistest

Archimedes-Spirale (Miralles et al. 2006)

2.2 Messung der IPS-Patienten

Die gewonnenen Daten der Probanden ohne PM sowie der Probanden mit einer verschiedenen Anzahl und Konstellation von PM sollten folgend einem Vergleich mit Werten von IPS-Patienten unterzogen werden. Hierfür nutzte die vorliegende Arbeit Daten aus einer anderen am Universitätsklinikum durchgeführten Querschnittsuntersuchung von IPS-Patienten. Eine detaillierte Beschreibung dieser Kohorte ist in einer anderen Doktorarbeit der Arbeitsgruppe durchgeführt worden: „Die COEN-Studie ist ein Kooperationsprojekt des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Tübingen und des Canadian Institutes of Health Research in Toronto, Kanada. In beiden Zentren wurden Analysen und

Untersuchungen an Probanden bzw. deren Biomaterial vorgenommen. [...] Ziel der Studie war die Identifikation eines möglichen inflammatorischen PD-Endophänotyps [PD = Parkinson's disease; FF]. Hierzu wurden die klinischen Untersuchungsergebnisse und Biomaterial-Analysen von 206 Probanden berücksichtigt“ (Bernhard, Diss. 2016).

Insbesondere die Erhebung von quantitativen Bewegungsdaten erfolgte in dieser Studie mit denselben Paradigmen und Geräten, wie dies auch beim 3. Follow Up der TREND-Studie durchgeführt wurde. Diese Daten waren somit vergleichbar. Im Folgenden wird der Ablauf dieser quantitativen Bewegungsmessung detaillierter dargestellt.

2.3 Quantitative Bewegungsmessung

Für die in dieser Arbeit erhobenen Daten wurden inertiale, portable Sensorsysteme der APDM Wearable Technologies Inc. verwendet (<http://www.apdm.com>), welche die Bewegungsmessung durch acht Sensoren in verschiedenen Körperbereichen ermöglichten (1x Brust, 1x Kreuzbein, 2x Handgelenke, 2x Schienbeine und 2x Füße). Diese sind nachfolgend dargestellt:



Abb. 2: Darstellungen der genutzten inertialen, portablen Sensorsysteme der „APDM Wearable Technologies“ ©. Darstellung mit freundlicher Genehmigung von APDM.

Mit dieser technischen Ausstattung durchliefen die Probanden ein Bewegungsprotokoll mit folgendem Aufbau und Umfang:

a. Instrumented Timed up and go Test (iTUG)

Der Instrumented Timed up and go Test ist ein Testverfahren zur Ermittlung der Mobilität von Probanden. In dem speziellen Setting mussten die Probanden nach einem Startsignal aufstehen, eine Distanz von 7 m zurückzulegen, umkehren, zurückgehen und sich wieder hinsetzen. Dies wurde einmal mit der Anweisung „normales Tempo“ und einmal „schnelles Tempo“ absolviert. Es werden auf diese Weise folgende alltagsrelevante Bewegungen erfasst: Aufstehen, Gehen, Umdrehen, Hinsetzen.

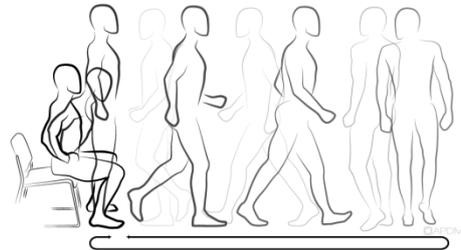


Abb. 3: Timed up and go Test (APDM ©)

b. Instrumented Stand and Walk Test (iSAW)

Hierzu wurde der Proband aufgefordert sich zunächst 30 s der Messung nicht zu bewegen und still zu stehen, auf ein Startsignal wiederum 7 m gerader Strecke zurückzulegen, umzukehren und dann an der Startposition wieder anzuhalten. Auch dies wurde einmal mit der Anweisung „normales Tempo“ und einmal „schnelles Tempo“ absolviert. Der Stand and Walk Test erlaubt die Beurteilung von posturaler Stabilität während des ruhigen Stehens, die Schrittiniziation, das Gehen und die Qualität von Umdrehbewegungen.

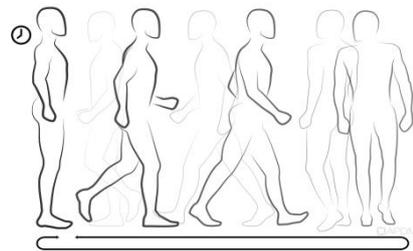


Abb. 4: Stand and Walk Test (APDM ©)

c. Postural Sway Test (SWAY)

Hierzu wurde der Proband aufgefordert sich auf eine Kaltschaummatte (AIREX Balance-Pad®) zu stellen, welche die Balance erschwert. Die Fußposition hatte dabei wenn möglich einen maximalen Abstand von 5 cm

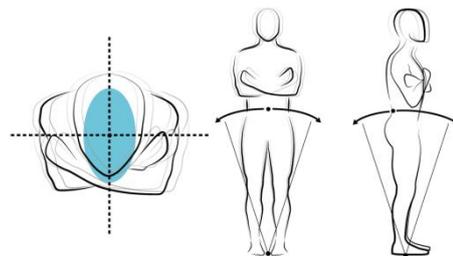


Abb. 5: Postural Sway Test – Balanceanalyse (APDM ©)

und war um eine halbe Fußlänge versetzt (Semitandem-Stand). Sofern dies nicht möglich war, wurde zunächst ein normaler Stand mit unter 5 cm Abstand genutzt. Sofern auch dies nicht möglich war, wurde ein normaler Stand mit über 5 cm großem Abstand der Füße genutzt. Dies wird zunächst mit geschlossenen

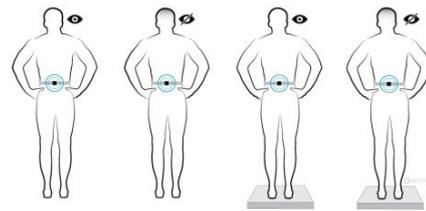


Abb. 6: Postural Sway Test –
Verschiedene Konditionen (APDM ©)

und folgend mit offenen Augen für jeweils 30 s absolviert. Die Untersuchung ohne Kaltschaummatte erfolgte bereits innerhalb der ersten 30 s des Stand and Walk Tests. Der Postural Sway Test ermöglicht die Aufzeichnung des Gleichgewichts des untersuchten Teilnehmers unter verschiedenen Bedingungen.

d. Instrumented Walk Test (iWALK)

Diese Untersuchung diente als Grundlage der hier vorgestellten Arbeit. Hierzu wurde der Proband aufgefordert auf Startsignal hin eine gut-beleuchtete Gangstrecke von 20 Metern Länge und zwei Metern Breite kontinuierlich 1 min lang zu begehen.

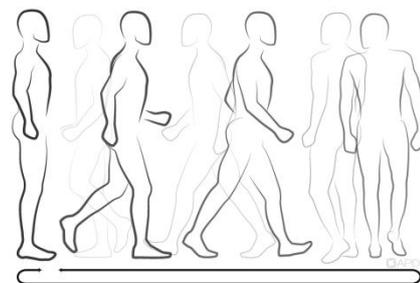


Abb. 7: Walk Test (APDM ©)

Auch diese Aufgabe wurde in vier Durchläufen unter verschiedenen Bedingungen absolviert und mit anderen Aufgaben verknüpft: Der erste Durchgang stellte hierbei die Messung unter der Anweisung „schnelles Gehtempo“ dar, der zweite jene unter der Anweisung „normales Gehtempo“. Die zwei weiteren Durchläufe wurden jeweils mit einer DT-Aufgabe verknüpft. So bestand der dritte Durchlauf aus der Verbindung schnellen Gehens (SG) mit der Aufgabe, Kreuze auf ein vorgefertigtes Rasterblatt mit 60 Kästchen zu zeichnen (Box-Checking). Die Probanden wurden instruiert möglichst schnell, vertikal Kreuze in die Kästchen zu setzen. Das Rasterpapier war hierzu auf einem Klemmbrett befestigt. Das Experiment erforderte eine fortwährende, visuelle Beobachtung des Rasterblattes während des Gehens, was somit Leistungseinschränkungen während des DT auf ideale Weise beobachtbar machte (Hobert et al. 2011).

In ähnlicher Weise war auch der vierte Durchgang gestaltet. Anstelle jedoch der optisch-motorischen Aufgabe des Kreuze-Zeichnens, wurde nun zusätzlich zum SG die kognitive Aufgabe des Rechnens mittels einer seriellen Subtraktion gestellt. So sollten die Probanden von einer festgelegten, dreistelligen Ausgangszahl kontinuierlich während dem SG in 7er-Schritten subtrahieren. Ebenfalls sollte keine der beiden Aufgabenteile hierbei bevorzugt werden.

Für beide DT Aufgaben (Kreuze-Zeichnen, Serielle Subtraktion) wurden zuvor bereits Kontrolldurchläufe im Stand durchgeführt. Ebenso erlaubte die Durchführung bei eingeschränkter Rechenfähigkeit des Probanden eine Vereinfachung in 3er-Schritte, je nach Kontrolldurchlauf. Mit dem iWALK Test konnten Dimensionen der Qualität von Arm- und Beinbewegungen sowie des Körperstammes während des Geradeaus-Gehens – auch unter verschiedenen Konditionen – untersucht werden. Ebenso ermöglichte er die Bewertung von Drehbewegungen an den Umkehrpunkten der Laufstrecke.

Aus der zugrundeliegenden Literatur und der detektierten Daten der sensorischen Erfassung des Armschwunges ergaben sich für die Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit folgende motorische Marker des Armschwunges:

Spitzenwinkelgeschwindigkeit (SWG) [°/sec]

Spitze (95%) bzw. die Maxima der Winkelgeschwindigkeit des Armes in Schwungphase in Grad pro Sekunde. Für diesen Motormarker konnte bereits gezeigt werden, dass dieser als sensitiver PM in IPS-Patienten gemessen werden konnte und auch eine exzellente test-retest-Reliabilität erwies ($\rho = 0.90$, Zampieri et al. 2011; Maetzler et al. 2013).

Rotationsbewegung des Armes (RoM Arm) [°]

Die sagittale Rotationsbewegung der Arme während des Armschwunges wurde bereits früh als möglicherweise relevanter Marker für die Identifikation des IPS identifiziert (Knutsson 1972, Murray et al. 1978). Dieser Parameter bildet den Durchschnitt der räumlichen Veränderung (3D-Vektor) der beiden Unterarme entlang der sagittalen Achse des Armes in Grad während des Armschwunges ab. Da wie bereits oben erwähnt das Ausmaß des Armschwunges (Amplitude) als

solche keine signifikante Unterscheidung gegenüber Kontrollen zulässt (Lewek et al. 2010), lässt sich erhoffen in der Rotationsbewegung einen zuverlässigen, räumlichen Bewegungsmarker zu finden. Dies konnte allerdings bisher noch nicht nachgewiesen werden (Mirelman et al. 2016).

Symbolischer Arm Symmetrie Index [%]

Eine erhöhte Armasymmetrie als motorisches Symptom des IPS wurde bereits an vorheriger Stelle erwähnt (Mirelman et al. 2016). Zur Erfassung dieser Asymmetrie bzw. Symmetrie des Armschwunges während des Ganges erscheint der Symbolische Arm Symmetrie Index eine gute Möglichkeit der Bewertung. Der Symbolische Arm Symmetrie Index ist ein Produkt, welches mit sechs weiteren Symmetrie-Messmethoden, darunter auch den meist genutzten (Crenshaw et al. 2006, Zifchock et al. 2008), evaluiert und verglichen wurde und beim Vergleich von IPS-Patienten mit Kontrollen hoch-sensitiv und spezifisch war (Sant'Anna et al. 2011). Ein höherer Symbolischer Arm Symmetrie Index bedeutete eine höhere Asymmetrie des Armschwunges.

Variabilität der SWG

Eine erhöhte Variabilität konnte bereits als signifikanter Parameter zur Unterscheidung von Kontrollen und IPS-Patienten herausgestellt werden (Mirelman et al. 2016); hierbei wurde die Variabilität der Armschwungamplitude genutzt. Der Parameter der Variabilität von SWG ist noch nicht als verändert gezeigt bei IPS-Patienten, scheint jedoch als vielversprechender Marker in Anbetracht der Variabilität, die sich bei anderen Motormarkern in Zusammenhang mit einem IPS finden.

Mit den hier vorgestellten Parametern werden die verschiedenen Aspekte des Armschwunges ermittelt: Räumliche Veränderung (Rotationsbewegung des Armes) kombiniert mit zeitlicher Veränderung (SWG) sowie deren Variabilität (Variabilität der SWG) und die Symmetrie der beiden Arme (Arm Symmetrie Index).

2.4 Statistik

Die Daten wurden mithilfe der zugehörigen Algorithmen der APDM Wearable Technologies Inc. (<http://www.apdm.com>) analysiert. Die statistische Auswertung dieser Daten erfolgte mit dem Statistik-Programm JMP 11.1 von SAS (www.jmp.com). Werte von $p < 0.05$ wurden als signifikant gewertet.

Zu den vorhandenen Daten der IPS-Probanden wurde eine möglichst äquivalente Gruppe ohne PM in Hinsicht auf Geschlecht und Alter konstruiert (*Matching*). Es fand hierbei ein Ausschluss von Probanden statt, bei welchen motorische Datensätze fehlten (etwa durch technische Probleme der Sensorik/Software, fehlende Durchführungen von Aufgaben o.ä.) oder für welche kein passendes *Matching*-Korrelat gefunden werden konnte (etwa Altersunterschiede > 5 Jahre).

Deskriptive Statistikwerte sind folgend als „Mittelwert \pm Standardabweichung“ bzw. „Schätzer Kleinste-Quadrate-Mittelwert \pm Standardfehler“ (bei Berücksichtigung von Covariablen, siehe unten) dargestellt. Die statistischen Gruppenvergleiche wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Falls sich ein signifikanter Wert zeigte, wurde ein post-hoc Student's t-Test mit Bonferroni-Korrektur ($0.05 / \text{Anzahl der Gruppen}$) durchgeführt. Da sich die Gruppen teilweise signifikant hinsichtlich Geschlecht, Körpergröße, BDI und je genutzter Gehgeschwindigkeit unterschieden (siehe S. 32-36), wurden die Ergebnisse für diese Parameter sowie die Armschwungparameter mittels eines linearen Regressionsmodells korrigiert.

3 Ergebnisse

Der folgende Abschnitt stellt die demographischen und klinischen Ausgangswerte und die Ergebnisse der Bewegungsuntersuchungen dar. Bei letzterem werden die verschiedenen Gangarten (NG, SG, DT) berücksichtigt.

3.1 Demographische und Klinische Daten der Studienpopulation

Die nach der in 3.4 dargestellten Methode generierte Studienpopulation zeigte in Demographie und klinischer Befundung folgendes:

Die verschiedenen Kohorten waren bezüglich des Alters nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0.34$). Das Geschlechterverhältnis zwischen Probanden ohne PM und IPS-Patienten war vergleichbar. Ebenso zu den Kohorten mit 1 PM und 2 PM war der Unterschied nicht signifikant. Lediglich die Gruppe mit 3 PM unterschied sich mit einem höheren Frauenanteil signifikant von den anderen Gruppen ($p = 0.02$).

Das mittlere Körpergewicht der Gruppen war nicht signifikant verschieden ($p = 0.12$). Die mittlere Körpergröße unterschied sich hingegen signifikant ($p = 0.0002$, mit signifikant größeren Werten in den Gruppen ohne PM, mit 3 PM und IPS im Vergleich zu den Gruppen mit 1PM und 2PM). Vgl. Tab. 1.

Das allgemeine kognitive Funktionsniveau (MMSE) zeigte keine signifikante Differenz der verschiedenen Kohorten ($p = 0.47$).

Der BDI der Kohorte mit 2 PM war im Vergleich zu den Gruppen ohne PM ($p = 0.02$) und jener mit 1 PM ($p = 0.002$), wie erwartet, signifikant erhöht. Ebenso zeigten die Werte der IPS-Patienten eine signifikante Erhöhung im Vergleich zur Gruppe mit 1 PM ($p = 0.04$). Insgesamt ergab sich hieraus eine signifikante Unterscheidung der Kohorten von $p = 0.02$.

Bei der Bewertung des UPDRS III zeigten IPS-Patienten, wie erwartet, im Vergleich zu allen anderen Gruppen signifikant höhere Werte ($p < 0.0001$). Hierbei

ERGEBNISSE

erreichten Werte der IPS-Patienten ein Vielfaches der Werte der Probandengruppen. Probanden mit 1 oder 2 PM zeigten ähnliche Werte wie die Gruppe ohne PM. Vgl. Tab 1.

Tab. 1: Demographische Daten und klinische Beurteilungsskalen. Aufgeteilt wurden die Gruppen in eine Gruppe ohne PM, mit 1, 2 oder 3 PM verschiedener Konstellationen sowie IPS-Patienten.

	0 PM (n = 88)	1 PM (n = 153)			2 PM (n = 70)			3 PM (n = 13)	IPS (n = 88)	p-Wert
		Hyp (n = 70)	Dep (n = 72)	RBD (n = 11)	Hyp +De p (n = 42)	Dep +RB D (n = 18)	RBD +Hy p (n = 10)			
Alter [Jahre]	67.9 (6.3)	69.1 (7.0)			69.6 (7.1)			70.5 (6.9)	68.2 (6.4)	0.34
Geschlecht: männlich [%]	67	58			59			31 ^{+*}	67 [§]	0.02
Größe [cm]	170 (8)	168 ⁻ (8)			168 ⁻ (7)			170 ^{+*} (7)	173 ^{+*} (10)	0.0002
Gewicht [kg]	76.7 (12.5)	74.2 (13.4)			78.0 (13.2)			78.5 (13.1)	78.3 (13.3)	0.12
MMSE (0-30)	28.5 (1.3)	28.6 (1.4)			28.2 (1.8)			28.4 (1.7)	28.4 (1.6)	0.47
BDI (0-63)	6.5 (6.6)	6.3 (5.5)			9.3 ⁺ (6.2)			8.6 (3.7)	8.1 ⁺ (6.2)	0.02
UPDRS III (0-176)	2.8 (5.0)	2.0 (3.8)			2.9 (4.3)			4.9 (5.4)	25.7 ^{+*§} (11.2)	<0.0001

Darstellung der ermittelten Daten mittels Mittelwert und Standardabweichung. Die Berechnung der Signifikanzen zwischen den einzelnen Gruppen erfolgte mittels ANOVA und post-hoc Student's T-Test. - gegen „Gruppe ohne PM“; + gegen „Gruppe mit 1 PM“; * gegen „Gruppe mit 2 PM“; § gegen „Gruppe mit 3 PM“. BDI: Beck-Depressions-Inventar, MMSE: Mini-Mental State Examination, UPDRS III: Unified Parkinson Disease Rating Scale, 0/1/2/3 PM: Anzahl der Prodromalmarker, IPS: Gruppe des idiopathischen Parkinsonsyndroms.

3.2 Hypothese 1: Unterschiede motorischer Armschwungparameter zwischen Probanden ohne Prodromalmarker (PM) und IPS-Patienten

SWG der Arme

Die SWG der Arme zeigte in allen drei Durchläufen signifikant höhere Werte bei Probanden ohne PM im Vergleich zu IPS-Patienten ($p_{NG} < 0.0001$; $p_{SG} = 0.013$; $p_{DT} = 0.001$). Bei erhöhtem Gehtempo (vgl. Durchgang NG und SG) nahmen die Werte der SWG sowohl bei Probanden ohne PM als auch bei IPS-Patienten zu. Bei DT (Schnelles Gehen mit zeitgleicher serienfolgender Subtraktion) zeigten sich signifikante Differenzen zwischen den beiden Gruppen. Während die Gruppe ohne PM vergleichbare Ergebnisse aufwies wie bei schnellem Gehtempo, zeigten IPS-Patienten reduzierte SWG – vergleichbar den Werten bei normalem Gehtempo. Vgl. hierzu Tab. 2, 3 und 4.

Rotationsbewegung der Arme während des Armschwunges

Die Rotationsbewegung der Arme zeigte bei der Gruppe ohne PM in den Durchläufen des NG und des DT signifikant höhere Werte als die IPS-Patienten ($p_{NG} = 0.001$, $p_{DT} = 0.0003$). Die Werte erhöhten sich mit zunehmendem Gehtempo sowohl bei Probanden ohne PM als auch bei IPS-Patienten. Unter zusätzlicher DT-Bedingung zeigten IPS-Patienten einen Abfall dieses Rotationsbewegungsausmaßes. Die Probanden ohne PM hingegen zeigten noch höhere Werte als bei SG. Vgl. hierzu Tab. 2, 3 und 4.

Symbolischer Arm Symmetrie Index

Der Symbolische Arm Symmetrie Index zeigte in allen Durchläufen für die Gruppe ohne PM signifikant geringere Werte als jene der IPS-Patienten ($p_{NG} = 0.002$, $p_{SG/DT} \leq 0.0001$), sprich einem symmetrischeren Armschwung als bei IPS-Patienten. Zusätzlich zeigte der Symbolische Arm Symmetrie Index beider Gruppen bei erhöhtem Gehtempo niedrigere Werte; unter DT-Bedingung jedoch höhere Werte, vergleichbar mit jenen des normalen Gehtempo. Vgl. hierzu Tab. 2, 3 und 4.

Variabilität der SWG des Armschwunges

Die Variabilität der SWG zeigte unter NG keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p_{NG} = 0.17$), ebenso unter SG ($p_{SG} = 0.84$). Auch unter DT-Bedingung zeigten die Werte keinen signifikanten Unterschied ($p_{DT} = 0.06$), wobei die Gruppe der IPS-Patienten eine erhöhte Variabilität der SWG des Armschwunges im Vergleich zu den Probanden ohne PM zeigten. Vgl. hierzu Tab. 2, 3 und 4.

Gehgeschwindigkeit

Die Gehgeschwindigkeit wies signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in allen Paradigmen auf ($p_{NG} = 0.01$, $p_{SG} = 0.0002$, $p_{DT} < 0.0001$). Hierbei wiesen die Probanden ohne PM im Vergleich zu den betroffenen IPS-Patienten erhöhte Gehgeschwindigkeiten in allen drei Durchläufen auf. Vergleichbar zu den vorigen Parametern konnte hierbei eine Erhöhung bei SG beobachtet werden sowie eine Senkung dieses Wertes unter Hinzunahme der DT-Bedingung. Dies galt für beide Gruppen in vergleichbarer Weise. Aufgrund dieser Unterschiede wurde eine statistische Korrektur notwendig, welche die Gehgeschwindigkeit je nach Gangmodus und Gruppe als Ko-Variable mitberücksichtigte. Vgl. hierzu Tab. 2, 3 und 4.

ERGEBNISSE

Tab. 2: Armschwung-Parameter von Probanden ohne PM und IPS-Patienten bei NG.

	0 PM	IPS	p-Wert
Spitzenwinkelgeschw. [$^{\circ}/s$]	226 \pm 9.5	168 \pm 7.0	< 0.0001
Rotationsausmaß [$^{\circ}$]	28.7 \pm 1.8	21.1 \pm 1.3	0.0007
Arm Sym. Index [%]	24.2 \pm 2.2	33.0 \pm 1.6	0.02
Variab. Spitzenwinkelgeschw. [*]	0.14 \pm 0.01	0.15 \pm 0.01	0.17
Gehgeschwindigkeit [m/s]	1.40 \pm 0.02	1.32 \pm 0.02	0.01

Ergebnisse und p-Werte von Probanden ohne PM und IPS-Patienten; Ergebnisse dargestellt als Schätzer Kleinste-Quadrate-Mittelwert und Standardfehler nach Korrektur aller Armschwungparameter nach Geschlecht, Körpergröße, BDI und jeweiliger Gehgeschwindigkeit; Gehgeschwindigkeit korrigiert nach Geschlecht, Körpergröße und BDI. $^{\circ}$ = Grad, m = Meter, s = Sekunde, Variabilität der SWG dimensionslos.

Tab. 3: Armschwung-Parameter von Probanden ohne PM und IPS-Patienten bei SG.

	0 PM	IPS	p-Wert
Spitzenwinkelgeschw. [$^{\circ}/s$]	271 \pm 12	233 \pm 9	0.01
Rotationsausmaß [$^{\circ}$]	30.7 \pm 2.2	25.6 \pm 1.6	0.06
Arm Sym. Index [%]	19.5 \pm 2.0	30.3 \pm 1.4	< 0.0001
Variab. Spitzenwinkelgeschw. [*]	0.14 \pm 0.01	0.14 \pm 0.01	0.84
Gehgeschwindigkeit [m/s]	1.63 \pm 0.03	1.49 \pm 0.02	0.0002

Ergebnisse und p-Werte von Probanden ohne PM und IPS-Patienten; Ergebnisse dargestellt als Schätzer Kleinste-Quadrate-Mittelwert und Standardfehler nach Korrektur aller Armschwungparameter nach Geschlecht, Körpergröße, BDI und jeweiliger Gehgeschwindigkeit; Gehgeschwindigkeit korrigiert nach Geschlecht, Körpergröße und BDI. $^{\circ}$ = Grad, m = Meter, s = Sekunde, Variabilität der SWG dimensionslos.

Tab. 4: Armschwung-Parameter von Probanden ohne PM und IPS-Patienten bei SG und zeitgleicher, rechnerischer Subtraktion (DT).

	0 PM	IPS	p-Wert
Spitzenwinkelgeschw. [$^{\circ}/s$]	261 \pm 13.5	203 \pm 10.1	0.001
Rotationsausmaß [$^{\circ}$]	31.2 \pm 2.1	21.5 \pm 1.6	0.0003
Arm Sym. Index [%]	20.9 \pm 2.4	34.6 \pm 1.8	< 0.0001
Variab. Spitzenwinkelgeschw. [*]	0.14 \pm 0.01	0.18 \pm 0.01	0.055
Gehgeschwindigkeit [m/s]	1.45 \pm 0.03	1.24 \pm 0.02	< 0.0001

Ergebnisse und p-Werte von Probanden ohne PM und IPS-Patienten; Ergebnisse dargestellt als Schätzer Kleinste-Quadrate-Mittelwert und Standardfehler nach Korrektur aller Armschwungparameter nach Geschlecht, Körpergröße, BDI und jeweiliger Gehgeschwindigkeit; Gehgeschwindigkeit korrigiert nach Geschlecht, Körpergröße und BDI. $^{\circ}$ = Grad, m = Meter, s = Sekunde, Variabilität der SWG dimensionslos.

Zur näheren Differenzierung des Verhaltens der Armschwungparameter während des Gehens unter den verschiedenen Bedingungen bedarf es eines direkten Vergleiches der verschiedenen Gangmodi in der jeweiligen Gruppe (Differenz zwischen NG und SG sowie zwischen SG+DT). So können Unterschiede zwischen den verschiedenen Gangbedingungen herausgestellt werden, die ebenfalls für die Parametersuche zur Frühklassifizierung von Bedeutung sein könnten (vgl. zu dieser Methode auch Hobert et al. 2017):

SWG der Arme

Die Werte der Differenz der SWG der Arme von SG im Vergleich zu NG zwischen den Werten von IPS-Patienten und Probanden ohne PM zeigten keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.34$). Vgl. hierzu Tab. 5.

Die Werte zur Differenz von SG und DT-Bedingung zeigten hingegen für IPS-Patienten eine signifikant höhere SWG-Veränderung als für Probanden ohne PM ($p < 0.01$).

Es fällt auf, dass während die Probanden ohne PM nur eine geringe Differenz des Wertes ($10.1 \pm 10.9 \text{ }^\circ/\text{s}$) durch das Hinzufügen der DT Aufgabe aufwiesen und somit die SWG des Armschwunges unter den untersuchten Modi wenig Veränderung zeigte, sich bei IPS-Patienten eine deutliche Erhöhung des Wertes der SWG unter DT zeigte ($31.2 \pm 7.7 \text{ }^\circ/\text{s}$). Die Bewegungen der Arme zeigten also bei IPS-Patienten eine erhöhte Veränderung des Wertes der SWG durch Hinzunahme des DT als bei Probanden der gesunden Kontrollgruppe. Vgl. hierzu Tab. 6.

Rotationsbewegung der Arme während des Armschwunges

Die Werte der Differenz der Rotationsbewegung der Arme von IPS-Patienten und Probanden ohne PM zwischen NG und SG zeigten keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.11$). Vgl. hierzu Tab. 5.

Zwischen den Werten bei SG und DT zeigte sich eine signifikante Differenz ($p = 0.02$). Während bei den Probanden ohne PM eine minimale Erhöhung des Ausmaßes der Rotationsbewegung ($0.5 \pm 1.6 \text{ }^\circ$) beobachtbar war, zeigte die Gruppe der IPS-Patienten eine Reduktion ($-4.1 \pm 1.1 \text{ }^\circ$). Vgl. Tab. 6.

Symbolischer Arm Symmetrie Index

Die Werte der Differenz des Symbolischen Arm Symmetrie Indices von IPS-Patienten und Probanden ohne PM zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gangmodi ($p = 0.49$ für NG versus SG; $p = 0.67$ für SG versus DT). Vgl. hierzu Tab. 5 und 6.

Variabilität der SWG Armschwunges

Die Werte der Differenz der Variabilität der SWG zeigten keine signifikante Veränderung zwischen NG und SG ($p = 0.28$). Vgl. hierzu Tab. 5.

Zwischen den Werten bei SG und DT zeigte sich eine signifikante Differenz ($p = 0.01$). Probanden ohne PM zeigten kaum eine Veränderung der Variabilität unter Hinzunahme des DT (-0.001 ± 0.015). IPS-Patienten hingegen zeigten eine deutlich erhöhte Variabilität des Armschwunges bei Hinzunahme des DT (0.044 ± 0.011). Vgl. hierzu Tab. 6.

Gehgeschwindigkeit

Die Werte der Differenz der Gehgeschwindigkeit von IPS-Patienten und Probanden ohne PM zwischen NG und SG ließ eine signifikante Unterscheidung zu. IPS-Patienten erreichten eine weniger starke Erhöhung (0.17 ± 0.01) als dies bei den Probanden ohne PM zu messen war (0.22 ± 0.02 ; $p = 0.03$). Vgl. hierzu Tab. 5.

Zwischen den Werten bei SG und DT zeigte sich ebenfalls eine signifikante Differenz. Beide Gruppen ließen eine Verlangsamung ihrer Gehgeschwindigkeit unter DT verzeichnen. IPS-Patienten hatten hierbei eine stärkere Geschwindigkeitsverminderung (-0.25 ± 0.01) als Probanden ohne PM (-0.18 ± 0.02 ; $p = 0.02$). Vgl. hierzu Tab. 6.

Die Tab. 5 und 6 stellen die Ergebnisse der Differenzen zwischen den verschiedenen Gangparadigmen im Vergleich IPS-Patienten versus Probanden ohne PM dar.

Tab. 5: Differenz der Parameter von Probanden ohne PM und IPS-Patienten zwischen NG und SG.

	0 PM	IPS	p-Wert
Spitzenwinkelgeschw. [°/s]	51.6 ±7.9	60.8 ±5.6	0.34
Rotationsausmaß [°]	2.0 ±1.3	4.6 ±0.9	0.11
Arm Sym. Index [%]	- 4.6 ±2.0	- 2.8 ±1.4	0.49
Variab. Spitzenwinkelgeschw. [*]	- 0.002 ±0.001	- 0.014 ±0.007	0.28
Gehgeschwindigkeit [m/s]	0.22 ±0.02	0.17 ±0.01	0.03

Ergebnisse der Differenzen des SG abzüglich des NG (Delta = SG-NG) und p-Werte von Probanden ohne PM und IPS-Patienten; Ergebnisse dargestellt als Schätzer Kleinste-Quadrate-Mittelwert und Standardfehler nach Korrektur aller Armschwungparameter nach Geschlecht, Körpergröße, BDI und jeweiliger Gehgeschwindigkeit; Gehgeschwindigkeit korrigiert nach Geschlecht, Körpergröße und BDI. ° = Grad, m = Meter, s = Sekunde, Variabilität der SWG dimensionslos.

Tab. 6: Differenz der Parameter von Probanden ohne PM und IPS-Patienten zwischen SG und DT

	0 PM	IPS	p-Wert
Spitzenwinkelgeschw. [°/s]	10.1 ±10.9	31.2 ±7.7	< 0.01
Rotationsausmaß [°]	0.5 ±1.6	- 4.1 ±1.1	0.02
Arm Sym. Index [%]	2.9 ±2.2	4.1 ±1.6	0.67
Variab. Spitzenwinkelgeschw. [*]	- 0.001 ±0.015	0.044 ±0.011	0.01
Gehgeschwindigkeit [m/s]	-0.18 ±0.02	-0.25 ±0.01	0.02

Ergebnisse der Differenzen des DT abzüglich des SG (Delta = (SG+DT)-SG) und p-Werte von Probanden ohne PM und IPS-Patienten; Ergebnisse dargestellt als Schätzer Kleinste-Quadrate-Mittelwert und Standardfehler nach Korrektur aller Armschwungparameter nach Geschlecht, Körpergröße, BDI und jeweiliger Gehgeschwindigkeit; Gehgeschwindigkeit korrigiert nach Geschlecht, Körpergröße und BDI. ° = Grad, m = Meter, s = Sekunde, Variabilität der SWG dimensionslos.

3.3 Hypothese 2: Erhöhung der Anzahl von PM führt bei Armschwungparametern zur Annäherung an jene Werte von IPS-Patienten

Die Gruppen mit 1 PM (Hyposmie *oder* Depression *oder* RBD), mit 2 PM (Hyposmie mit Depression *oder* Hyposmie mit RBD *oder* Depression mit RBD) und mit 3 PM (Hyposmie mit RBD und Depression) wurden folgend den Probanden ohne PM und den IPS-Patienten gegenübergestellt.

SWG der Arme

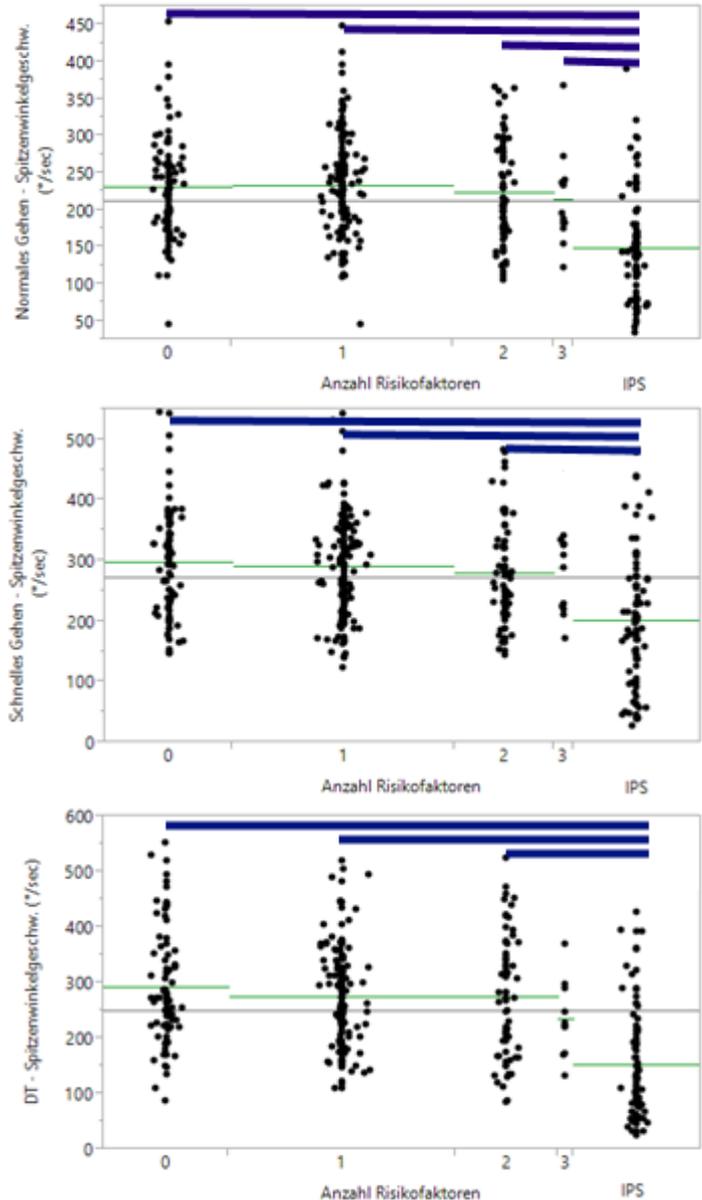
Die Werte der SWG waren unter NG bei IPS-Patienten signifikant niedriger als die Werte aller anderen Gruppen ($p < 0.01$).

Unter SG waren die Werte der IPS-Patienten signifikant niedriger als die Werte der Gruppen ohne PM, mit 1 PM und mit 2 PM ($p < 0.01$). Der Unterschied zur Gruppe mit 3 PM war nicht signifikant.

Unter DT waren die Werte der IPS-Patienten signifikant niedriger als die Werte der Gruppen ohne PM, mit 1 PM und mit 2 PM ($p < 0.01$). Der Unterschied zur Gruppe mit 3 PM war nicht signifikant.

Die SWG der Gruppen mit PM näherte sich mit steigender Anzahl den Werten der IPS-Patienten an, da sich mit steigender Anzahl von PM immer kleinere Werte zeigten. Vgl. hierzu Tab. 7.

Abb. 8: Darstellungen der SWG bei Probanden mit verschiedener Anzahl von Prodromalmarkern sowie IPS-Patienten unter a) normalem Gehen, b) schnellem Gehen und c) Dual Tasking.



Punktdiagramme der Mittelwerte aller Kohorten-teilnehmer ohne PM, mit 1, 2 oder 3 PM sowie von IPS-Patienten. Grüne horizontale Linien zeigen Mittelwert der jeweiligen Gruppe an, die graue horizontale Linie den Mittelwerte der Gesamtgruppe (Mittellinien), die blauen Balken markieren signifikante Differenzen zwischen Kohorten und nebenstehenden p-Werten. DT = Dual Tasking, ° = Grad, sec = Sekunde.

Rotationsbewegung der Arme während des Armschwunges

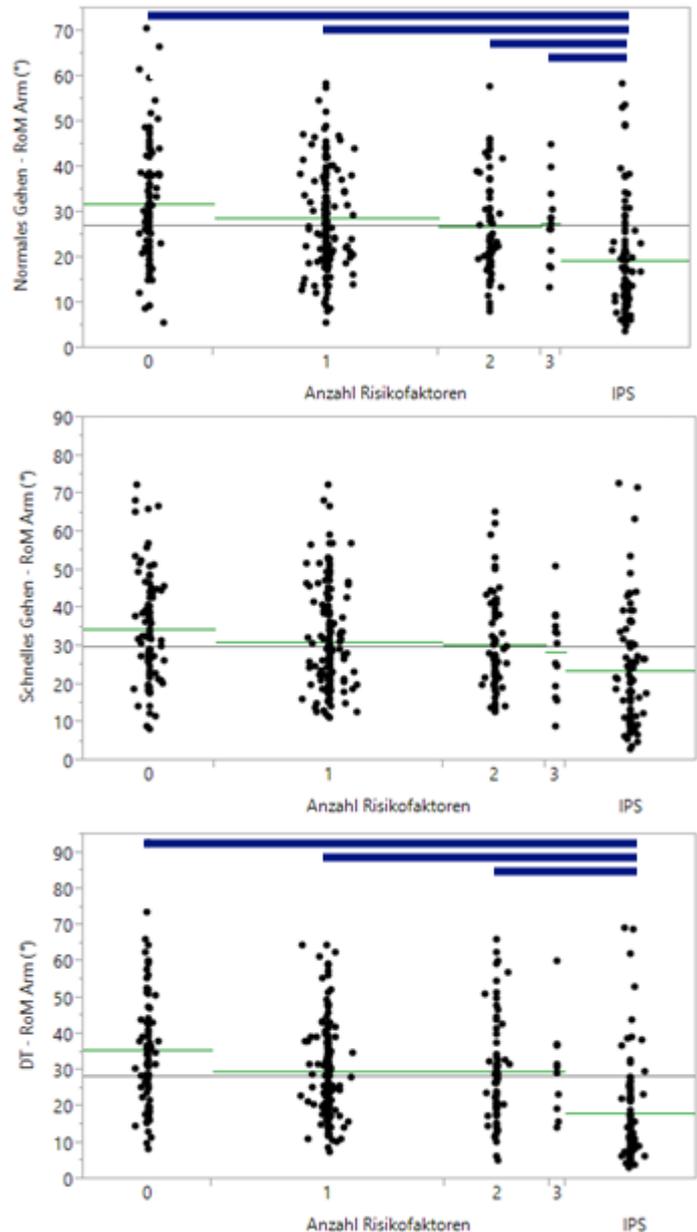
Die Werte der Rotationsbewegung waren unter NG bei IPS-Patienten signifikant niedriger als die Werte aller anderen Gruppen ($p < 0.01$).

Unter SG waren keine signifikanten Unterschiede zu beobachten ($p = 0.1$).

Unter DT waren die Werte der IPS-Patienten signifikant niedriger als die Werte der Gruppen ohne PM ($p = 0.0003$), mit 1 PM ($p = 0.0004$) und mit 2 PM ($p = 0.025$). Der Unterschied zur Gruppe mit 3 PM war nicht signifikant.

Das Rotationsausmaß der Gruppen mit PM näherte sich mit steigender Anzahl den Werten der IPS-Patienten an, da sich mit steigender Anzahl von PM immer kleinere Werte zeigten. Vgl. hierzu Tab. 7.

Abb. 9: Darstellungen der Rotationsbewegung der Arme bei Probanden mit verschiedener Anzahl von Prodromalmarkern sowie IPS-Patienten unter a) normalem Gehen, b) schnellem Gehen und c) Dual Tasking.



Punktdiagramme der Mittelwerte aller Kohorten-teilnehmer ohne PM, mit 1, 2 oder 3 PM sowie von IPS-Patienten. Grüne horizontale Linien zeigen Mittelwert der jeweiligen Gruppe an, die graue horizontale Linie den Mittelwerte der Gesamtgruppe (Mittellinien), die blauen Balken markieren signifikante Differenzen zwischen Kohorten und nebenstehenden p-Werten. DT = Dual Tasking, RoM = Rotationsausmaß der Arme, ° = Grad.

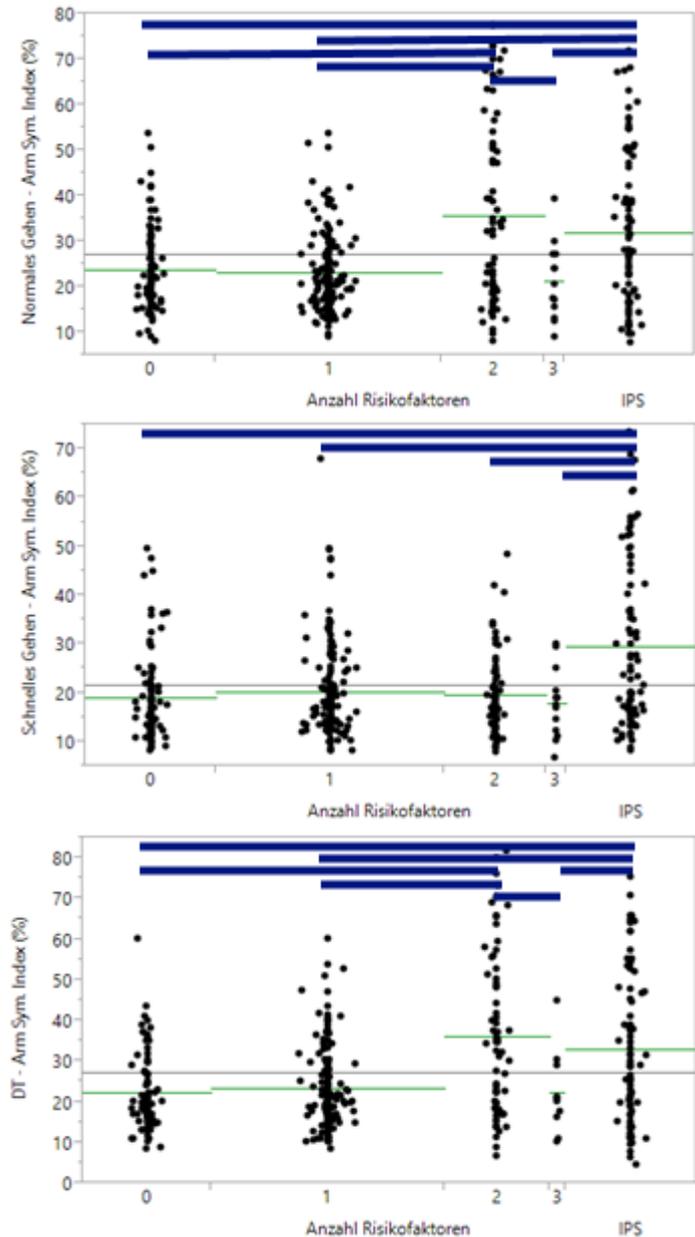
Symbolischer Arm Symmetrie Index

Die Werte des Symbolischen Arm Symmetrie Indices waren unter NG bei IPS-Patienten signifikant höher als die Werte der Gruppen ohne PM ($p = 0.002$), mit 1 PM ($p < 0.0001$) und 3 PM ($p = 0.006$). Auch die Werte der Gruppe mit 2 PM waren signifikant höher als jene ohne PM, mit 1 PM und mit 3 PM (jeweils $p < 0.0001$).

Unter SG waren die Werte der IPS-Patienten signifikant höher als die Werte der Gruppen ohne PM, mit 1 PM, mit 2 PM (jeweils $p < 0.0001$) und mit 3 PM ($p = 0.003$).

Unter DT waren die Werte der IPS-Patienten signifikant höher als die Werte der Gruppen ohne PM ($p < 0.0001$), mit 1 PM ($p < 0.0001$) und mit 3 PM ($p = 0.016$). Auch die Werte der Gruppe mit 2 PM waren signifikant höher als jene ohne PM, mit 1 PM und mit 3 PM (jeweils $p < 0.0001$). Vgl. hierzu Tab. 7.

Abb. 10: Darstellungen des Arm Symmetrie Indices bei Probanden mit verschiedener Anzahl von Prodromalmarkern sowie IPS-Patienten unter a) normalem Gehen, b) schnellem Gehen und c) Dual Tasking.



Punktdiagramme der Mittelwerte aller Kohorten-teilnehmer ohne PM, mit 1, 2 oder 3 PM sowie von IPS-Patienten. Grüne horizontale Linien zeigen Mittelwert der jeweiligen Gruppe an, die graue horizontale Linie den Mittelwerte der Gesamtgruppe (Mittellinien), die blauen Balken markieren signifikante Differenzen zwischen Kohorten. DT = Dual Tasking, % = Prozent Erhöhung der Armasymmetrie.

Variabilität der SWG des Armschwunges

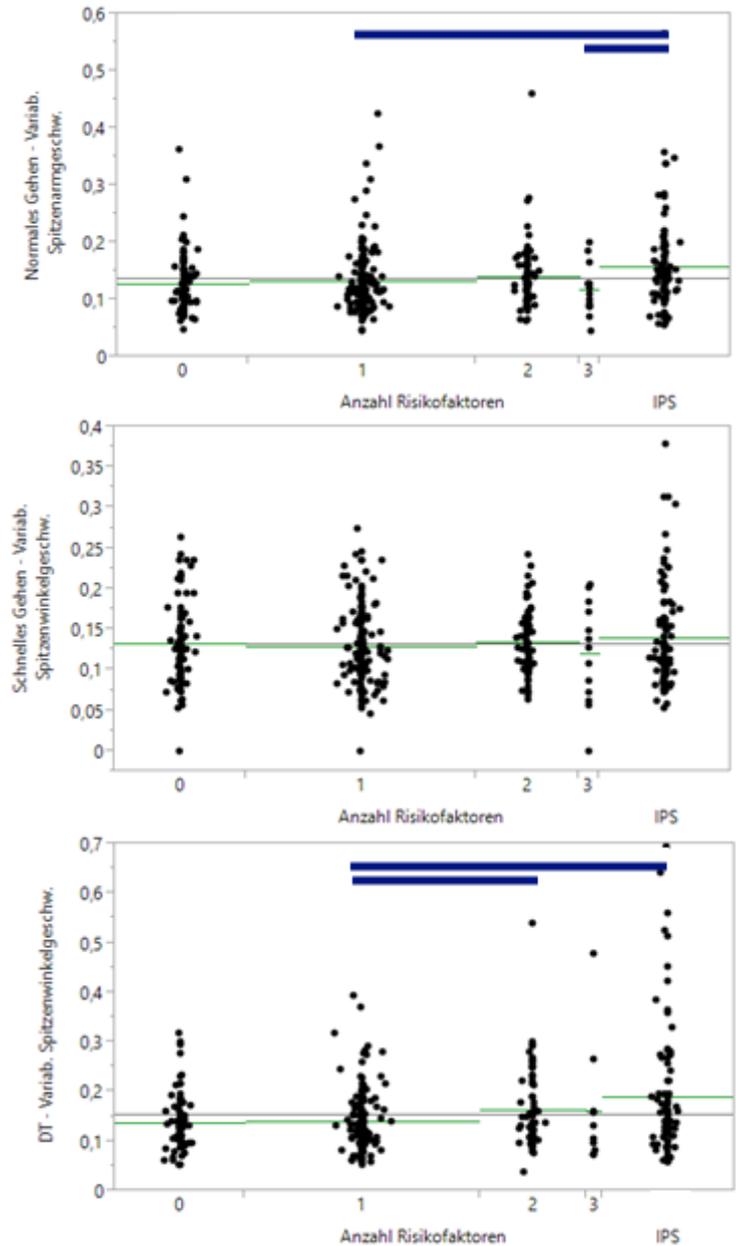
Die Werte der Variabilität waren unter NG bei IPS-Patienten signifikant höher als die Werte der Gruppen mit 1 PM ($p = 0.0073$) und 3 PM ($p = 0.015$).

Unter SG waren keine signifikanten Unterschiede zu beobachten ($p = 0.25$).

Unter DT war der Wert der IPS-Patienten signifikant höher als der Wert der Gruppe mit 1 PM ($p = 0.004$). Auch der Wert der Gruppe mit 2 PM war signifikant höher als der Wert der Gruppe mit 1 PM ($p = 0.03$).

Eine Annäherung der Parameterwerte mit steigender PM-Anzahl an die Werte der IPS-Patienten konnte nicht konsequent beschrieben werden; zumeist fielen jedoch die Werte der Gruppe mit 2 PM deutlich auf, da sie den IPS-Werten am ähnlichsten waren. Vgl. hierzu Tab. 7.

Abb. 10: Darstellungen der Variabilität der SWG mit bei Probanden mit verschiedener Anzahl von Prodromalmarkern sowie IPS-Patienten unter a) normalem Gehen, b) schnellem Gehen und c) Dual Tasking.



Punktdiagramme der Mittelwerte aller Kohorten-teilnehmer ohne PM, mit 1, 2 oder 3 PM sowie von IPS-Patienten. Grüne horizontale Linien zeigen Mittelwert der jeweiligen Gruppe an, die graue horizontale Linie den Mittelwerte der Gesamtgruppe (Mittellinien), die blauen Balken markieren signifikante Differenzen zwischen Kohorten. DT = Dual Tasking.

ERGEBNISSE

In Tab. 7 werden die erhobenen Armschwungparameter von Probanden ohne PM, IPS-Patienten und allen Probandengruppen verschiedener Anzahl diagnostizierter PM dargestellt:

Tab. 7: Darstellung der Armschwungparameter der Gruppe ohne Prodromalmarker (0 PM), der Gruppen mit 1/2/3 PM sowie der IPS-Patienten

	0 PM	1 PM	2 PM	3 PM	IPS	p-Wert	Hyposmie	Depression	RBD	Hyp+Dep	Hyp + RBD	Dep + RBD
Normales Gehen:												
Spitzenwinkelgeschw. [°/s]	226 ±9.5	223 ±5.4	217 ±7.9	209 ±17.9	168 ±7.0 ^{++§}	< 0.0001	222 ±8.4	230 ±7.7	191 ±18.5	221 ±9.9	183 ±21	229 ±16.7
Rotationsausmaß [°]	28.7 ±1.8	28.0 ±1.0	25.2 ±1.5	28.4 ±3.3	21.1 ±1.3 ^{+§}	0.001	29.3 ±1.6	28.3 ±1.4	20.5 ±3.5	25.3 ±1.8	24.2 ±3.9	25.5 ±3.1
Arm Sym. Index [%]	24.2 ±2.2	22.9 ±1.3	38.1 ±1.9 ⁺	20.4 ±4.2 ⁺	33.0 ±1.6 ^{+§}	< 0.0001	22.9 ±1.8	23.7 ±1.6	21.0 ±3.9	48.7 ±2.1	17.0 ±4.5	21.9 ±3.6
Variab. Spitzenwinkelgeschw. [°]	0.14 ±0.01	0.13 ±0.01	0.14 ±0.01	0.11 ±0.01	0.15 ±0.01 [§]	0.04	0.13 ±0.01	0.13 ±0.01	0.13 ±0.02	0.14 ±0.01	0.11 ±0.02	0.13 ±0.02
Gehgeschwindigkeit [m/s]	1.40 ±0.02	1.41 ±0.01	1.37 ±0.02	1.45 ±0.01	1.32 ±0.02 ^{+§}	0.001	1.41 ±0.02	1.41 ±0.02	1.43 ±0.05	1.38 ±0.03	1.24 ±0.06	1.42 ±0.04
Schnelles Gehen:												
Spitzenwinkelgeschw. [°/s]	271 ±12.2	286 ±6.8	279 ±10.0	260 ±22.7	233 ±9 ⁺	0.0001	302 ±10.9	281 ±9.7	240 ±23.4	280 ±12.3	264 ±28.3	283 ±21.1
Rotationsausmaß [°]	30.7 ±2.2	31.0 ±1.2	28.9 ±1.8	28.3 ±4.1	25.6 ±1.6	0.1	34.6 ±1.9	29.8 ±1.7	20.8 ±4.2	28.2 ±2.2	30.7 ±5.1	29.1 ±3.8
Arm Sym. Index [%]	19.5 ±2.0	20.6 ±1.1	20.0 ±1.6	18.1 ±3.7	30.3 ±1.4 ^{+§}	< 0.0001	20.6 ±1.8	20.9 ±1.6	18.6 ±3.9	19.3 ±2.0	21.5 ±1.8	21.2 ±3.5
Variab. Spitzenwinkelgeschw. [°]	0.14 ±0.01	0.13 ±0.01	0.13 ±0.01	0.1 ±0.01	0.14 ±0.01	0.25	0.12 ±0.01	0.13 ±0.01	0.13 ±0.02	0.13 ±0.01	0.12 ±0.01	0.12 ±0.01
Gehgeschwindigkeit [m/s]	1.63 ±0.03	1.57 ±0.02	1.55 ±0.02	1.68 ±0.06 ⁺	1.49 ±0.02 ^{+§}	0.0004	1.48 ±0.02	1.63 ±0.02	1.66 ±0.05	1.56 ±0.03	1.41 ±0.07	1.63 ±0.05
Schnelles Gehen + Dual Task:												
Spitzenwinkelgeschw. [°/s]	261 ±13.5	257 ±7.5	262 ±11.0	219 ±27.2	203 ±10.1 ⁺	0.0001	260 ±11.6	260 ±10.5	222 ±25.6	253 ±13.5	249 ±31.0	297 ±23.2
Rotationsausmaß [°]	31.2 ±2.1	28.7 ±1.2	26.8 ±1.7	30.0 ±4.2	21.5 ±1.6 ⁺	0.002	31.5 ±1.8	27.8 ±1.6	20.3 ±3.9	26.6 ±2.1	26.1 ±4.8	27.2 ±3.6
Arm Sym. Index [%]	20.9 ±2.4	23.1 ±1.3	38.5 ±2.0 ⁺	21.8 ±4.9 ⁺	34.6 ±1.8 ^{+§}	< 0.0001	23.3 ±1.9	24.1 ±1.8	18.9 ±4.3	47.7 ±2.3	16.4 ±5.2	24.4 ±3.9
Variab. Spitzenwinkelgeschw. [°]	0.14 ±0.01	0.14 ±0.01	0.17 ±0.01 ⁺	0.14 ±0.02	0.18 ±0.01 ⁺	0.03	0.14 ±0.01	0.14 ±0.01	0.14 ±0.03	0.17 ±0.01	0.14 ±0.03	0.17 ±0.02
Gehgeschwindigkeit [m/s]	1.45 ±0.03	1.41 ±0.02	1.4 ±0.03	1.5 ±0.06	1.24 ±0.02 ^{+§}	0.001	1.4 ±0.03	1.42 ±0.02	1.43 ±0.06	1.4 ±0.03	1.28 ±0.08	1.48 ±0.05

Ergebnisse dargestellt als Schätzer Kleinste-Quadrate-Mittelwert und Standardfehler nach Korrektur aller Armschwungparameter nach Geschlecht, Körpergröße, BDI und jeweiliger Gehgeschwindigkeit; Gehgeschwindigkeit korrigiert nach Geschlecht, Körpergröße und BDI. Die Berechnung zwischen den einzelnen Gruppen erfolgte mittels post-hoc Student's T-Test mit Bonferroni-Korrektur. - gegen „Probanden ohne PM“; + gegen „Gruppe mit 1 PM“; * gegen „Gruppe mit 2 PM“; § gegen „Gruppe mit 3 PM“. Variabilität der SWG als Mittelwert aller Standardabweichungen der SWG, daher keine Einheit. ° = Grad, m = Meter, s = Sekunde.

Die Werte auf der rechten Hälfte der Tabelle zeigen zur Vollständigkeit die Untergruppen verschiedener PM-Anzahl und -kombination – sie ermöglichen bei der Auswertung der Ergebnisse eine differenziertere Erläuterung.

Zuletzt wurden die gewonnenen Erkenntnisse vor allem in Bezug auf den jeweiligen Gangmodus untersucht. Wie dies bereits bei den Probanden ohne PM und den IPS-Patienten getan wurde, erfolgte diese Analyse folgend durch den Vergleich der Differenzen zwischen den Gangmodi: Differenz der Parameterwerte durch das SG ($\Delta = SG - NG$) und Differenz der Parameterwerte durch das DT ($\Delta = DT - SG$).

SWG der Arme

Zwischen den Werten der verschiedenen Gruppen konnten durch das SG keine signifikanten Unterschiede der SWG der Arme festgestellt werden. Vgl. hierzu Tab. 8.

Auch durch DT konnten zwischen den Werten der Gruppen keine signifikanten Unterschiede der SWG der Arme festgestellt werden. Vgl. hierzu Tab. 9.

Rotationsbewegung der Arme während des Armschwunges

Zwischen den Werten der verschiedenen Gruppen konnten durch das SG keine signifikanten Unterschiede der Rotationsbewegung der Arme festgestellt werden. Vgl. hierzu Tab. 8.

Durch DT konnten signifikante Unterschiede der Rotationsbewegung der Arme zwischen den Gruppen der IPS-Patienten und jenen ohne PM ($p = 0.02$) sowie den IPS-Patienten und jenen mit 3 PM ($p = 0.049$) festgestellt werden. Vgl. hierzu Tab. 9.

Symbolischer Arm Symmetrie Index

Die Differenz der Werte von SG und NG zeigte bei der Gruppe mit 2 PM einen signifikant niedrigeren Wert des Symbolischen Arm Symmetrie Indices im Vergleich zu allen anderen Gruppen (p war hierbei immer < 0.0001). Vgl. hierzu Tab. 8.

Auch unter DT konnten signifikante Unterschiede des Arm Symmetrie Indices zwischen der Gruppe mit 2 PM und allen anderen Gruppen festgestellt werden

(2 PM – 0 PM/ 2 PM – 1 PM/ 2 PM – IPS: $p < 0.0001$; 2 PM – 3 PM: $p = 0.01$).
Vgl. hierzu Tab. 9.

Variabilität der SWG des Armschwunges

Zwischen den Werten der verschiedenen Gruppen konnten durch das SG keine signifikanten Unterschiede der Variabilität der SWG der Arme festgestellt werden. Vgl. hierzu Tab. 8.

Durch DT konnten signifikante Unterschiede der Variabilität der SWG der Arme zwischen der Gruppe ohne PM und 2 PM ($p = 0.047$) festgestellt werden sowie jeweils zwischen den IPS-Patienten und den Gruppen ohne PM ($p = 0.01$) und mit 1 PM ($p = 0.01$). Vgl. hierzu Tab. 9.

Tab. 8: Differenz der Parameter aller Probandengruppen zwischen „Normalem Gehen“ und „Schnellem Gehen“.

	0 PM	1 PM	2 PM	3 PM	IPS	p-Wert	Hyposmie	Depression	RBD	Hyp+Dep	Hyp + RBD	Dep + RBD
Spitzenwinkelgeschw. [°/s]	51.6 ±7.9	64.3 ±4.4	61.0 ±6.6	61.9 ±14.7	60.8 ±5.6	0.73	75.3 ±7.5	57.2 ±6.4	57.0 ±15.3	60.6 ±8.2	60.8 ±18.3	59.7 ±13.8
Rotationsausmaß [°]	2.0 ±1.3	2.7 ±0.7	3.7 ±1.1	-0.1 ±2.4	4.6 ±0.9	0.24	5.1 ±1.2	1.4 ±1.0	0.4 ±2.5	3.0 ±1.3	6.1 ±3.0	3.7 ±2.2
Arm Sym. Index [%]	- 4.6 ±2.0	-2.8 ±1.1	-18.4 ±1.7 ⁺	-1.7 ±3.8 [*]	- 2.8 ±1.4 [*]	< 0.0001	-2.7 ±1.7	-3.3 ±1.4	-1.9 ±3.4	- 29.3 ±1.8	4.0 ±4.1	-0.5 ±3.1
Variab. Spitzenwinkelgeschw. [°]	- 0.002 ±0.009	- 0.002 ±0.005	- 0.008 ±0.008	0.006 ±0.002	- 0.014 ±0.007	0.6	0.003 ±0.009	-0.006 ±0.008	-0.009 ±0.02	-0.01 ±0.01	0.007 ±0.02	-0.009 ±0.02
Gehgeschwindigkeit [m/s]	0.22 ±0.02	0.16 ±0.01 [†]	0.18 ±0.02	0.23 ±0.04	0.17 ±0.01 [†]	0.04	0.07 ±0.02	0.22 ±0.02	0.23 ±0.03	0.18 ±0.02	0.17 ±0.05	0.22 ±0.03

Ergebnisse der Differenzen des Schnellen Gehens abzüglich des Normalen Gehens (Delta SG-NG) und p-Werte; Ergebnisse dargestellt als Schätzer Kleinste-Quadrate-Mittelwert und Standardfehler nach Korrektur aller Armschwungparameter nach Geschlecht, Körpergröße, BDI und jeweiliger Gehgeschwindigkeit; Gehgeschwindigkeit korrigiert nach Geschlecht, Körpergröße und BDI. Die Berechnung zwischen den einzelnen Gruppen erfolgte mittels post-hoc Student's T-Test mit Bonferroni-Korrektur. [†] gegen „Gruppe ohne PM“; ⁺ gegen „Gruppe mit 1 PM“; ^{*} gegen „Gruppe mit 2 PM“; [§] gegen „Gruppe mit 3 PM“. Variabilität der SWG als Mittelwert aller Standardabweichungen der SWG, daher keine Einheit. ° = Grad, m = Meter, s = Sekunde.

Tab. 9: Differenz der Parameter aller Probandengruppen zwischen „Schnellem Gehen“ und „Schnellem Gehen unter Dual Tasking“.

	0 PM	1 PM	2 PM	3 PM	IPS	p-Wert	Hyposmie	Depression	RBD	Hyp+Dep	Hyp + RBD	Dep + RBD
Spitzenwinkelgeschw. [°/s]	10.1 ±10.9	26.0 ±5.9	12.3 ±8.9	31.5 ±21.7	31.2 ±7.7	0.35	39.4 ±9.8	20.8 ±8.4	17.8 ±20.4	26.4 ±10.8	-10.6 ±26.7	-15.0 ±18.5
Rotationsausmaß [°]	0.5 ±1.6	-2.1 ±0.9	-1.9 ±1.3	2.6 ±3.2	- 4.1 ±1.1 [†]	0.09	-3.1 ±1.5	-1.8 ±1.2	0.03 ±3.0	-1.6 ±1.6	-3.8 ±3.9	-1.6 ±2.7
Arm Sym. Index [%]	2.9 ±2.2	2.4 ±1.2	18.6 ±1.8 ⁺	6.1 ±4.4 [*]	4.1 ±1.6 [*]	< 0.0001	2.4 ±1.8	3.5 ±1.6	0.7 ±3.8	28.4 ±2.0	-7.2 ±4.9	3.6 ±3.4
Variab. Spitzenwinkelgeschw. [°]	- 0.001 ±0.015	0.01 ±0.008	0.037 ±0.012	0.032 ±0.03	0.044 ±0.011 ⁺	0.04	0.016 ±0.014	0.004 ±0.012	0.006 ±0.028	0.039 ±0.015	0.008 ±0.037	0.046 ±0.026
Gehgeschwindigkeit [m/s]	-0.18 ±0.02	-0.16 ±0.01	-0.15 ±0.02	-0.20 ±0.05	-0.25 ±0.01 ⁺	0.0002	-0.08 ±0.02	-0.21 ±0.02	-0.22 ±0.04	-0.15 ±0.02	-0.12 ±0.06	-0.16 ±0.04

Ergebnisse der Differenzen des Schnellen Gehens abzüglich des Normalen Gehens (Delta = SG-NG) und p-Werte der getesteten Probanden; Ergebnisse dargestellt als Schätzer Kleinste-Quadrate-Mittelwert und Standardfehler nach Korrektur aller Armschwungparameter nach Geschlecht, Körpergröße, BDI und jeweiliger Gehgeschwindigkeit; Gehgeschwindigkeit korrigiert nach Geschlecht, Körpergröße und BDI. Die Berechnung zwischen den einzelnen Gruppen erfolgte mittels post-hoc Student's T-Test mit Bonferroni-Korrektur. [†] gegen „Gruppe ohne PM“; ⁺ gegen „Gruppe mit 1 PM“; ^{*} gegen „Gruppe mit 2 PM“; [§] gegen „Gruppe mit 3 PM“. Variabilität der SWG als Mittelwert aller Standardabweichungen der SWG, daher keine Einheit. ° = Grad, m = Meter, s = Sekunde.

4 Diskussion

Die Erkrankung des IPS beginnt bereits Jahrzehnte vor der Möglichkeit einer klinischen Diagnose. Die möglichst frühzeitige Diagnose würde einen früheren Beginn neuroprotektiver Maßnahmen ermöglichen und so evtl. auf die Progression der Erkrankung einen Einfluss haben. PM, die präklinische Veränderungen anzeigen, stellen hierbei eine vielversprechende Chance für ein solches Verfahren dar. In besonderer Weise konnten hierfür bereits motorische Frühzeichen während des Gehens festgestellt werden. Die Aufzeichnung mittels inertialer Sensorensysteme bildet hierbei eine kostengünstige, einfache und zuverlässige Möglichkeit, motorische Veränderungen und Gangstörungen zu erfassen.

Die vorliegende Arbeit setzte sich mit der quantitativen Erfassung motorischer Armschwungparameter während des Gehens unter verschiedenen Gangbedingungen (NG, SG, DT) auseinander. Basierend auf der Unterteilung verschiedener Kohorten ohne, mit 1, mit 2 oder mit 3 PM sowie einer Kohorte mit IPS-Patienten wurden die Daten verschiedener Parameter des Armschwunges miteinander verglichen.

Zunächst werden hier die quantitativen Unterschiede der Armschwungparameter zwischen Kontrollprobanden ohne PM und IPS-Patienten diskutiert. Hierdurch soll die Güte der ausgewählten Parameter in Bezug auf die Studienpopulation überprüft werden. Dann werden die Ergebnisse der Probanden mit ansteigender Anzahl von PM diskutiert. Abschließend wird auf mögliche Grenzen und Einschränkungen der hier vorliegenden Arbeit eingegangen.

4.1 Unterschiede motorischer Armschwungparameter von Probanden ohne PM und IPS-Patienten

Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass die ausgewählten Parameter des Armschwunges, SWG, Rotationsausmaß und Arm Symmetrie Index, eine signifikante Unterscheidung zwischen Probanden ohne PM und IPS-Patienten ermöglichen. Lediglich der Parameter der Variabilität der SWG lässt solch eine deutliche Unterscheidung nicht zu

Für den Vergleich der einzelnen Parameterwerte zwischen den Gruppen der Probanden ohne PM und den IPS-Patienten lässt sich im Einzelnen folgendes festhalten:

IPS-Patienten zeigten im Mittel geringere Werte der **SWG** der Arme, also einen langsameren Armschwung während des Gehens, im Vergleich zur Gruppe ohne PM. Diese Beobachtung deckt sich mit dem bereits seit längerem beschriebenen „langsameren Armschwung“, zumeist einseitig beginnend, bei IPS-Patienten. Der Parameter der SWG ermöglicht es somit insbesondere die Dimension der bradykinetischen Veränderungen im Verlauf der Erkrankung zu quantifizieren. Auch eine Tonuserhöhung der Muskulatur (Rigor), wie sie häufig bei IPS-Patienten aufzufinden ist, könnte Auswirkungen auf die SWG besitzen. Ein Zusammenhang, wie er hier beschrieben wurde, konnte auch in anderen Studien gezeigt werden (Pellicano 2007, Salarian et al. 2007).

Auch das **Rotationsausmaß** der Arme war bei den IPS-Patienten im Vergleich zu jenem der Probanden ohne PM reduziert. Eine mögliche Erklärung für den weniger auslenkenden Armschwung unter NG und DT wäre die progrediente Einschränkung aufgrund eines Rigors oder auch verkleinerte Bewegungen im Rahmen der bestehenden A- oder Bradykinese (Jankovic 2008, Singleton 2013, Zach et al. 2017). IPS-Patienten könnten so aufgrund der geschwindigkeitsunabhängigen Tonuserhöhung der Muskulatur ein eingeschränkteres Bewegungsausmaß auch des Armschwunges besitzen.

Unter SG konnte ein solch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht gezeigt werden. Das schnellere Gehen erfordert beim Gesunden eine forciert aktive Hinzunahme des Armschwung, um der Ganginstabilität entgegenzuwirken (Wu et al. 2016). Im Fall unserer Studie konnte dieser Effekt bei beiden Gruppen deutlich gezeigt werden, bei IPS-Probanden jedoch stärker als bei Probanden ohne PM. Möglicherweise kann die erhöhte Ganginstabilität der IPS-Patienten unter der Kondition eines bewusst schnelleren Ganges diesen Effekt verstärken. Größere Ganginstabilität würde sich so unter forciert schnellerem Gehen

in einer stärkeren Steigerung des Ausmaßes an Armschwung – trotz des erhöhten Rigors und der Bradykinesie im Normalfall – und somit auch in einer Rotation des Armes ausdrücken.

Die Werte des **Arm Symmetrie Indices** bei IPS-Patienten waren im Vergleich zu Probanden ohne PM erhöht, wiesen folglich also eine größere Asymmetrie auf. Auch die erhöhte Asymmetrie der Armbewegungen steht in engem Zusammenhang mit posturaler Stabilität (vgl. für den Gang: Yogev et al. 2007; Plotnik et al. 2009; für den Armschwung: Lewek et al. 2010; Gelb et al. 1999, Wood et al. 2002, Lee et al. 2004). Das IPS drückt sich in einer verstärkten Asymmetrie des Armschwunges aus, da die progrediente Bradykinesie sowie der Rigor und Tremor sich ebenfalls vorzugsweise einseitig bzw. im Verlauf an einer Seite verstärkt niederschlagen (Oertel 2008, Pellicano 2007, Salarian et al. 2007). Dieser einseitige Beginn und Verlauf der IPS-Symptome scheint sich auch während des Armschwunges beim Gehen abzuzeichnen, da eine verstärkte Asymmetrie zu beobachten ist. Schnelleres Gehen lässt diesen Effekt weniger deutlich hervortreten als unter NG oder – am deutlichsten – unter DT. Hier erfordert die kognitive Beanspruchung durch DT möglicherweise eine Vernachlässigung der motorischen Bewegungsabläufe und somit auch des Armschwunges, wodurch Asymmetrien gehäuft ermöglicht werden und gleichzeitig die Gangstabilität dadurch relativ abnimmt.

Die **Variabilität der SWG** der beiden Arme war bei IPS-Patienten im Vergleich zu Probanden ohne PM erhöht, am deutlichsten wurde dies unter der DT-Bedingung. Als signifikant konnten hierbei jedoch keine der Differenzen herausgestellt werden. Die tendenziell höheren Werte der Variabilität der SWG bei IPS-Patienten ist aufgrund der bestehenden Literatur nachvollziehbar: Eine höhere Variabilität der SWG könnte vor allem aufgrund der posturalen Instabilität von IPS-Patienten verursacht werden (vgl. für den Gang Plotnik et al. 2011; für den Armschwung: Huang et al. 2012; Mirelman et al. 2016). Die Störung aufgrund verminderter Halte- und Stellreflexe könnte sich in Gangunsicherheit sowie erhöhter Schwierigkeit bei Richtungswechseln ausdrücken (Salkovic et al. 2016; wobei diese in der vorliegenden Arbeit nicht mit einbezogen wurden). Auch

DISKUSSION

könnte sie zu erhöhter Fallneigung führen (Maetzler et al. 2012, Benzinger et al. 2014, Fasano et al. 2017). Die verminderte Funktion für einen rhythmischen Gang bei IPS-Patienten könnte Ungleichmäßigkeiten während des Gehens fördern, wodurch „Ausgleichsbewegungen“, um Stürze zu verhindern, notwendig werden könnten (Maetzler et al. 2012). Diese „Korrekturen“ würden sich folglich zumindest in einer größeren Variabilität des Armschwunges ausdrücken, die als Bild solcher „Ausgleichsbewegungen“ verstanden werden kann (Huang et al. 2012). Dieser Unterschied konnte in der verwandten Studie ebenfalls tendenziell gezeigt werden.

Dass die Unterschiede zwischen den Gruppen unter NG deutlicher sind als unter SG, lässt sich durch eine „Rhythmisierung“ oder „Synchronisierung“ des Ganges bei Erhöhung der Gehgeschwindigkeit erklären (vgl. Mirelman et al. 2015); daher wird der Unterschied der Variabilität der SWG von IPS-Patienten und Probanden ohne PM unter NG (Wert IPS versus Wert Kontrollprobanden, $p = 0.17$) vergleichsweise geringer als unter SG (Wert IPS versus Wert Kontrollprobanden, $p = 0.84$). Auch die DT-Bedingung erlaubte bei diesem Parameter keine signifikante Differenzierung zwischen den beiden Gruppen, wenn auch eine Tendenz feststellbar war ($p = 0.055$). Eine mögliche Erklärung wäre hierfür die geforderte Konstellation des DT mit SG und zeitgleichem Rechnen. Da, wie hier erklärt wurde, schnelleres Gehen sich durch die Rhythmisierung in einer Reduktion der Gangvariabilität niederschlägt, muss dies ebenso für den genutzten Fall des DT gelten. Zwar verstärkte DT grundsätzlich die Gangvariabilität, das geforderte schnelle Gehen scheint diesen Effekt jedoch aufzuheben. Daraus könnte gefolgert werden, dass für die Verstärkung des Variabilitätseffektes bei IPS-Patienten möglicherweise eine andere DT-Kombination effektiver sein könnte.

Zusammenfassend scheint die Variabilität der SWG unzureichend zur Differenzierung der beiden Gruppen.

Würde man die Klassifizierung von Hausdorff (Hausdorff 2009) der Schrittparameter auf den Armschwung übertragen, könnte man also von einer Verminderung des 1. Momentes sowie einer Erhöhung des 2. Momentes bei IPS-Patienten sprechen. Dieses Verhalten konnte bei allen drei Gangparadigmen (NG, SG, DT) der genutzten Parameter beobachtet werden. Die einzige Ausnahme bildete der

Parameter der Variabilität der SWG unter allen drei Bedingungen. Die Unterschiede zwischen IPS-Patienten und Probanden ohne PM waren zwar deutlich, aber nicht signifikant. Dies deckt sich auch mit Untersuchungen der Gangvariabilität von Schrittgeschwindigkeit, -länge und -weite sowie Stand- und Schwungdauer bei IPS-Patienten kurz nach Diagnosestellung (Brach et al. 2013). Eine Variabilitätsveränderung ist daher wohl erst im späteren und schwereren Verlauf des IPS und seiner motorischen Einschränkungen zu erwarten.

Die Untersuchung der **Parameterveränderung** – also der Differenz –, die durch den **Wechsel in einen anderen Gangmodus** bewirkt wurde, lieferte folgende Ergebnisse:

Der **Wechsel von NG zu SG** zeigte bei keinem der Parameter des Armschwunges eine signifikante Unterscheidung zwischen der IPS-Gruppe und jener ohne PM. Der **Wechsel von SG zum Gehen unter DT-Bedingung** aber zeigte eine signifikante Veränderung des Rotationsausmaßes ($p = 0.02$, höher in der Gruppe ohne PM) sowie der Variabilität der SWG ($p = 0.01$, höher in der IPS-Gruppe). Die **Hinzunahme des DT** führte bei den Parametern der Variabilität der SWG sowie des Arm Symmetrie Indices zu einer weiteren „Zunahme“ der bereits oben angesprochenen Unterschiede zwischen Probanden ohne PM und IPS-Patienten. Sie ermöglichte daher eine deutlichere Differenzierung als dies unter Single Tasking-Bedingungen möglich war. Dieses Ergebnis kann möglicherweise am besten mit der Beobachtung der reduzierten Aufmerksamkeit auf die motorische Aufgabe bei gleichzeitiger kognitiver Aufgabenstellung und der ihr zugemessenen Priorisierung erklärt werden (Woollacott et al. 2002, Yogev et al. 2005, Al-Yahya et al. 2011, Mirelman et al. 2015). Die zu beobachtende Verminderung der Gehgeschwindigkeit unter Hinzunahme von DT stellt aller Voraussicht nach eine Strategie dar, die notwendige Gangsicherheit bestmöglich zu gewährleisten (Bloem et al. 2006, Yogev-Seligmann et al. 2008). DT konnte daher als geeignetere Gang-Kondition zur Unterscheidung der beiden Gruppen herausgestellt werden. Dies könnte für eine zukünftige Nutzung ebendieser Differenz zwischen NG bzw. SG und DT für die Prädiktion von IPS sprechen.

Die Differenz der SWG der Arme zwischen den beiden Gruppen wurde durch das DT zwar ebenfalls erhöht, die Veränderung war jedoch nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0.1$). Auch die Veränderung des Arm Symmetrie Indices durch das DT ermöglichte keine signifikante Differenzierung der beiden Gruppen ($p = 0.67$). Diese Werte der Parameterveränderung des Arm Symmetrie Indices durch den Wechsel in einen anderen Gangmodus scheinen sich daher nicht für die Differenzierung der Gruppen zu eignen.

Auf Basis der bis hierhin gewonnenen Erkenntnisse konnte Hypothese I zu weiten Teilen bestätigt werden: Es finden sich neue Sensor-basierte Parameter des Armschwunges, die IPS von Gesunden unterscheiden lassen. Auf diese Weise konnte die Studie von Mirelman und Kollegen (Mirelman et al. 2016) bestätigt werden, was die Parameter Armschwungasymmetrie und Variabilität unter DT angeht. Zudem konnte die dargelegte Erhebung die SWG und das Rotationsausmaß als vielversprechende Parameter in der o.g. Fragestellung definieren (Zampieri et al. 2011; Maetzler et al. 2013). Die bis hierhin gewonnenen Erkenntnisse sprechen insgesamt für ein relevantes Potential der Armschwungparameter SWG, Armschwungasymmetrie und Rotationsausmaß für die Detektion von IPS-Patienten. Die Variabilität der SWG musste unter Berücksichtigung aller Durchläufe als unzureichend verworfen werden.

Ebenso konnte für alle anderen Parameter nachgewiesen werden, dass Unterschiede zwischen den Gruppen unter DT-Bedingung vermehrt auftraten, was frühere Ergebnisse hinsichtlich Verstärkung der Unterschiede unter DT-Bedingungen bestärkt (Yogev et al. 2005, Mirelman et al. 2015).

Auch die hier durchgeführte Differenzierung der beiden Gruppen unter verschiedenen Gehgeschwindigkeiten (SG, NG) liefert neue Erkenntnisse, obwohl die fehlenden signifikanten Unterschiede zwischen den diversen Gangmodi eher gegen ein hohes Potential dieser Geschwindigkeitsunterscheidung sprechen.

4.2 Erhöhung der Anzahl von PM führt bei Armschwungparametern zur Annäherung an jene Werte von IPS-Patienten

Aus der Erkenntnis, gut differenzierende Parameter des Armschwunges zwischen Probanden ohne PM und IPS-Patienten gefunden zu haben, ergab sich

folgende Fragestellung: Können diese motorischen Parameter des Armschwunges als potentielle motorische Frühzeichen für ein IPS empfohlen werden? (Vgl. Mancini et al. 2009, Mancini et al. 2011, Lang 2011, Maetzler et al. 2012, Ross et al. 2012, Maetzler et al. 2013, Lerche et al. 2014). Die Beobachtungen an den motorischen Armschwungparametern, die im Hinblick auf diese Frage bei den Gruppen mit aufsteigender Anzahl an PM sowie IPS-Patienten gemacht werden konnten, sollen im Folgenden beschrieben und diskutiert werden.

Insbesondere eine signifikante Annäherung der Werte der Armschwungparameter von Hochrisikoprobanden an die Werte von IPS-Patienten (= signifikanter Unterschied zu den Werten anderer Gruppen, nicht jedoch zur Gruppe der IPS-Patienten) wären hierbei von besonderem Interesse, da die Werte insofern eher mit den IPS-Patienten vergleichbar wären als mit den „gesunden“ Probanden ohne PM:

Signifikante Annäherung an Werte von IPS-Patienten?

Die Werte der **SWG** der Arme zeigten unter NG signifikante Unterschiede zwischen IPS-Probanden und den Probandengruppen ohne, sowie mit 1, 2 und 3 PM. Unter SG zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen IPS-Patienten und den Probandengruppen ohne, mit 1 und 2 PM; der Wert der Gruppe mit 3 PM war hier nicht signifikant verschieden von der Gruppe der IPS-Patienten. Auch unter DT-Bedingung zeigten sich signifikante Unterschiede nur zwischen den Gruppen von IPS-Patienten und jenen ohne, mit 1 und 2 PM, nicht aber jener mit 3 PM. Diese Beobachtung lässt sich wie folgt interpretieren: Der „abnehmende“ (also nicht mehr signifikante) Unterschied von NG zu SG bzw. DT zwischen IPS-Probanden und der Gruppe mit 3 PM (was bei den anderen, weniger IPS-gefährdeten Gruppen nicht nachweisbar war) spricht für ein „IPS-assoziiertes“ Verhalten der Hochrisikoprobanden mit 3 PM. Dies ist gut mit der bereits beschriebenen verstärkten Rekrutierung von Hirnarealen und Netzwerken bereits unter Normalbedingungen bei prodromalem IPS (van Nuenen 2009) und einer – zu hypothetisierenden – daraus folgenden „Überforderung“ dieser Netzwerke unter Belastung zu vereinbaren. Dies spricht somit für die Richtigkeit von Hypothese 2 zumindest im Fall der SWG der Arme, wobei einschränkend gesagt werden muss, dass

DISKUSSION

keine signifikanten Unterschiede z.B. zwischen Hochrisikoprobanden mit 3 PM und der Gruppe ohne PM gefunden wurden.

Die Werte der **Rotationsbewegung** der Arme zeigten ebenfalls unter NG signifikante Unterschiede zwischen IPS-Patienten und allen Nicht-IPS Gruppen. Unter SG war gar kein signifikanter Unterschied aufzuzeigen. Diese Beobachtung deckt sich mit der bereits beschriebenen mangelnden signifikanten Differenzierung zwischen IPS-Patienten und jenen ohne PM für diesen Parameter – schnelleres Gehen erfordert ein größeres Ausmaß an Rotationsbewegungen, um die Gangstabilität auszugleichen (vgl. oben). Ein IPS-assoziiertes Verhalten der Hochrisikoprobanden wird bei diesem Parameter daher nicht unter SG erkannt. Unter DT-Bedingung zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den IPS-Patienten und den Gruppen ohne, mit 1 und 2 PM, nicht jedoch 3 PM. Es ist daher naheliegend, dass sich die Hochrisikogruppe mit 3 PM unter normalen Bedingungen eher wie „gesunde“ Probanden ohne PM verhält und unter schwierigen Bedingungen (vgl. DT) eher wie IPS-Patienten, also ein IPS-assoziiertes Verhalten zeigt. Damit verhält sich dieser Parameter zumindest unter NG und unter DT vergleichbar der oben diskutierten SWG und dürfte daher ähnlichen Mechanismen unterliegen.

Interessant waren die Beobachtungen des **Symbolischen Arm Symmetrie Indices**. Hier waren unter NG und DT die gleichen Beobachtungen zu machen: IPS-Patienten zeigten einen signifikant höheren Wert im Vergleich zu den Gruppen ohne PM sowie mit 1 PM und 3 PM. Ebenso verhielt sich auch die Gruppe mit 2 PM; auch sie zeigte einen signifikant höheren Wert als die Gruppen ohne PM, mit 1 PM und 3 PM. Der Wert des Arm Symmetrie Indices der Gruppe mit 2 PM ging hierbei sogar über jenen der IPS-Patienten hinaus ($IPS_{NG}: 33.0 \pm 1.6 \%$; $2 PM_{NG}: 38.1 \pm 1.9$; $IPS_{DT}: 34.6 \pm 1.8$; $2 PM_{DT}: 38.5 \pm 2.0$). Unter SG konnte diese Beobachtung nicht gezeigt werden, hier waren nur signifikante Unterschiede zwischen den Werten der IPS-Patienten und den Gruppen ohne, mit 1, 2 und 3 PM zu erkennen. Eine solche Beobachtung wich von den erwarteten Parameterverhältnissen ab, wäre insbesondere eine Annäherung der Gruppe mit 3 PM an jene Werte der IPS-Patienten erwartbar (vgl. SWG und Rotationsbewegung).

DISKUSSION

Diese Beobachtung ließ zwei mögliche Erklärungsversuche zu: Entweder war 1.) der Wert der Gruppe mit 2 PM höher als er dies sein dürfte oder aber war 2.) der Wert der Gruppe mit 3 PM niedriger als er dies sein dürfte.

Der erste Ansatz führte die Untersuchung zur näheren Analyse der Subgruppen. Es stellte sich heraus, dass arithmetisch hierfür vor allem die Gruppe mit kombinierter Hyposmie und Depression verantwortlich war. Diese zeigte unter NG sowie unter DT-Bedingung die am deutlichsten abweichenden Werte. Die Frage, wieso genau diese Gruppe sich so verhält, kann aktuell nicht beantwortet werden und sollte daher in zukünftigen spezifischen Studien untersucht werden. In diesem Rahmen sollte auch untersucht werden, warum der Effekt nur bei NG und beim DT, nicht jedoch bei SG beobachtet wurde (ggf. sind hier vergleichbare Mechanismen wie bei der Rotationsbewegung unter SG beteiligt). Da jedoch der IPS-ähnliche Wert von Probanden mit 2 PM, wo er dies bei den Gruppen ohne und mit 1 PM noch nicht war, mit der Hypothese 2 in Einklang stand und auch andere Studien eine klare Korrelation von 2 PM mit IPS nachweisen konnten (vgl. etwa Ross et al. 2011), schien der zweite Erklärungsansatz als passender:

Eine ausreichende Güte zur Differenzierung von IPS-Patienten und Probanden ohne PM konnte für den Parameter bereits nachgewiesen werden. Das Verhalten der Hochrisikogruppe mit 3 PM ist hiermit nicht vereinbar. Unpassend war der Wert der Gruppe mit 3 PM, da dieser den IPS-Patienten nicht ähnlich war, ja sogar die deutlichste Differenz zu den IPS-Patienten aufwies. Ursächlich hierfür könnte die Größe der Gruppe mit 3 PM gewesen sein, stellte diese die mit Abstand kleinste Gruppe dar. Bei einer aufbauenden Untersuchung ist folglich v.a. auf vergleichbar große Gruppen zu achten, was in dieser Studie nicht möglich war (Personen mit 3 PM sind wesentlich schwerer zu finden als Personen mit weniger PM).

Der Parameter der **Variabilität der SWG** zeigte kaum signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen und stimmt insofern mit den Beobachtungen im Rahmen der Bearbeitung von der Hypothese 1 überein, bei welchen die mangelnde Güte der Variabilität der SWG herausgestellt wurde. Unter NG unterschieden sich lediglich IPS-Patienten von den Gruppen mit 1 PM sowie 3 PM signifikant. Unter

DISKUSSION

SG war keiner der Unterschiede signifikant. Unter DT-Bedingung waren die Unterschiede zwischen IPS-Patienten und jenen mit 1 PM signifikant; auch der Wert der Probanden mit 2 PM unterschied sich hierunter signifikant von jenen mit 1 PM. Es konnte für die Variabilität der SWG nicht gezeigt werden, dass sich der Wert der Gruppe mit den meisten PM dem Wert der IPS-Patienten am ähnlichsten verhält, wie dies erwartet würde (vgl. SWG und Rotationsausmaß). Die Variabilität der SWG kann folglich als ungeeignet für eine Differenzierung zwischen IPS-Patienten, Hochrisikoprobanden und Kontrollprobanden wie unter 5.1 beschrieben bestätigt werden.

Die Werte, die bei der Untersuchung der **Differenz der verschiedenen Gangmodi** gewonnen wurden, bestätigten diese Beobachtungen: Da der Wechsel von NG zu SG und die mit ihm verbundenen Parameterveränderungen keine signifikanten Unterschiede zwischen IPS-Patienten und Probanden ohne PM erlaubte, waren auch keine signifikanten Unterschiede zu den anderen Gruppen zu erwarten. Dies bestätigte sich (vgl. Tab. 8).

Auch der Wechsel von SG zum Gehen unter DT-Bedingung brachte keine neuen Erkenntnisse für die Parameter SWG, Rotationsausmaß und Arm Symmetrie Index; signifikante Unterschiede oder Trends waren nicht eindeutig darstellbar. Lediglich der Parameter der Variabilität der SWG erlaubte eine solche Trenddarstellung. Während signifikante Unterschiede nur zwischen IPS-Patienten und den Probanden ohne und mit 1 PM aufgezeigt werden konnten, war dies nicht mehr möglich für Probanden mit 2 oder 3 PM. Die Werte näherten sich im direkten Gruppenvergleich mit zunehmender Anzahl der PM an jenen der IPS-Patienten an. Daraus lässt sich schließen, dass zwar die Variabilität der SWG als solche ungeeignet zur Differenzierung ist (vgl. oben), jedoch insbesondere der Wechsel in den DT-Gangmodus sich in diesen Parameterveränderungen niederschlägt. Folglich präsentierten sämtliche Gruppen zunächst eine vergleichbare Variabilität der SWG unter den jeweiligen Gangmodi. Der Wechsel von SG zu DT jedoch – der eine erhöhte Aufmerksamkeit auf das Gehen benötigen würde, aber insbesondere bei IPS-Patienten dank (möglicherweise falscher) Prioritätensetzung für eine höhere SWG-Variabilität und damit Ungleichmäßigkeit des Armschwunges sorgt – zeigte, dass mit zunehmender PM-Anzahl die Prioritätensetzung auf das

Gehen reduziert wird und so eine erhöhte Variabilität bewirkte (vgl. für andere Parameter: Hobert et al. 2017, Al-Yahya et al. 2011, Yogeve-Seligmann et al. 2008). Je mehr PM die untersuchte Gruppe aufwies, desto deutlicher wurden die Unterschiede der Variabilität der SWG im Wechsel von SG zu DT.

Zusammenfassend lässt sich somit Hypothese 2 zumindest teilweise (nämlich für die SWG und das Rotationsausmaß sowie die Variabilität der SWG beim Wechsel von SG zu DT) bestätigen, wobei die Art des Gehexperiments einen Einfluss auf die Ergebnisse hatte. Vor allem die Werte der SWG und des Rotationsausmaßes konnten ein IPS-assoziiertes Verhalten der Gruppe mit 3 PM unter NG und DT zeigen. Eine signifikante Differenzierung der Hochrisikopatienten von jenen der Gruppe ohne PM war jedoch nicht möglich. Während das NG sowie das Gehen unter DT-Bedingungen hierbei zuverlässige Ergebnisse zur Auswertung des Armschwunges boten, konnte dies unter SG nicht beobachtet werden. Dies liegt möglicherweise am Einfluss, den schnelles Gehen per se auf den Armschwung hat, insbesondere auf dessen räumliches Ausmaß. Parameter, die dieses messen, wie das hier genutzte Rotationsausmaß, könnten unter dem schnellen Gehtempo folglich eine schlechtere „Güte“ für die hier relevante Fragestellung aufweisen. Geeigneter sind hierfür die Gangmodi NG und DT. Auch für den Wechsel von SG zu Gehen unter DT-Bedingung konnte eine Annäherung der Variabilität der SWG mit steigender PM-Anzahl herausgestellt werden. Die anderen Parameter, Arm Symmetrie Index und alle anderen Gehbedingungen der Variabilität der SWG, zeigten mit zunehmender PM-Anzahl keine signifikante Annäherung an Werte der IPS-Patienten. Mögliche Gründe für dieses Verhalten sollten zum Gegenstand weiterer Untersuchungen gemacht werden, da die Relevanz zumindest des Arm Symmetrie Indices für die hier genannte Fragestellung bereits in 5.1 aufgezeigt werden konnte. Die unerwarteten Beobachtungen an den Gruppen mit 2 PM (oder genauer: kombinierter Hyposmie und Depression) sowie der Gruppe mit 3 PM konnten mit Hypothese 2 nicht eindeutig in Einklang gebracht werden. Die Gruppe mit 2 PM hat daher in Bezug auf den Arm Symmetrie Index eine höhere Bedeutung in der Annäherung an IPS-Probanden als die Gruppe mit 3 PM – eine mögliche Erklärung hierfür war die geringe Gruppengröße der Gruppe mit 3 PM.

Darstellbare Trends als Annäherung an Werte von IPS-Patienten?

Dennoch sollte die Untersuchung noch einen Schritt weiter gehen, denn die ermittelten Ergebnisse zeigten doch eine Wertannäherung einiger Parameter der Gruppen mit steigender PM-Anzahl an jene Werte der IPS-Patienten. Eine solche Trenddarstellung konnte vor allem für die Parameter des 1. Momentes (vgl. Hausdorff 2009) beobachtet werden (vgl. hierzu die Grafiken in Kap. 4.3). Dass diese Beobachtungen im weiteren Prodromalverlauf der Erkrankung sich verdeutlichen würden, ist zu erwarten (Brooks 2012, Berg et al. 2013, Berg et al. 2014, Berg et al. 2015, Zach et al. 2017). Für die Parameter des 2. Momentes, Asymmetrie und Variabilität, konnte ein solcher Trend nicht gezeigt werden.

Untersuchung der einzelnen Gruppen verschiedener PM-Konstellation

Für die Gruppen mit 1 PM und 2 PM konnten verschiedene PM-Konstellationen auf ihre Parameter-Werte hin näher untersucht werden:

Bei der Untersuchung **aller Gruppen mit 1 PM (Depression/ Hyposmie/ RBD)** zeigte sich unter allen drei Gangmodi, dass die Werte der SWG, des Rotationsausmaßes und des Arm Symmetrie Indices bei der Gruppe mit RBD hierbei am deutlichsten vom arithmetischen Mittel abweichen. Dieser Effekt könnte durch die Größe der jeweiligen Subgruppen verstärkt worden sein, da die Gruppe mit alleiniger RBD die kleinste Gruppe mit 1 PM darstellte (Hyp: 70; Dep: 72; RBD: 11). Dies deutet unter Berücksichtigung der IPS-Werte darauf hin, dass sich insbesondere die Werte der RBD-Subgruppe ähnlich den Werten der IPS-Patienten verhalten. RBD konnte insofern als am ehesten als „IPS-assoziiertes“ PM in Zusammenhang zum Armschwung identifiziert werden, was eine Vorrangstellung unter den genutzten PM in der Ausbildung einer IPS-assoziierten Armmotorik bedeuten würde. Dies lässt eine vergleichsweise höhere Spezifität der RBD als PM des IPS vermuten als dies bei der Depression und Hyposmie der Fall ist (vgl. etwa Postuma et al. 2017, Ross et al. 2008).

Auch die Untersuchung der diversen Konstellationen der **Gruppen mit 2 PM** unterstreicht die eben genannten Interpretationen: Die Werte der Konstellation mit

kombinierter Depression und RBD sind sowohl bei SWG als auch beim Rotationsausmaß in allen drei Gangmodi am deutlichsten verantwortlich für die Erhöhung der Werte in Richtung IPS-Patienten.

Für den Parameter des Arm Symmetrie Indices konnte ebenfalls eine vergleichbare Beobachtung gemacht werden: Die Werte der Subgruppe mit **kombinierter Hyposmie mit RBD** zeigten ein dem IPS am ähnlichsten Verhalten. Die Werte der Subgruppe mit **kombinierter Hyposmie und Depression** waren im Durchgang des NG und des DT am weitesten von den Werten der IPS-Patienten entfernt.

Somit lässt sich aus der Analyse der Subgruppen diverser PM-Konstellationen folgendes schließen: Personen mit RBD (entweder allein mit diesem PM oder in Kombination mit anderen) zeigen beim Armschwung ein Bewegungsmuster das dem vom IPS-Patienten am nächsten kommt. Probanden mit RBD scheinen daher voraussichtlich besonders geeignet zur Untersuchung prodromaler Armschwungveränderungen des IPS.

5.3 Limitationen

Die Arbeit wies folgende Limitationen auf:

Die vorliegende Arbeit ist eine Querschnittsanalyse, womit Aussagen hinsichtlich einer tatsächlichen Entwicklung zu IPS nicht möglich sind. Dies kann im weiteren Verlauf der TREND-Studie durchgeführt werden. Weiter war die Geschlechteraufteilung in den verschiedenen Gruppen nicht ganz vergleichbar. Probandengruppen mit PM bestanden anteilmäßig aus mehr Frauen als dies bei der Gruppe ohne PM und der IPS-Gruppe der Fall war. Im Besonderen zeigte sich dies in der Probandengruppe mit 3 PM. Die Unterschiede könnten einen Einfluss auf die Gangparameter gehabt haben. Dem wurde begegnet, indem die Geschlechteraufteilung als Co-Variable in die statistische Berechnung aufgenommen wurde. Weiter wurde für die Überprüfung der ersten Hypothese eine etwas „idealisierte“ Kontrollgruppe herangezogen, nämlich eine Gruppe ohne PM. Diese Gruppe entsprach möglicherweise nicht der Normalbevölkerung. Auch konnten, wie in derart großen Studien üblich, nicht alle möglichen Einflussfaktoren erhoben und berücksichtigt werden. Nichtsdestotrotz ist davon auszugehen, dass durch den gewählten Ansatz und das so weit wie möglich durchgeführte

Matching der Gruppen die hier dargestellten Daten valide sind. Eine weitere Limitation liegt in der Bewertung der Sensor-basierten Parameter: Für die hier genutzten Armschwungparameter existieren bis dato keine Werte zur Retest-Reliabilität, die Aussagen über die Konsistenz der Parameter ermöglichen würden. Es ist sicherlich mit tagesformabhängigen Veränderungen und äußeren Einflüssen zu rechnen, die sich beim gewählten Setting unserer Kontrolle entzogen. Wir gehen jedoch davon aus, dass zumindest die meisten Limitationen durch die insgesamt große Studienpopulation adäquat kompensiert werden konnten.

5.4 Wissenschaftlicher Ausblick

Wie bereits vermutet, konnte der Nutzen von Armschwungparametern als unterscheidendes Kriterium von Probanden ohne PM zu IPS-Patienten bestätigt werden. Auch Annäherungen einzelner Parameterwerte (SWG, Rotationsausmaß, Variabilität der SWG für den Gangmodus-Wechsel von SG zu DT) mit steigender Anzahl von bekannten PM an Werte von IPS-Patienten sprechen für die Aussagekraft der Parameter im Sinne einer Früherkennung von IPS-Patienten.

Um den Verlauf der Hochrisikoprobanden und somit auch die Relevanz der vorgestellten Armschwungparameter genauer bestimmen zu können, sollten Folgestudien ein longitudinales Design verwenden. Hierdurch können durch Verlaufsbeobachtungen genauere Aussagen z.B. bezüglich einer Annäherung der verschiedenen Armschwungparameter an jene der IPS-Probanden innerhalb einer längeren Zeitperiode getroffen werden und so nicht nur die Aussagekraft der hier vorgestellten Thesen bekräftigt, sondern ggf. noch frühzeitigere Entwicklungen motorischer Beeinträchtigungen „hin zu den Werten eines IPS“ beobachtet und beschrieben werden.

Unter 5.2 wurde bereits angesprochen, dass zahlreiche Teilnehmer der Kohorten trotz ihrer aktuellen PM-Konstellationen (zum Glück) wohl nie ein IPS ausbilden werden. Es könnte daher ein besonders geeigneter Ansatz sein, prodromale Daten von Personen, die dann im späteren Verlauf ein IPS entwickeln, besonders zu berücksichtigen und retrospektiv zu beurteilen. Auf diese Weise können in Zukunft spezifisch intraindividuell vergleichbare Analysen der Armparameter-Werte vorgenommen werden. Bei einer solchen Analyse sollte ein besonderes

DISKUSSION

Augenmerk auf die hier gewonnenen Erkenntnisse gelegt und die erarbeiteten motorischen Parameter herangezogen werden.

Die longitudinale TREND-Studie mit einem Fokus auf die Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen ist hierzu bestens geeignet (vgl. Kapitel 3.1). Die zweijährlich durchgeführten Folgeuntersuchungen ermöglichen die Erfassung der genutzten Armschwungparameter und den Vergleich mit den bis hierhin gewonnenen Erkenntnissen. Auch vergleichbare retrospektive Analysen der erhobenen Datensätze wären zukünftig nach der Ausbildung eines IPS bei einigen Probanden durchaus möglich.

5 Zusammenfassung

Die Erkrankung des IPS beginnt bereits Jahrzehnte vor der derzeit möglichen klinischen Diagnose. Eine frühere Diagnosestellung würde einen früheren Beginn neuroprotektiver Maßnahmen ermöglichen und so möglicherweise auch das Potential haben, die Progression der Erkrankung zu verlangsamen. Prodromale Marker, die präklinische Veränderungen anzeigen, stellen hierbei eine vielversprechende Chance für eine Früherkennung dar. In besonderer Weise konnten hierfür bereits motorische Frühzeichen während des Ganges festgestellt werden. Die Aufzeichnung mittels inertialer Sensorsysteme bildet hierbei eine kostengünstige, einfache und zuverlässige Möglichkeit, motorische Veränderungen insbesondere im Bereich von Gang zu erfassen.

Die vorliegende Arbeit setzt sich mit der quantitativen Erfassung von Armschwungparametern während des Gehens unter verschiedenen Gangbedingungen (Normales Gehen, Schnelles Gehen, Schnelles Gehen unter DT-Bedingung) auseinander. Es wurden dabei Parameter des Armschwunges in Kohorten ohne und mit 1, 2 oder 3 PM (je mehr PM, desto höher dürfte das Risiko sein, in der Zukunft ein IPS zu entwickeln) sowie in eine Kohorte mit IPS-Patienten untersucht und miteinander verglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass sich Armbewegungen zwischen Probanden ohne PM und IPS-Probanden in verschiedenen Dimensionen unterscheiden. Unterschiede konnten in zeitlicher Dimension (SWG), räumlicher Dimension (SWG, Rotationsausmaß des Armes) sowie in der Dimension der Symmetrie des Armschwunges nachgewiesen werden. Auf diese Weise konnte die Studie von Mirelman et al. 2016 bestätigt werden, was die Parameter Armschwungasymmetrie und Variabilität unter DT angeht. Darüber hinaus konnten jedoch die SWG und das Rotationsausmaß als weitere vielversprechende Parameter in der o.g. Fragestellung definiert werden. Die Variabilität der SWG stellte sich als wenig geeignet für diese Fragestellung heraus, da sie keine signifikante Differenzierung ermöglichte. Folglich konnte von einem relevanten Potential der Armschwungparameter SWG, Armschwungasymmetrie und Rotationsausmaß für die Detektion von prodromalen IPS-Patienten ausgegangen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Die detektierten Unterschiede der einzelnen Parameter zwischen den Gruppen wurden durch eine kognitive DT-Bedingung während des Gehens verstärkt. DT stellte sich daher als geeignetere Gang-Kondition zur Unterscheidung der beiden Gruppen heraus.

Die explorative Untersuchung von Hochrisikoprobanden mit Kombinationen von Depression, Hyposmie und RBD erlaubte zunächst *keine grundsätzliche*, statistisch aussagekräftige Bestätigung der Hypothese, dass eine steigende Anzahl der PM mit „IPS-ähnlichem Armschwung“ einhergeht. Dennoch zeigte sich für den Parameter der SWG und des Rotationsausmaßes bei Probanden mit 3 PM ein dem IPS „annäherndes“ Armschwungsverhalten. Ebenso zeigten Probanden mit 2 PM im Parameter der Variabilität der SWG ein den IPS-Patienten ähnliches Verhalten unter SG und DT. Eine signifikante Differenzierung dieser Hochrisikopatienten von jenen der Gruppe ohne PM war jedoch nicht möglich.

Es stellte sich heraus, dass insbesondere NG und Gehen unter DT-Bedingung zuverlässige Ergebnisse zur Auswertung des Armschwunges bietet, während dies unter SG nicht immer möglich war. Vor allem räumliche Parameter des Armschwunges wiesen unter schnellerem Gehen eine schlechtere Güte zur Differenzierung der Gruppen auf. Der Unterschied zwischen SG und DT ist daher von geringerer Aussagekraft.

Die differenzierte Analyse der Subgruppen verschiedener PM(-Konstellationen) erlaubte erste Hinweise, dass jene Gruppen mit RBD als PM deutlicher ein IPS-assoziiertes Verhalten aufweisen als dies die anderen Gruppen taten. Dies lässt, zumindest für Armschwungparameter, im Vergleich zu Depression und Hyposmie eine vergleichsweise höhere Spezifität der RBD als PM des IPS vermuten.

Um den Verlauf der Hochrisikoprobanden und somit auch die prädiktive Aussagekraft der vorgestellten Armschwungparameter genauer bestimmen zu können, sollten Folgestudien ein longitudinales Studiendesign wählen. Hierdurch könnten noch genauere Aussagen über prodromale Markerkonstellationen getroffen werden und aufgrund einer solchen Verlaufsbeobachtung nicht nur die Aussagekraft der hier vorgestellten Thesen bekräftigt, sondern noch frühzeitigere Entwicklungen „hin zu einem IPS“ beobachtet und beschrieben werden.

6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: Darstellung des Gesamtdurchlaufes der TREND-Testung	S. 22
Abb. 2: Darstellungen der genutzten inertialen, portablen Sensorsysteme der APDM Wearable Technologies©	S. 24
Abb. 3: Timed up and go Test	S. 25
Abb. 4: Stand and Walk Test	S. 25
Abb. 5: Postural Sway Test – Balanceanalyse	S. 25
Abb. 6: Postural Sway Test – Verschiedene Konditionen	S. 26
Abb. 7: Walk Test	S. 26
Abb. 8: Darstellungen der SWG	S. 38
Abb. 9: Darstellungen der Rotationsbewegung der Arme	S. 39
Abb. 10: Darstellungen des Arm Symmetrie Indices	S. 40
Abb. 11: Darstellungen der Variabilität der SWG	S. 41
Abb. 2-7 wurden zur Veröffentlichung in dieser Arbeit mit freundlicher Genehmigung der APDM Wearable Technologies durch Herrn Matthes Johnson zur Verfügung gestellt (10.05.2016).	
Tab. 1: Demographische Daten und klinische Beurteilungsskalen	S. 31
Tab. 2: Parameter von Probanden ohne PM und Erkrankten bei NG	S. 34
Tab. 3: Parameter von Probanden ohne PM und Erkrankten bei SG	S. 34
Tab. 4: Parameter von Probanden ohne PM und Erkrankten bei SG und zeitgleicher, rechnerischer Subtraktion (DT)	S. 34
Tab. 5: Differenz der Parameter von Probanden ohne PM und Erkrankten Zwischen NG und SG.	S. 37
Tab. 6: Differenz der Parameter von Probanden ohne PM und Erkrankten zwischen SG und DT	S. 37
Tab. 7: Darstellung der Armschwungparameter aller Untersuchungsgruppen	S. 43
Tab. 8: Differenz der Parameter aller Probandengruppen zwischen NG und SG	S. 46
Tab. 9: Differenz der Parameter aller Probandengruppen zwischen SG und DT	S. 46

7 Literaturverzeichnis

- Alice, N., Fabienne, C., et al.**, Does freezing in Parkinson's disease change limb coordination? A kinematic analysis. *J. Neurol.* **254**, 1268-1277 (2007).
- Allali, G., Kressig, R. W., et al.**, Changes in gait while backward counting in demented older adults with frontal lobe dysfunction. *Gait Posture* **26**, 572–576 (2007).
- Al-Yahya, E., Dawes, H., et al.**, Cognitive motor interference while walking: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Behav. Rev.* **35**, 715–728 (2011).
- Arnett, James A., Seth S. Labovitz**, Effect of physical layout in performance of the Trail Making Test. *Psychological Assessment* **7**, 220–221, doi: 10.1037/1040-3590.7.2.220 (1996).
- Baba, T. et al.**, Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain* **135**, 161–9 (2012).
- Baltadjieva, R., Giladi, N., et al.**, Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci.* **24**, 1815–1820 (2006).
- Beck, A. T., Steer, R. A., Brown, G. K.**, Beck Depression Inventory-II. *The Psychol. Corporation* (1996).
- Behnke, S., Schröder, U., Berg, D.**, Transcranial sonography in the premotor diagnosis of Parkinson's disease. *Int. Rev. Neurobiol.* **90**, 93–106 (2010).
- Benabid, A. L.**, Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* **13**, 696–706 (2003).
- Benzinger, P., Rapp, K., Maetzler, W., König, H.-H., Jaensch, A., Klenk, J., Büchele, G.**, Risk for Femoral Fractures in Parkinson's Disease Patients with and without severe functional Impairment, *PLoS ONE* **9**, e97073 (2014).
- Berardelli, A., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Hallett, M.**, Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease, *Brain* **124**, 2131-2146 (2001).
- Berg, D. et al.**, Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. *Lancet Neurol.* **12**, 514–24 (2013).
- Berg, D. et al.**, Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **28**, 216–9 (2013).
- Berg, D. et al.**, Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. *Mov. Disord.* **25**, 1464–1469 (2010).
- Berg, D. et al.**, Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Arch. Neurol.* **68**, 932–7 (2011).
- Berg, D.**, Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection. *Neural Transm. Suppl.* **71**, 123–132 (2006).
- Berg, D., et al.**, MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders* **30**, 1591-1601 (2015).
- Berg, D., et al.**, The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Europ. Journal of Neuro.* **20**, 102–108 (2013).
- Berg, D. et al.**, Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **29**, 454–62 (2014).

- Berg, D., et al.**, Transcranial sonography in movement disorders. *The Lancet Neurology* **7**, 1044–1055 (2008).
- Bickel, H.**, Lebenserwartung und Pflegebedürftigkeit in Deutschland. *Gesundheitswesen* **63**, 9–14 (2001).
- Bilney, B., Morris, M., et al.**, Concurrent related validity of the GAITRite walkway system for quantification of the spatial and temporal parameters of gait. *Gait Posture* **17**, 68-74 (2003).
- Błaszczyk, J. W., Orawiec, R., Duda-Kłodowska, D., Opala, G.**, Assessment of postural instability in patients with Parkinson's disease. *Exp. brain Res.* **183**, 107–114 (2007).
- Bloem, B. R., Beckley, D. J., van Hilten, B. J., Roos, R. A. C.**, Clinimetrics of postural instability in Parkinson's disease. *J. Neurol.* **245**, 669–673 (1998).
- Bloem, B. R., Grimbergen, Y. A., et al.**, The „posture second“ strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **248**, 196–204 (2006).
- Braak, H. et al.**, Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* **24**, 197–211 (2003).
- Brach, J. S., Perera, S. S., Studenski, S., Katz, M., Hall, C., Verghese, J.**, Meaningful change in measures of gait variability in older adults. *Gait & Posture* **31**, 175–179 (2010).
- Brichta, L., Greengard, P., Flajolet, M.**, Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: targeting neurotransmitter systems. *Trends Neurosci.* **36**, 543–54 (2013).
- Bronte-Stewart, H. M.**, Postural instability in idiopathic Parkinson's disease: the role of medication and unilateral pallidotomy. *Brain* **125**, 2100–2114 (2002).
- Brooks, D. J.**, Parkinson's disease: diagnosis. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18 Suppl 1**, S31–3 (2012).
- Bruijn, S. M., Meijer, O. G., Beek, P. J., van Dieen, J. H.**, The effects of arm swing on human gait stability. *Journal of experimental Biology* **213**, 3945–3952 (2010).
- Bouwman, A. E. P., Vlaar, A. M. M., Mess, W. H., Kessels, A., Weber, W. E. J.**, Specificity and sensitivity of transcranial sonography of the substantia nigra in the diagnosis of Parkinson's disease: prospective cohort study in 196 patients. *BMJ Open* **3**, e002613– (2013).
- Buddenberg, L. A., David, C.**, Test-retest reliability of the Purdue Pegboard Test. *American Journal of Occupational Therapy* **54**, 555–558 (2000).
- Camicioli, R., Bouchard, T., et al.**, Dual-tasks and walking fast: relationship to extrapyramidal signs in advanced Alzheimer disease. *J. Neurol. Sci.* **248**, 205–209 (2006).
- Chastan, N., Debono, B., Maltête, D., Weber, J.**, Discordance between measured postural instability and absence of clinical symptoms in Parkinson's disease patients in the early stages of the disease. *Mov. Disord.* **23**, 366–72 (2008).
- Chen, H. et al.**, Research on the Premotor Symptoms of Parkinson's Disease: Clinical and Etiological Implications. (2013).
- Crenna, P., Carpinella, I., Rabuffetti, M., Calabrese, E., Mazzoleni, P., Nemni, R., Ferrarin, M.**, The association between impaired turning and normal straight walking in Parkinson's disease. *Gait & Posture* **26**, 172-178 (2007).
- Crenshawand, S. J., Richards, J. G.**, A method for analyzing joint symmetry and normalcy, with an application to analyzing gait. *Gait Posture* **24**, 515–521 (2006).

- Collins, S. H., Adamczyk, P. G., Kuo, A. D.**, Dynamic arm swinging in human walking. *Proceedings of the royal society* **276**, 3679–3688 (2009).
- Daum, R. F., Sekinger, B., Kobal, G., Lang, C. L.**, Olfactory testing with „sniffin‘ sticks“ for clinical diagnosis of Parkinson disease. *Der Nervenarzt* **71**, 643-650 (2000).
- Dejnabadi, H., Jolles, B. M., Aminian, K.**, A new approach to accurate measurement of uniaxial joint angles based on a combination of accelerometers and gyroscopes, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **52**, 1478–1484 (2005).
- De Lau, L. M. L., Breteler, M. M. B.**, Epidemiology of Parkinson’s disease. *Lancet. Neurol.* **5**, 525–35 (2006).
- De Lau, L. M. L., Verbaan, D., van Rooden, S. M., Marinus, J., van Hilten, J. J.**, Relation of clinical subtypes in Parkinson’s disease with survival. *Mov. Disord.* **29**, 150–1 (2014).
- De Lau, L. M. L., Koudstaal, P. J., et al.**, Subjective complaints precede Parkinson disease: the rotterdam study. *Arch. Neurol.* **63**, 362–365 (2006).
- De Lau, L. M. L., Verbaan, D., Marinus, J., van Hilten, J. J.**, Survival in Parkinson’s disease. Relation with motor and non-motor features. *Parkinsonism Relat. Disord.* **20**, 613–6 (2014).
- De Marinis, M., et al.**, Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson’s disease and multiple system atrophy with autonomic failure. **15**, 1215–1220 (2000).
- De Vita, P., Hortobagyi, T.**, Age causes a redistribution of joint torques and powers during gait, *J. Appl. Physiol.* **88**, 1804–1811 (2000).
- Dibble, L. E., Christensen, J., Ballard, D. J., Foreman, K. B.**, Diagnosis of Fall Risk in Parkinson’s disease: An analysis of individual and collective clinical balance test interpretation. *Physical Therapy* **88**, 323-332 (2008).
- Dorsey, E. R., Constantinescu, R., et al.**, Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* **68**, 384–386 (2007).
- 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.**, Associations between Early Markers of Parkinson’s Disease and Sarcopenia. *Front. In Aging Neuroscience* **9**, 53 (2017).
- Earhart, G. M., Falvo, M. J.**, Parkinson disease and exercise. *Compr. Physiol.* **3**, 833–48 (2013).
- Fark, T., Hummel, T.**, Olfactory disorders: distribution according to age and gender in 3,400 patients. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **270**, 777–9 (2013).
- Fasano, A., Canning, C. G., Hausdorff, J. M., Lord, S., Rochester, L.**, Falls in Parkinson’s disease: a complex and evolving picture. *Movement disorders* **32**, 1524–1536 (2017).
- Fasano, A., Daniele, A., Albanese, A.**, Treatment of motor and non-motor features of Parkinson’s disease with deep brain stimulation. *Lancet. Neurol.* **11**, 429–42 (2012).
- Fletcher, P. C., Berg, K., Dalby, D. M., Hirdes, J. P.**, Risk factors for falling among community-based seniors. *J. Patient Saf.* **5**, 61–6 (2009).
- Frenkel-Toledo, S., Giladi, N., Peretz, C., Herman, T., Gruendlinger, L., Hausdorff, J. M.**, Effect of gait speed on gait rhythmicity in Parkinson’s disease: variability of stride

time and swing time respond differently. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* **2**, (2005).

Gaenslen, A., Swid, I., Liepelt-Scarfone, I., Godau, J., Berg, D., The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **26**, 653–8 (2011).

Gaenslen, A. et al., Prodromal features for Parkinson's disease--baseline data from the TREND study. *Eur. J. Neurol.* **21**, 766–72 (2014).

Galna, B., Lord, S., Rochester, L., Is gait variability reliable in older adults and Parkinson's disease? Towards an optimal testing protocol. *Gait & Posture* **37**, 580–585 (2013).

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

Gasser, T., Update on the genetics of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **22**, 343–350 (2007).

Gelb, D. J., Oliver, E., Gilman, S., Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* **56**, 33–39 (1999).

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

Goetz, C. G., Lutge, W. et al., Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol.* **36**, 73-75 (1986).

Goetz, C. G., et al., Movement disorder society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Dis.* **23**, 2129-2170 (2008).

Griffiths, R. I. et al., Automated assessment of bradykinesia and dyskinesia in Parkinson's disease. *J. Parkinsons. Dis.* **2**, 47–55 (2012).

Haapaniemi, T. H, et al., Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* **70**, 305–310 (2001).

Haehner, A., Hummel, T., Reichmann, H., Olfactory loss in Parkinson's disease. *Parkinsons. Dis.* **2011**, 450939 (2011).

Hallett, M., Tremor: pathophysiology. *Parkinsonism Relat. Disord.* **20**, 118–22 (2014).

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

Hausdorff, J. M., et al., Gait Variability and Basal Ganglia Disorders: Stride-to-Stride Variations of Gait Cycle Timing in Parkinson's Disease and Huntington's Disease. *Movement Disorders* **13**, 428–437 (1998).

Hawkes, C., Olfaction in neurodegenerative disorder. *Adv. Otorhinolaryngol.* **63**, 133–51 (2006).

Haaxma, C. A., Bloem, B. R., Overeem, S., Borm, G. F., Horstink, M. W. I. M., Timed motor tests can detect subtle motor dysfunction in early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **25**, 1150–6 (2010).

Heinzel, S., Berg, D., Binder, S., et al., Do we need to rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany? *Front. Neurol.* **9**, doi: 10.3389/fneur.2018.00500 (2018).

- Heinzel, S., Maechtel, M., Hasmann, S. E., Hobert, M. A., Heger, T., Berg, D., Maetzler, W.**, Motor dual-tasking deficits predict falls in Parkinson's disease: A prospective study. *Parkinsonism & Related Disorders* **26**, 73–77 (2016).
- Hobert, M. A., et al.**, Poor Trail Making Test Performance Is Directly Associated with Altered Dual Task Prioritization in the Elderly – Baseline Results from the TREND Study. *PLoS One* **6**, e27831 (2011).
- Hobert, M.A., Meyer, S. I., Hasmann, S. E., Metzger, F. G., Suenkel, U., Eschweiler, G. W., Berg, D., Maetzler, W.**, Gait is associated with Cognitive Flexibility: A Dual-Tasking Study in Healthy older people. *Front. Aging Neurosci.* **9**, doi: 10.3389/fnagi.2017.00154 (2017).
- Huang, X., et al.**, Both coordination and symmetry of arm swing are reduces in Parkinson's disease. *Gait & Posture* **35**, 373–377 (2012).
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., Lees, A. J.**, Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **55**, 181–184 (1992).
- Hulette, C., et al.**, The consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part IX. A prospective cliniconeuropathologic study of Parkinson's features in Alzheimer's disease. *Neurology* **45**, 1991-1995 (1995).
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., Mackay-Sim, A.**, 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. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **264**, 237–43 (2007).
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., Kobal, G.**, 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem. Senses* **22**, 39–52 (1997).
- Ishihara, L., Brayne, C.**, A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* **113**, 211–20 (2006).
- Jankovic, J.**, Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **79**, 368–76 (2008).
- Jost, W. H., Eckardt, V. F.**, Constipation in idiopathic Parkinson's disease. *Scand. J. Gastroenterol.* **38**, 681-686 (2003).
- Judge, J. O., Öunpuu, S., Davis, R. B.**, Effects of Age on the Biomechanics and Physiology of Gait. *Clinics in Geriatric Medicine* **12**, 659–678 (1996).
- Kelly, V. E., Eusterbrock, A. J., et al.**, A review of dual-task walking deficits in people with Parkinson's disease: motor and cognitive contributions, mechanism, and clinical implications. *Parkinsons Dis.* **2012**: 918719 (2012).
- Knutsson, E.**, An analysis of parkinsonian gait. *Brain* **95**, 475–486 (1972).
- Kranick, S. M., Duda, J. E.**, Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Neurosignals* **16**, 35-40 (2008).
- Kühner, C., Bürger, C., Keller, F., Hautzinger, M.**, Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Der Nervenarzt* **78**, 651–656 (2007).
- Kuhtz-Buschbeck, J. P., Brockmann, K., Gilster, R., Koch, A., Stolze, H.**, Asymmetry of arm-swing not related to handedness. *Gait & Posture* **27**, 447–454 (2008).

- Kurlan, R. et al.**, Tai Chi in Parkinson's Disease: A Preliminary Randomized, Controlled and Rater-Blinded Study. *Adv. Park. Dis.* **04**, 9–12 (2015).
- Lang, A. E.**, A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. *Mov. Disord.* **26**, 775–83 (2011).
- Lang, A. E., Lozano, A. M.**, Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* **339**, 1044–1053 (1998).
- Lee, J.-A., Cho, S.-H., Lee, J.-W., Lee, K.-H., Yang, H.-K.**, Wearable Accelerometer System for Measuring the temporal Parameters of Gait. *IEEE Xplore*, DOI: 10.1109/IEMBS.2007.4352328 (2007).
- Lee, P. H., Joo, U. S., Yong, S. W., Huh, K.**, Asymmetric freezing of gait in hemiparkinsonism-hemiatrophy. *Neurology* **63**, E7 (2004).
- Leentjens, A. F., van den Akker, M., et al.**, Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov. Disord.* **18**, 414-418 (2003).
- Lees, A. J., Hardy, J. et al.**, Parkinson's disease. *Lancet* **373**, 2055–2066 (2009).
- Lees, A. J.**, When did Ray Kennedy's Parkinson's disease begin? *Mov. Disord.* **7**, 110–6 (1992).
- Lerche, S., Hobert, M., Brockmann, K., Wurster, I., Gaenslen, A., Hasmann, S., Eschweiler, G. H., Maetzler, W., Berg, D.**, Mild parkinsonian signs in the elderly – is there an association with PD? Crosssectional findings in 992 individuals. *PLoS One* **9**, e92878 (2014).
- Lerche, S. et al.**, Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. *J. Neurol.* **261**, 180–7 (2014).
- Leverenz, J.B., Quinn, J. F., et al.**, Cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson disease. *Curr. Top. Med. Chem.* **9**, 903-912 (2009).
- Lewek, M. D., Poole, R., Johnson, J., Halawa, O., Huang, X.**, Arm swing magnitude and asymmetry during gait in the early stages of Parkinson's disease. *Gait & Posture* **31**, 256–260 (2010).
- LeWitt, P. A., Galloway, M. P., et al.**, Markers of dopamine metabolism in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *Neurology* **42**, 2111–2117 (1992).
- Liepelt, I. et al.**, Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population. *Neurobiol. Aging* **32**, 1599–606 (2011).
- Liepelt, I. et al.**, Substantia nigra hyperechogenicity assessed by transcranial sonography is related to neuropsychological impairment in the elderly population. *J. Neural Transm.* **115**, 993–9 (2008).
- Liepelt-Scarfone, I. et al.**, Evaluation of Progression Markers in the Premotor Phase of Parkinson's Disease: The Progression Markers in the Premotor Phase Study. *Neuroepidemiology* **41**, 174–182 (2013).
- Lord, S., Rochester, L., et al.**, Executive dysfunction and attention contribute to gait interference in ,off'state Parkinson's Disease. *Gait Posture* **31**, 169–174 (2010).
- Louter, M. et al.**, Accelerometer-based quantitative analysis of axial nocturnal movements differentiates patients with Parkinson's disease, but not high-risk individuals, from controls. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (2014).

- Maetzler, W., Ellerbrock, M., Heger, T., et al.**, Digitomography in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional and Longitudinal Study. *PLoS One* **10**, e0123 (2015).
- Maetzler, W., Nieuwhof, F., Hasmann, S. E., Bloem, B. R.**, Emerging therapies for gait disability and balance impairment: promises and pitfalls. *Mov. Disord.* **28**, 1576–86 (2013).
- Maetzler, W., Mancini, M., et al.**, Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease. *PLoS One* **7**, e32240 (2012).
- Maetzler, W., Hausdorff, J. M.**, Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **27**, 627–33 (2012).
- Maetzler, W., Liepelt, I., Berg, D.**, Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol.* **8**, 1158–71 (2009).
- Maetzler, W., Domingos, J., Srulijes, K., Ferreira, J. J., Bloem, B. R.**, Quantitative wearable sensors for objective assessment of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **00**, 1–10 (2013).
- Maffiuletti, N. A., Gorelick, M., et al.**, Concurrent validity and intrasession reliability of the IDEEA accelerometry system for the quantification of spatiotemporal gait parameters. *Gait Posture* **27**, 16–163 (2008).
- Mahlknecht, P. et al.**, Substantia nigra hyperechogenicity as a marker for Parkinson's disease: a population-based study. *Neurodegener. Dis.* **12**, 212–8 (2013).
- Mahowald, M. W., Schenck, C. H.**, REM sleep behaviour disorder: a marker of synucleinopathy. *Lancet Neurol.* **12**, 417–9 (2013).
- Malouin, F., Richards, C. L., et al.**, Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: a PET study. *Hum. Brain Mapp.* **19**, 47–62 (2003).
- Mancini, M., Zampieri, C., Carlson-Kuhta, P., Chiari, L., Horak, F. B.**, Anticipatory postural adjustments prior to step initiation are hypometric in untreated Parkinson's disease: An accelerometer-based approach. *Eur. J. Neurol.* **16**, 1028–1034 (2009).
- Mancini, M. et al.**, Trunk accelerometry reveals postural instability in untreated Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **17**, 557–62 (2011).
- Mayer, G.**, The Arguments for Standardized Diagnostic Procedures. *Narcolepsy*, 383–388 (2011).
- Meyns, P., Bruijn, S. M., Duysens, J.**, The how and why of arm swing during human walking. *Gait & Posture* **38**, 555–562 (2013).
- Mielke, M. M., Maetzler, W.**, A 'bird's eye' view on the current status and potential benefits of blood biomarkers for Parkinson's disease. *Biomark. Med.* **8**, 225–7 (2014).
- Miralles, F., Tarongí, S., Espino, A.**, Quantification of the drawing of an Archimedes spiral through the analysis of its digitized picture. *Journal of Neuroscience Methods* **152**, 18–31 (2006).
- Mirelman, A., Gurevich, T., et al.**, Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation. *Ann. Neurol.* **69**, 193–197 (2011).
- Mirelman, A., Bernad-Elazari, H., Nobel, T., Thaler, A., Peruzzi, A., Plotnik, M., Giladi, N., Hausdorff, J. M.**, Effects of Aging on Arm Swing during Gait: The Role of Gait Speed and Dual Tasking. *PLoS ONE* **10**: e0136043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136043> (2015).

- Mirelman, A., Bernad-Elazari, H., Thaler, A., et al.**, Arm swing as a potential new prodromal marker of Parkinson's disease. *Movement Disorders* **31**, 1527–1534 (2016).
- Morgan, J. C., Mehta, S. H., Sethi, K. D.**, Biomarkers in Parkinson's disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **10**, 423–30 (2010).
- Morris, M. E., Iansek, R. et al.**, Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain* **119**, 551–568 (1996).
- Müller, T., Voitalla, D.**, Quality of life, caregiver burden and insurance in patients with Parkinson's disease in Germany. *Eur. J. Neurol.* **17**, 1365–9 (2010).
- Murray, M. P., Sepic, S. B., et al.**, Walking patterns of men with parkinsonism. *American Journal of physical medicine* **75**, (1978).
- Najafi, B. et al.**, Ambulatory system for human motion analysis using a kinematic sensor: monitoring of daily physical activity in the elderly. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **50**, 711–23 (2003).
- Najafi, B., Helbostad, J. L., Moe-Nilssen, R., Zijlstra, W., Aminian, K.**, Does walking strategy in older people change as a function of walking distance? *Gait Posture* **29**, 261–6 (2009).
- Nasreddine, Z. S., et al.**, The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* **53**, 695–699 (2005).
- Niebler, R.**, Kognitive Profile und potentielle Serummarker für die Demenzfrüherkennung bei älteren Menschen mit depressiven Störungen. Dissertationsschrift, Tübingen (2012).
- Nomura, T., Inoue, Y., Kagimura, T., Uemura, Y., Nakashima, K.**, Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in Parkinson's disease patients. *Sleep Med.* **12**, 711–3 (2011).
- Oertel, W., Reichmann, H.**, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie – Parkinson. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* (2008).
- Parashos, S. A. et al.**, Measuring disease progression in early Parkinson disease: the National Institutes of Health Exploratory Trials in Parkinson Disease (NET-PD) experience. *JAMA Neurol.* **71**, 710–6 (2014).
- Parkinson, James**, An Essay on the Shaking Palsy, London 1817.
- Pellicano, C. et al.**, Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **3**, 145–152 (2007).
- Plotnik, M., Dagan, Y., et al.**, Effects of cognitive function on gait and dual tasking abilities in patients with Parkinson's disease suffering from motor response fluctuations. *Exp. Brain Res.* **108**, 169–179 (2011).
- Plotnik, M., Giladi, N., et al.**, Bilateral coordination of gait and Parkinson's disease: the effects of dual tasking. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **80**, 347–350 (2009).
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., Steeves, T. D. L.**, The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* **29**, 1583–1590 (2014).
- Pontzer, H., Holloway, J. H., Raichlen, D. A., Lieberman, D. E.**, Control and function of arm swing in human walking and running. *Journal of experimental Biology* **212**, 523–534 (2009).

- Poryazova, R., Oberholzer, M., Baumann, C. R., Bassetti, C. L.**, REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based survey. *J. Clin. Sleep Med.* **9**, 55–9A (2013).
- Poryazova, R. G., Zachariev, Z. I.**, REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease. *Folia. Med.* **47**, 5-10 (2005).
- Postuma, R. B., J. F. Gagnon, et al.**, Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **81**, 1008-1013 (2017).
- Postuma, R. B., Lang, A., Massicotte-Marquez, J., Montplaisir, J.**, Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Neurol.* **66**, 845-851 (2006).
- Postuma, R. B., Lang, A., Gagnon, J., Pelletier, A., Montplaisir, J.**, How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain* **135**, 1860–70 (2012).
- Postuma, R. B. et al.**, Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **27**, 617–26 (2012).
- Postuma, R. B., Gagnon, J.-F., Vendette, M., Montplaisir, J. Y.**, Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease. *Mov. Disord.* **24**, 2225–32 (2009).
- Postuma, R. B., Berg, D., et al.**, MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **30**, 1591–1601 (2016).
- Postuma, R. B.**, Prodromal Parkinson's disease - Using REM sleep behavior disorder as a window. *Parkinsonism Relat. Disord.* **20**, 1–4 (2014).
- Postuma, R. B. et al.**, Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* **72**, 1296–300 (2009).
- Ross, G. E., Petrovitch, H., et al.**, Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* **63**, 167–173 (2008).
- Ross, G. W., Abbott, R. D., Petrovitch, H., Tanner, C. M., White, L. R.**, Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18**, 199–202 (2012).
- Rossi, M., Soto, A., Santos, S., Sesar, A., Labella, T.**, A prospective study of alterations in balance among patients with Parkinson's Disease. Protocol of the postural evaluation. *Eur. Neurol.* **61**, 171–6 (2009).
- Ruprecht-Dörfler, P. et al.**, Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroimage* **18**, 416–22 (2003).
- Salarian, A. et al.**, Quantification of tremor and bradykinesia in Parkinson's disease using a novel ambulatory monitoring system. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **54**, 313–22 (2007).
- Salkovic, D., Hobert, M.A., Bellut, C., Funer, F., Renno, S., Haertner, L., Hasmann, S.E., Staebler, J., Sünkel, U., Fallgatter, A.J., Eschweiler, G.W., Maetzler, W.**, Evidence for a Selectively Regulated Prioritization shift depending on Walking Situations in Older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience* **9**, 75 (2017).
- Sant'Anna, A., Salarian, A., Wickström, N.**, A New Measure off Movement Symmetry in Early Parkinson's Disease Patients Using Symbolic Processing of Inertial Sensor Data. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **58**, 2127–2135 (2011).

- Schrag, A., Jahanshahi, M., Quinn, N.**, How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov. Disord.* **15**, 1112–1118 (2000).
- Schrag, A., et al.**, Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *The Lancet Neurology* **14**, 57-64 (2015).
- Schweitzer, K. J. et al.**, Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity. *J. Neural Transm.* **114**, 1167–71 (2007).
- Senden, R., Meijer, K., Heyligers, I. C., Savelberg, H. H. C. M., Grimm, B.**, Importance of correcting for individual differences in the clinical diagnosis of gait disorders. *Physiotherapy* **98**, 320–4 (2012).
- Serrano-Duenas, M.**, Sialorrhea in patients with Parkinson. A six year prospective study. *Rev. Neurol.* **37**, 623-626 (2003).
- Sethi, K. D.**, Clinical aspects of Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurol.* **15**, 457–460 (2002).
- Shany, T., Redmond, S. J., Narayanan, M. R., Lovell, N. H.**, Sensors-Based Wearable Systems for Monitoring of Human Movement and Falls. *IEEE Sens. J.* **12**, 658–670 (2012).
- Sherer, T. B.**, Biomarkers for Parkinson's disease. *Sci. Transl. Med.* **3**, 79ps14 (2011).
- Sheridan, P. L., Solomont, J., et al.**, Influence of executive function on locomotor function: divided attention increases gait variability in Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* **51**, 1633–1637 (2003).
- Shik, T. B., Orlovsky, G. N.**, Neurophysiology of locomotor automatism. *Physiol. Rev.* **56**, 465–501 (1976).
- Siderowf, A., Stern, M. B.**, Premotor Parkinson's disease: clinical features, detection, and prospects for treatment. *Ann. Neurol.* **64**, 139–47 (2008).
- Siderowf, A. et al.**, Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Mov Disord* **27**, 406–412 (2012).
- Singleton, A. B., Farrer, M. J., Bonifati, V.**, The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov. Disord.* **28**, 14–23 (2013).
- Smaga, S.**, Tremor. *Am. Fam. Physician* **68**, 1545–1552 (2003).
- Smania, N. et al.**, Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurorehabil. Neural Repair* **24**, 826–34 (2010).
- Son, D. et al.**, Multifunctional wearable devices for diagnosis and therapy of movement disorders. *Nat. Nanotechnol.* **9**, 397–404 (2014).
- Spildooren, J., Vercruyse, S., Desloovere, K., Vandenberghe, W., Kerckhofs, E., Nieuwboer, A.**, Freezing of gait in Parkinson's disease: The impact of dual-tasking and turning. *Mov. Disord.* **25**, 2563–2570 (2010).
- Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., et al.**, α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature* **388**, 839–840 (1997).
- Stern, M. B., Siderowf, A.**, Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted? *Mov. Disord.* **25 Suppl 1**, 89–93 (2010).

- Stiasny-Kolster, K., Mayer, G., Schäfer, S., et al.**, The REM sleep behavior disorder screening questionnaire – A new diagnostic instrument. *Movement Disorders* **22**, 2386–2393 (2007).
- Suttanon, P., Hill, K. D., Said, C. M., Dodd, K. J.**, A longitudinal study of change in falls risk and balance and mobility in healthy older people and people with Alzheimer disease. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* **92**, 676–85 (2013).
- Tanner, C. M., Goldman, S.M.**, Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol. Clin.* **14**, 317–335 (1996).
- Tao, W., Liu, T., Zheng, R., Feng, H.**, Gait analysis using wearable sensors. *Sensors (Basel)*. **12**, 2255–83 (2012).
- Teulings, H.-L., Contreras-Vidal, J. L., Stelmach, G. E., Adler, C. H.**, Parkinsonism reduces coordination of fingers, wrist, and arm in fine motor control. *Experimental Neurology* **146**, 159–170 (1997).
- Tombaugh, T.N.T.N.**, Trail Making test A and B: Normative Data Stratified by Age and Education. *Archives of Clinical Neuropsychology* **19**, 203–214, doi: 10.1016/s0887-6177(03)00039-8 (2004).
- Tomlinson, C. L. et al.**, Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **345**, 5004 (2012).
- van Nuenen, B. F., van Eimeren, T., et al.**, Mapping preclinical compensation in Parkinson's disease: an imaging genomics approach. *Mov. Disord.* **24**, 703–710 (2009).
- Vendette, M., Gagnon, J.-F., Décary, A., Massicotte-Marquez, J., Postuma, R. B., Doyon, J., Panisset, M., Montplaisir, J.**, REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurol.* **69**, 1843-1849 (2007).
- Verghese, J. et al.**, Motoric cognitive risk syndrome. Multicountry prevalence and dementia risk. *Neurology* **83**, 718–726 (2014).
- Villringer, A., Planck, J., et al.**, Near infrared spectroscopy (NIRS): A new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neuroscience Letters* **154**, 101–104 (1993).
- von Reichmann, H. et al.**, The German Study on the Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD): more than Parkinson. *MMW Fortschr. Med.* **152**, 1–6 (2010).
- Wagle Shukla, A., Okun, M. S.**, Surgical treatment of Parkinson's disease: patients, targets, devices, and approaches. *Neurotherapeutics* **11**, 47–59 (2014).
- Walter, U. et al.**, Potential impact of self-perceived prodromal symptoms on the early diagnosis of Parkinson's disease. *J. Neurol.* **260**, 3077–85 (2013).
- Wang, J., Hoekstra, J. G., Zuo, C., Cook, T. J., Zhang, J.**, Biomarkers of Parkinson's disease: current status and future perspectives. *Drug Discov. Today* **18**, 155–62 (2013).
- Wand, S. J., et al.**, Sympathetic skin response and R-R interval variation in Parkinson's disease. *Movement disorders* **8**, 151–157 (1993).
- Watson, N. L., Rosano, C., et al.**, Executive function, memory, and gait speed decline in well-functioning older adults. *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **65**, 1093-1100 (2010).
- Webster Ross, G., Petrovitch, H., Abbott, R. D., Tanner, C. M., Popper, J., Masaki, K., Launer, L., White, L. R.**, Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of Neurol.* **63**, 167–173 (2008).

- Wechsler, D.**, Wechsler-Gedächtnistest-revidierte Fassung: WMS-R; deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory scale von David Wechsler (2000).
- Wenning, G. K., Tison, F., et al.**, Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Movement Disorders* **19**, 1391–1402 (2004).
- Wolz, M. et al.**, Accurate detection of Parkinson's disease in tremor syndromes using olfactory testing. *Eur. Neurol.* **72**, 1–6 (2014).
- Wood, B. H., Bilclough, J. A., Bowron, A., Walker, R. W.**, Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **72**, 721–725 (2002).
- Woollacott, M., Shumway-Cook, A.**, Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. *Gait Posture* **16**, 1–14 (2002).
- Wu, T., Hallett, M.**, A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* **128**, 2250–2259 (2005).
- Wu, Y., Li, Y., Liu, A.-M., Xiao, F., Wang, Y.-Z., Hu, F., Chen, J.-L., Dai, K.-R., Gu, D.-Y.**, Effect of active arm swing to local dynamic stability during walking. *Human Movement Science* **45**, 102–109 (2016).
- Yang, C.-C., Hsu, Y.-L.**, A review of accelerometry-based wearable motion detectors for physical activity monitoring. *Sensors (Basel)*. **10**, 7772–7788 (2010).
- Yang, Y.-R., Chen, Y. C., et al.**, Dual-task-related gait changes in individuals with stroke. *Gait Posture* **25**, 185–190 (2007).
- Yang, Y.-R., Lee, Y.-Y., Cheng, S.-J., Lin, P.-Y., Wang, R.-Y.**, Relationships between gait and dynamic balance in early Parkinson's disease. *Gait Posture* **27**, 611–5 (2008).
- Yogev, G., Giladi, N., Springer, S., Simon, E. S., Hausdorff, J. M.**, Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: Which aspects of gait are attention demanding? *Europ. Journal of Neuroscience* **22**, 1248–1256 (2005).
- Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M., et al.**, The role of executive function and attention in gait. *Mov. Disord.* **23**, 329–342 (2008).
- Yogev, G., Plotnik, M., et al.**, Gait asymmetry in patients with Parkinson's disease and elderly fallers: when does the bilateral coordination of gait require attention? *Exp. Brain Res.* **177**, 336–346 (2007).
- Zach, H., Walter, U., Liepelt-Scarfone, I., Maetzler, W.**, Diagnostik des klinischen und prodromalen idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Nervenarzt* (2017), doi: 10.1007/s00115-017-0290-6
- Zampieri, C., Salarian, A., Carlson-Kuhta, P., Nutt, J. G., Horak, F. B.**, Assessing mobility at home in people with early Parkinson's disease using an instrumented Timed Up and Go test. *Parkinsonism Relat. Disord.* **17**, 277–80 (2011).
- Zifchock, R. A., Davis, I., Higginson, J., Royer, T.**, The symmetry angle: A novel, robust method of quantifying asymmetry. *Gait & Posture* **27**, 622–627 (2008).

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Walter Maetzler erarbeitet. Die Konzeption der Arbeit erfolgte in gemeinsamer Zusammenarbeit des Promovenden Florian Funer mit Prof. Dr. Walter Maetzler und Morad Elshehabi.

Der Promovend führte selbstständig und vollumfänglich die quantitative Bewegungsanalyse (vgl. die im Kapitel 3 vorgestellten Untersuchungen) der dritten Follow-Up Untersuchung der „Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration“ (TREND) in der Zeit von August 2015 bis April 2016 bei insgesamt 420 Probanden durch. Eingeschlossen hierbei war die Speicherung der Daten und die Dokumentation von wesentlichen Vorkommnissen im CRF.

Parallel entwickelte der Promovend nach kurzer Anleitung selbstständig die Arbeitshypothesen sowie suchte und nutzte dabei, ebenfalls nach kurzer Einarbeitungszeit, selbstständig die für das Thema relevante Literatur.

Für die vorliegende Dissertation analysierte der Promovend die in dieser Arbeit vorgestellten Gangparameter, aber auch die bereits existenten Daten der Baseline-Untersuchung sowie der folgenden Follow-Up Untersuchungen. In Auseinandersetzung mit den Daten der Untersuchungen an IPS-Patienten entwickelte der Promovend so seine Hypothesen zu Unterschieden, einer möglichen Entwicklung sowie zu einer möglichen Früherkennung. Ebenso führte er die Datenanalyse nach Anleitung selbstständig durch.

Des Weiteren wirkte der Promovend im Rahmen seiner wissenschaftlichen Arbeiten an folgender Veröffentlichung mit:

Salkovic, D., Hobert, M.A., Bellut, C., Funer, F., Renno, S., Haertner, L., Hasmann, S.E., Staebler, J., Sünkel, U., Fallgatter, A.J., Eschweiler, G.W., Maetzler, W., Evidence for a Selectively Regulated Prioritization shift depending on Walking Situations in Older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience* **9**, 75 (2017); doi:10.3389

Der Promovend, Florian Funer, versichert hiermit, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von ihm angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 28. April 2019

Danksagung

In vielleicht merkwürdiger Weise begann ich meine Arbeit mit diesem letzten Abschnitt, um nicht einen Menschen zu vergessen, dem Dank gebührt – schnell wurde jedoch klar, dass ohne das Mitwirken so vieler, diese Arbeit wohl nicht möglich gewesen wäre. So möchte ich auch ausdrücklich allen Menschen danken, die in der Zeit bis zum Abschluss dieser Arbeit Teil meines Lebens waren und so einen entscheidenden Anteil hieran hatten, indem sie mich auf vielfältige Weise unterstützt haben.

In besonderer Weise gilt an erster Stelle mein Dank den vielen Studienteilnehmern, denen ich während meiner Messungen und Arbeiten begegnen durfte. Viele freundliche, offene und interessante Gespräche und Lebensgeschichten wurden mir in diesen Monaten zuteil, woraus ich viel – sowohl fachlich als auch persönlich – lernen konnte. Diese vielen kleinen Momente wurden so zur Motivation für die zahlreichen Messungen, die es dennoch nicht langweilig werden ließen, sondern immer eine gewisse Spannung offen hielten. Aber auch jenen Probanden möchte ich danken, die nur aufgrund meiner statistischen Arbeiten Teil meiner Dissertation wurden und die ich daher nie persönlich kennenlernen konnte.

Unmittelbar hierauf gilt mein Dank meinem Doktorvater, Prof. Walter Maetzler, der mich von Anfang an offen in sein Team aufnahm; so werde ich mein erstes Gespräch mit ihm wohl niemals vergessen. Während der gemeinsamen Zeit wurde Prof. Maetzler so nicht nur zu meinem Lehrer für neurologisches und vor allem wissenschaftliches Denken, sondern auch zum Vorbild, was Geduld und Engagement anbelangte. Sein Ziel war es von Anfang an, seinen Studenten medizinische Forschung näher zu bringen – dies gelang ihm in diesem Fall durchaus. Vielen herzlichen Dank für diese gemeinsame Zeit, für die große Geduld und die vielen Mühen!

Auch meinem zweiten Betreuer, Morad Elshehabi, möchte ich ausdrücklich danken. Er begleitete mich während meiner Messung mit eilender Hilfe bei technischen Schwierigkeiten, welche aufgrund der sensiblen Technologie doch keine Seltenheit darstellten, war jedoch immer geduldig und aufbauend. Danke für die gemeinsamen Momente der Verzweiflung vor den Messgeräten, welche wir dann

DANKSAGUNG

möglichst positiv aufzufassen versuchten. Zudem war auch die weitere Ausarbeitung meiner statistischen Analyse und Aufarbeitung der Ergebnisse im Wesentlichen durch ihn mitgetragen, der mir doch so vieles beibrachte. Vielen Dank!

Doch nicht nur der unmittelbare Mitarbeiterkreis bedarf meines Dankes, sondern die gesamte Arbeitsgruppe „Funktionelle Neurogeriatrie“ mit den vielen Mitarbeitern sowie dem kompletten TREND-Team. Den vielen guten Seelen, in besonderer Weise Susanne Nussbaum, Corinna Maetzler, Ulrike Sünkel und Anna-Katharina von Thaler, die vor allem so manchen Frust meines anfänglichen, technischen Unvermögens ertragen haben und mir immer wieder Mut machten, aber auch mit vielen Kleinigkeiten immer an meiner Seite standen. Auch meiner Mitdotorandin, Svenja Hucker, die mich bei so mancher Messung vertreten hatte, aber auch Carina Arnold, die mir die Messungen beibrachte und mir so einige praktischen Tipps und Tricks verriet, möchte ich hier danken.

Wenn auch ohne jeden einzelnen dieser Menschen die Zeit nicht die gleiche und auch der Erfolg dieser Zeit sicherlich ein schlechterer gewesen wäre, bleibt mir noch meinen wichtigsten Stützen zu danken: Meinen Freunden und Mitbewohnern in Tübingen und Rom; eine Liste der Namen würde wohl immer unvollständig sein. In besonderer Weise muss ich jedoch einigen wichtigen Menschen während dieser Zeit danken: Manuel Hammer, Thomas Buchschuster, Philippe Perraud, Ruth Schiebel und Felix Maier. Jeder von euch hat auf seine ganz besondere Art getragen und ertragen, mit mir studiert und mit mir gelebt. Es würde keine Seitenzahl hier ausreichen alles zu benennen – und selbst wenn, würde es dem geschuldeten Dank nicht genügen. Danke euch für so vieles – vergelt's Gott! Zuletzt bleibt es mir noch eben diesem zu danken, durch den ich so vieles verstand, auch wenn ich ihn nicht immer verstehe, vor allem in der gesamten Zeit dieser Arbeit in Tübingen und Rom – wie es der Kirchenvater und Philosoph Aurelius Augustinus formulierte: „*Quod ergo intellego, id etiam credo; at non omne quod credo, etiam intellego*“ (*De Magistro* 389.11,37).

A.M.D.G.