

**Gangbildveränderungen im Rahmen von Dual-Tasking
bei Parkinson-Patienten und Gesunden**

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

**der medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Mächtel, Mirjam Christine

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Maetzler
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Morgalla

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG.....	1
1.1 DEFINITION DES IDIOPATHISCHEN PARKINSON-SYNDROMS	1
1.2 KARDINALSYMPTOME DES IPS	2
1.2.1 <i>Bradykinese / Hypokinese / Akinese</i>	<i>2</i>
1.2.2 <i>Rigor.....</i>	<i>2</i>
1.2.3 <i>Tremor.....</i>	<i>3</i>
1.2.4 <i>Posturale Instabilität.....</i>	<i>3</i>
1.3 KOGNITIVE BEEINTRÄCHTIGUNGEN BEIM IPS.....	5
1.3.1 <i>Mildes kognitives Defizit und Demenz.....</i>	<i>5</i>
1.3.2 <i>Methoden zur Erfassung von kognitiven Defiziten.....</i>	<i>5</i>
1.3.3 <i>Mildes kognitives Defizit und Demenz beim IPS</i>	<i>6</i>
1.4 DUAL TASKING.....	8
1.4.1 <i>Dual Task Paradigma.....</i>	<i>8</i>
1.4.2 <i>Modelle zur Erklärung der Dual Task Kosten</i>	<i>8</i>
1.4.3 <i>Methoden zur Erfassung der Dual Task Kosten.....</i>	<i>9</i>
1.4.4 <i>Dual Tasking im Alter und bei PD.....</i>	<i>10</i>
1.5 UNTERSUCHUNGEN VON GANG-PARAMETERN MIT HILFE EINES SENSORS	11
1.5.1 <i>Quantitative Erfassung von Gang-Parametern.....</i>	<i>11</i>
1.5.2 <i>Messung von Gang-Parametern mittels tragbarer Sensoren</i>	<i>12</i>
1.6 FRAGESTELLUNGEN	13

2 MATERIAL UND METHODEN.....	14
2.1 DIE MODEP-STUDIE IM ÜBERBLICK UND EIGENANTEIL.....	14
2.2 KOHORTEN	15
2.3 UNTERSUCHUNGEN	16
<i>2.3.1 Die Messung der axialen Motorik im Rahmen der MODEP-Studie ..</i>	<i>18</i>
<i>2.3.2 Sensor (McRoberts, Den Haag, Niederlande).....</i>	<i>21</i>
2.4 STATISTIK.....	25
3. ERGEBNISSE.....	26
3.1 VERGLEICH VON KONTROLLEN UND IPS-PATIENTEN HINSICHTLICH	
DEMOGRAPHISCHER UND KLINISCHER PARAMETER BEI DER	
AUSGANGSUNTERSUCHUNG.....	26
3.2 SINGLE TASK UNTERSUCHUNG.....	27
3.3 DUAL TASK UNTERSUCHUNGEN	29
<i>3.3.1 Gehen und Kreuzen</i>	<i>29</i>
<i>3.3.2 Gehen und Subtrahieren</i>	<i>30</i>
3.4 UNTERSUCHUNG DER DUAL TASK KOSTEN	31
<i>3.4.1 Dual Task Kosten beim Gehen und Kreuzen</i>	<i>31</i>
<i>3.4.2 Dual Task Kosten beim Gehen und Subtrahieren</i>	<i>32</i>
3.5 KORRELATION ZWISCHEN AUSGEWÄHLTEN QUANTITATIVEN UND	
KLINISCHEN/DEMOGRAPHISCHEN PARAMETERN.....	34
4. DISKUSSION	37
5. ZUSAMMENFASSUNG	44
6. TABELLENVERZEICHNIS	47

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	48
8. LITERATURVERZEICHNIS	49
9. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	55
10. DANKSAGUNG	56

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
BDI	<i>Beck Depressions-Inventar</i>
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CoM	<i>Center of Mass</i>
d.h.	das heißt
etc.	et cetera
H&Y	Hoehn&Yahr
Hz	Hertz
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
m	Meter
Mb.	Morbus
MCI	<i>Mild cognitive impairment</i>
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MOCA	<i>Montreal cognitive assessment</i>
MODEP	<i>Modeling Epidemiological Data to study Parkinson disease progression</i>
PANDA	<i>Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment</i>
PCI	<i>Phase Coordination Index</i>
PD	<i>Parkinson Disease</i>
PDD	<i>Parkinson Disease with Dementia</i>
PD-MCI	<i>Parkinson Disease-Mild cognitive impairment</i>
PS	Parkinson-Syndrom
s	Sekunde
TMT-A	<i>Trail Making Test-A</i>
TMT-B	<i>Trail Making Test-B</i>
TUG	<i>Timed up and go test</i>
UPDRS	<i>Unified Parkinson Disease Rating Scale</i>
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Definition des idiopathischen Parkinson-Syndroms

James Parkinson beschrieb das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) erstmals 1817 mit seinen Kardinalsymptomen Bradykinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität. Heute kennt man eine Vielzahl an motorischen, kognitiven, vegetativen, sensiblen und psychischen Symptomen, die mit der Krankheit verbunden sind. Zusätzlich sind Symptome bekannt, die Risikofaktoren für die Entstehung eines IPS darstellen.

Das IPS ist eine chronisch progrediente neurodegenerative Erkrankung. Es gehört mit einer Prävalenz von etwa 0,9% bei den 65-69-Jährigen und 3,7% bei den 75-79-Jährigen [1] zu den häufigsten motorischen Erkrankungen überhaupt. Anhand der Zahlen kann man erkennen, dass die Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt [1, 2], wodurch das IPS in unserer heutigen Gesellschaft mit stetig steigender Lebenserwartung eine immer größere Rolle spielt.

Typisch für das IPS ist eine lange präklinische Phase, während derer der pathologische Prozess im Gehirn schon begonnen hat, klinisch aber noch keine motorischen Auffälligkeiten festzustellen sind [3]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind bereits etwa 60% der Neuronen (Nervenzellen) in der Substantia nigra pars compacta degeneriert [4], so dass der Früherkennung der Erkrankung eine besondere Bedeutung zukommt. Während dieser präklinischen Phase kann man ein gehäuftes Auftreten von Depressionen [5], Störungen der Geruchswahrnehmung [6], Störungen des *Rapid eye movement* (REM)-Schlafs [7] und weiteren nicht-motorischen Symptomen erkennen.

1.2 Kardinalsymptome des IPS

Im Folgenden sollen kurz die vier Kardinalsymptome der Parkinson-Erkrankung vorgestellt werden:

1.2.1 Bradykinese / Hypokinese / Akinese

Bradykinese beschreibt eine Verlangsamung der Bewegungsabläufe und tritt besonders deutlich bei einem Wechsel von Agonisten und Antagonisten (gegensätzlich wirkenden Muskelgruppen) auf. Laut Berardelli und Kollegen [8] ist die Bradykinese auf eine fehlende Verstärkung der kortikalen Signale zur Bewegungsplanung und -ausführung durch die Basalganglien zurückzuführen. Diese tritt umso deutlicher auf, je länger der Patient eine bestimmte Bewegung ausführt, wie z. B. das kleiner werden der Buchstaben bei der Handschrift. Als Hypokinese bezeichnet man die Bewegungsarmut, die bei IPS-Patienten beobachtet wird und sich in einem fehlenden Mitschwingen der Arme beim Gehen oder in einer fehlenden Mimik äußern kann. Die maximale Ausprägung der Hypokinese wird als Akinese bezeichnet. Manche Autoren verwenden den Begriff „Akinese“ auch als Überbegriff von Hypokinese und Bradykinese [9]. Eine besondere Form der Akinese ist das „Freezing“-Phänomen, bei dem eine plötzliche Blockade des Bewegungsablaufes auftritt [8].

1.2.2 Rigor

Das lateinische Wort Rigor bedeutet Starrheit. Beim IPS kommt es zu einer Muskelsteifheit aufgrund einer generellen Steigerung des Muskeltonus (Spannungszustand der Muskulatur). Dieser wird durch eine unwillkürliche Anspannung der quergestreiften Muskulatur hervorgerufen. Beim Patienten macht sich diese Muskelsteifheit häufig durch Muskelschmerzen bemerkbar. Bei passiver Bewegung der Extremitäten merkt man den erhöhten Widerstand der Muskulatur, und es kann das sogenannte „Zahnradphänomen“ auftreten. Hierbei gibt die Muskulatur durch den erhöhten Muskeltonus nicht mehr

gleichmäßig, sondern ruckartig nach, was zu einem „abgehackten“ Bewegungsbild führt. Der Rigor kann in der passiv bewegten Extremität verstärkt werden, indem man den Patienten eine andere Extremität aktiv bewegen lässt [10].

1.2.3 Tremor

Als Tremor wird eine unwillkürliche, rhythmische Bewegung bezeichnet, die durch wechselnde Kontraktionen von Agonisten und Antagonisten (entgegengesetzt arbeitende Muskeln) entsteht. Es gibt einen physiologischen Tremor, der bei jedem gesunden Menschen auftritt, und mehrere verschiedene Formen von pathologischen Tremores. Letztere kann man anhand ihres Auftretens (in Ruhe, während bestimmter Bewegungen, am Ende von Bewegungen, bei zielgerichteten Bewegungen), ihrer Frequenz und ihrer Amplitude unterscheiden. Beim IPS können verschiedene Formen von Tremor auftreten. Am häufigsten zeigt sich ein Ruhetremor, der auftritt wenn der betroffene Körperteil nicht aktiv bewegt wird. Typischerweise tritt der Tremor in den Extremitäten auf, er kann jedoch auch den Kiefer, Kopf oder Stamm betreffen [11]. Er hat meist eine Frequenz um vier Hertz, ist seitenbetont und lässt sich bei etwa 70% der IPS-Patienten feststellen [12]. Das Vorliegen eines Aktions- oder posturalen Tremors schließt die Diagnose des IPS jedoch nicht aus.

1.2.4 Posturale Instabilität

Die posturale Kontrolle ermöglicht es uns, eine aufrechte Haltung beizubehalten. Sie wird zum einen durch komplexe motorische Fähigkeiten, die sich aus dem Zusammenspiel vieler sensomotorischer Prozesse ableiten lassen ermöglicht [13]: Dabei spielt zunächst die Ausgangssituation eine Rolle, also die Größe der Standfläche sowie deren Qualität. Dies wird durch Größe und Beschaffenheit der Füße vorgegeben. Zum anderen werden dem Gehirn visuelle, vestibuläre und sensorische Informationen zugeführt, die Aufschluss über die räumliche Orientierung einzelner Körperteile in Bezug auf Schwerkraft

und Standfläche geben. Schließlich kommt es auch auf die Bewegungsstrategien eines Menschen an, wie z. B. Aufgangsschritte und ganz allgemein auf die dynamische Kontrolle bei den einzelnen Bewegungen. Auch die individuellen kognitiven Fähigkeiten spielen bei der Aufrechterhaltung der posturalen Stabilität eine Rolle [14]. Zusätzlich werden zur Aufrechterhaltung der posturalen Stabilität die posturalen Reflexe (Stellreflexe) benötigt. Diese sorgen dafür, dass bei jeder Abweichung des Körpers im Raum von der Normalposition diese durch eine spezielle Ausrichtung von Kopf und Körper wieder eingenommen werden kann.

Posturale Instabilität tritt auf, wenn die posturalen Reflexe oder eine der anderen oben beschriebenen Komponenten gestört sind und resultiert in einer mangelnden Stabilität bei aufrechter Körperhaltung. Sie tritt bei IPS-Patienten häufig auf und nimmt mit der Länge des Krankheitsverlaufes an Schwere zu. Da die unwillkürlichen Mechanismen nicht mehr richtig funktionieren, muss die Haltung willkürlich, d. h. bewusst korrigiert werden. Die posturale Instabilität zeigt sich klinisch z. B. daran, dass Patienten mehrere Schritte benötigen, um sich nach einem Stoß, der sie aus dem Gleichgewicht bringt wieder zu stabilisieren. Dadurch kommt es vermehrt zu Stand- und Gangunsicherheiten und daraus resultierend vermehrt zu Stürzen.

Allen Kardinalsymptomen wird je nach Ausprägung innerhalb der am häufigsten zur Klassifikation von Parkinsonsymptomen verwendeten Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ein Wert zwischen null und vier auf einer semiquantitativen Skala zugeordnet. Dabei bedeutet der Wert null keine Symptome, vier bezeichnet die schwerste Ausprägung [15].

1.3 Kognitive Beeinträchtigungen beim IPS

1.3.1 Mildes kognitives Defizit und Demenz

Mild cognitive impairment (MCI) beschreibt eine leichte Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten, welche mit einem erhöhten Risiko einhergeht, später an einer Demenz zu erkranken [16]. Es bezeichnet einen Übergangszustand zwischen normalen, altersbedingten kognitiven Defiziten und einer Alzheimer-Demenz [17]. Die Kriterien, anhand derer ein MCI diagnostiziert werden kann sind dabei wie folgt definiert [18, 19]: 1) kognitives Defizit, das über den normalen altersbedingten Abbau hinausgeht; 2) die Kriterien für eine Demenz sind nicht erfüllt; 3) erhaltene Alltagsaktivitäten; 4) intakte oder minimal beeinträchtigte komplexe Funktionen. Longitudinalstudien haben gezeigt, dass Patienten mit MCI (hier sind jene ohne IPS gemeint) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen häufiger, und wenn, dann erheblich schneller eine klinisch manifeste Alzheimer-Demenz entwickeln [17]. Bei Demenz handelt es sich um ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung mehrerer kortikaler (und meist auch subkortikaler) Funktionen. Eine Demenz wird in unseren Regionen meist nach den Kriterien des ICD10 diagnostiziert, die Symptome müssen dabei für mindestens sechs Monate bestehen. Es zeigen sich kognitive Einschränkungen die Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen betreffen. Das Bewusstsein ist dabei nicht mitbetroffen. Begleitend können Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens und der Motivation auftreten (<http://www.demenzleitlinie.de/aerzte/Diagnostik/ICD10.html>).

1.3.2 Methoden zur Erfassung von kognitiven Defiziten

Der Mini-Mental-Status-Test (*Mini-mental State Examination* (MMSE)) ist eine der weltweit am häufigsten verwendeten Screeninguntersuchungen zur Erfassung von kognitiven Defiziten [20]. Dieses Screeningverfahren testet

Orientierung, Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit, Rechnen, Sprache und praktische Ausführung [21]. Lomholt [20] kam in seinen Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass der MMSE vor allem bei der Erfassung von mäßiger und schwerer Demenz valide ist. Die Identifizierung eines MCI ist damit hingegen schwierig [21]. Zusätzlich zu den beim MMSE beschriebenen Untersuchungen werden bei einem alternativen Screening-Instrument, dem *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA) visuospatiale Fähigkeiten, Exekutivfunktion, Abstraktion, sowie verzögertes Abrufen zuvor gelernter Worte geprüft. Der MOCA ist ein Screening-Instrument mit relativ hoher Sensitivität und Spezifität für die Erfassung eines MCI [22]. Hoops [23] zeigte, dass der MOCA dem MMSE speziell bei Patienten mit IPS als Screeninguntersuchung, vor allem zum Nachweis von MCI und milder Demenz, überlegen ist.

Der *Parkinson neuropsychometric dementia assessment* (PANDA) ist ein Screeningtest für kognitive Beeinträchtigung, der speziell für Patienten mit IPS entwickelt wurde [24]. Er besteht aus verschiedenen Subtests, mit denen das verbale Kurzzeitgedächtnis, Arbeitsgedächtnis, die Exekutivfunktion und das visuell-räumliche Vorstellungsvermögen überprüft werden. Ein kurzer Stimmungsfragebogen erfasst mögliche depressive Symptome. Der PANDA ist ein ökonomischer, im Klinikalltag einfach zu nutzender und sensitiver Test um kognitive Einschränkungen bei IPS-Patienten zu erkennen [24].

1.3.3 Mildes kognitives Defizit und Demenz beim IPS

Kognitive Defizite können im Rahmen des IPS bereits sehr früh auftreten. Es kann sich dabei um eine leichte Form handeln, die jahrelang bzw. auch nie im Krankheitsverlauf mit einer schwereren kognitiven Störung einhergeht [25]. Die Defizite können aber auch so stark ausgeprägt sein, dass man von einem MCI (*Parkinson disease-mild cognitive impairment* (PD-MCI)) oder von einer Demenz (*Parkinson disease dementia* (PDD)) spricht. Studien haben gezeigt, dass bei durchschnittlich 25,8% der IPS-Patienten ein MCI vorliegt [26]. Dabei sind bei IPS-Patienten im Vergleich zu Nicht-IPS MCI-Patienten Probleme vor

allem im Bereich der Exekutivfunktionen zu beobachten [27]. Die Patienten benötigen z. B. länger, um Informationen zu verarbeiten, Aktionen zu planen oder haben Beeinträchtigungen im Bereich des Arbeitsgedächtnisses [28]. PD-MCI ist ein Syndrom welches, durch klinische, kognitive und funktionelle Kriterien definiert wird. Die ursprünglichen MCI-Kriterien wurden dabei modifiziert und den spezifischen Besonderheiten beim IPS angepasst [29]: 1) diagnostiziertes Parkinson-Syndrom auf dem Boden der *UK PD brain bank criteria*; 2) schrittweiser Abbau der kognitiven Funktionen, vom Patienten berichtet oder durch einen Arzt beobachtet; 3) kognitive Defizite bei der formalen neuropsychologischen Testung; 4) die kognitiven Defizite sind nicht schwer genug, um signifikant mit der funktionellen Unabhängigkeit („*activity of daily living*“) zu interferieren; 5) es gibt keine andere Erklärung für die kognitive Beeinträchtigung (z.B. Schlaganfall, Depression etc.).

Das Risiko eine Demenz zu entwickeln ist für IPS-Patienten gegenüber einer altersgematchten Normalbevölkerung um den Faktor 3-6 erhöht [30, 31]. Longitudinalstudien haben gezeigt, dass nach acht Jahren 78% und nach 20 Jahren 83% der Patienten eine Demenz aufweisen. Klinisch zeigen sich bei dieser Form von Demenz meist Beeinträchtigungen im Bereich der Exekutivfunktionen, der Aufmerksamkeit und der visuospatialen Fähigkeiten. Meist weniger betroffen sind das deklarative Gedächtnis, die Sprache und praktische Fähigkeiten im Alltagsleben. Die Erkrankungsdauer ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer PDD. Weitere Risikofaktoren sind ein hohes Lebensalter, spätes Erkrankungsalter, schwere motorische Symptome, akinetisch-rigider Typ, das Vorhandensein einer Psychose oder Depression und verschiedene genetische Faktoren [32]. Aufgrund des frühen Auftretens von kognitiven Defiziten könnte es auch durchaus Sinn machen, die oben beschriebenen Screeninguntersuchungen auch bei Risikopersonen für ein IPS durchzuführen.

1.4 *Dual Tasking*

1.4.1 *Dual Task* Paradigma

Dual Tasking beschreibt das Ausführen von zwei Aufgaben gleichzeitig. *Dual Task* Paradigma beschreibt eine neuropsychologische Methode, bei der von Patienten zwei Aufgaben gleichzeitig erfüllt werden müssen. Wird eine Aufgabe oder werden beide Aufgaben schlechter bewältigt, wenn sie nicht mehr einzeln, sondern zusammen ausgeführt werden, dann interferieren die beiden Aufgaben miteinander. Die Interpretation des *Dual Task* Paradigmas beruht auf der Ansicht, dass Informationsverarbeitungsressourcen im Gehirn begrenzt vorhanden sind, dass sie zwischen verschiedenen Aufgaben aufgeteilt und in verschiedene Unterklassen unterteilt werden können. *Dual Task* Kosten erfassen, in welchem Ausmaß die Ausführung einer zuvor einzeln erfüllten Aufgabe an Qualität abgenommen hat, wenn noch eine zusätzliche Aufgabe bearbeitet werden muss. Die verschiedenen Erklärungsmodelle für das Zustandekommen der *Dual Task* Kosten werden im nachfolgenden Kapitel (1.4.2) erklärt.

1.4.2 Modelle zur Erklärung der *Dual Task* Kosten

Es gibt verschiedene Ansätze, um die Interferenzen der Informationsverarbeitung beim *Dual Tasking* zu erklären [33, 34]. Im Mittelpunkt stehen dabei in der aktuellen Literatur die Kapazitätstheorie und die Flaschenhals-Theorie:

Die „**Kapazitätstheorie**“ beschreibt die Informationsverarbeitung, die beim *Dual Tasking* gebraucht wird als flexible, aber begrenzte Ressource. Dabei benötigt die Bewältigung jeder beliebigen Aufgabe, z. B. das Gehen, einen Teil dieser Kapazität [33]. Wenn nun zwei Aufgaben gleichzeitig ausgeführt werden sollen, konkurrieren beide um die vorhandene Kapazität. Es kommt zur *Dual Task* Interferenz, die sich dadurch äußert, dass eine oder auch beide Aufgaben

schlechter ausgeführt werden. Laut dieser Theorie können die Informationsverarbeitungsressourcen, wie z. B. die Aufmerksamkeit flexibel zwischen den Aufgaben zugeteilt werden, auch wenn diese größtenteils automatisch ablaufen. Diese Zuteilung kann potenziell von vielen Faktoren beeinflusst werden. So können individuell verschiedene Ergebnisse bei der *Dual Tasking* Ausführung damit erklärt werden, dass eine individuell unterschiedliche Gesamtkapazität vorhanden ist. Verschiedene Ergebnisse des gleichen Individuums lassen sich auf eine variable „effektive Kapazität“ zurückführen, die z. B. durch Motivation, Müdigkeit oder Erregung beeinflusst werden kann [33].

Ein zweites, allgemeines Erklärungsmuster für *Dual Tasking* ist die **Flaschenhals-Theorie**. Dieser Theorie zufolge benötigt die Ausführung von *Dual Tasking* eine fortlaufende (oder sequentielle) Verarbeitung beider Aufgaben [34]. *Dual Task* Interferenz kommt demnach zustande, wenn die gleichzeitig auszuführenden Aufgaben um die gleiche Verarbeitungsressource konkurrieren. Um die eine Aufgabe zu erfüllen, wird die Informationsverarbeitung der anderen Aufgabe zeitweise aufgeschoben, was sich in einer schlechteren Ausführung dieser Aufgabe äußert [33].

1.4.3 Methoden zur Erfassung der *Dual Task* Kosten

Es gibt viele verschiedenen Möglichkeiten *Dual Tasking* zu testen. Bock et al. [35] untersuchte in einer Studie mit verschiedenen Versuchsaufbauten, wie sich der menschliche Gang verändert, wenn neben dem Gehen zusätzlich eine weitere Aufgabe (*non-walking Task*) ausgeführt werden sollte. Dabei zeigte er, dass ältere Gesunde nicht überall höhere *Dual Task* Kosten haben als jüngere Gesunde. Yogev et al. [34] beschrieben den Effekt von *Dual Tasking* auf den Gang von Gesunden und neurologisch erkrankten Patienten und kamen zu dem Ergebnis, dass der *non-walking Task* ein gewisses Maß an Aufmerksamkeit beanspruchen muss, um zu einer Veränderung des Ganges zu führen. Basierend auf diesen Untersuchungen schlägt diese Arbeitsgruppe vor, jeweils einen eher kognitiv betonten und einen motorisch betonten *non-walking Task* zu

testen, um den Effekt von *Dual Tasking* auf den Gang im klinischen Setting zu erfassen. Als mögliche Tests (welche in den verschiedenen Labors angepasst werden können) schlagen sie folgendes vor:

- 1) Der Patient geht eine abgemessene Strecke und zählt dabei gleichzeitig von 100 (oder auch einer anderen Startzahl) in Siebener-Schritten rückwärts. Beobachtet werden hierbei die Gehgeschwindigkeit, die Anzahl der Stopps, die Anzahl der Rechenfehler und die Gesamtzahl der Subtraktionen.
- 2) Der Patient geht und hält dabei gleichzeitig ein Tablett mit einem gefüllten Wasserglas. Gemessen werden die Gehgeschwindigkeit, die Anzahl der Stopps und die Menge des verschütteten Wassers.

Um die individuellen Fähigkeiten der Patienten zu berücksichtigen, müssen die beiden Aufgaben jeweils auch einzeln (als *Single Task*) durchgeführt werden um geeignete Vergleichsparameter zu erhalten. Basierend auf den oben beschriebenen Erkenntnissen wurden für diese Arbeit Situationen untersucht bei denen ein signifikant schlechteres Abschneiden der IPS-Patienten zu erwarten war.

1.4.4 *Dual Tasking* im Alter und bei PD

Das veränderte Gangbild bei gesunden Älteren ist neben der Abnahme sensorischer Funktionen, Muskelschwäche und Verlangsamung psychomotorischer Prozesse auch auf eine veränderte Fähigkeit, mit *Dual Tasking* umzugehen, zurückzuführen [35, 36]. Dies ist von besonderem Interesse, da es zu der Annahme führt, dass ältere Personen besonders gefährdet sind zu stürzen, wenn sie gehen und dabei mental mit einer anderen Sache beschäftigt sind. Beim IPS ist der Gang zusätzlich zu den altersbedingten Veränderungen durch die Krankheit beeinflusst: IPS-Patienten haben z.B. ein weniger automatisiertes Gangmuster [33]. Galna und Kollegen [37] untersuchten über

einen Zeitraum von 18 Monaten die Gangbildveränderungen bei IPS-Patienten bezogen auf das klinisch dominante Erscheinungsbild (akinetisch-rigider Phänotyp versus tremor-dominanter Phänotyp), sowie den Einfluss der dopaminergen Medikation. Zusammengefasst stellten sie dar, dass sich im Verlauf der 18 Monate diskrete Verschlechterungen im Gangbild zeigten und diese besonders beim tremor-dominanten Phänotyp zu sehen waren (wobei der akinetisch-rigide Phänotyp schon bei der Ausgangsuntersuchung eine deutlichere Beeinträchtigung beim Gehen zeigte). Zusätzlich war zu sehen, dass die dopaminerge Medikation auf einige Gang-Parameter überhaupt keinen Einfluss zu haben schien. Dies weist darauf hin, dass es aus pathophysiologischer Sicht möglicherweise eine nicht-dopaminerg bedingte Beeinträchtigung des Gehens gibt.

Zusätzlich ist, wie oben beschrieben, die Fähigkeit eingeschränkt, die Aufmerksamkeit zwischen zwei Aufgaben zu teilen. Daraus ergibt sich, dass sich die Beeinträchtigung des Ganges erhöht wenn die Aufmerksamkeit auf mehr als eine Aufgabe gerichtet wird. Dies äußert sich in einer Verlangsamung der Gehgeschwindigkeit, einer Verkleinerung der Schrittlänge, einer erhöhten *double limb support* Zeit (bezeichnet die Zeit, bei der während eines Gangzyklus beide Füße auf dem Boden sind), und einer Erhöhung der Schritt-Schritt-Variabilität. Somit kommt es beim Ausführen einer *Dual Tasking* Aufgabe zu einer deutlichen Verschlechterung der Gangunsicherheiten [33].

1.5 Untersuchungen von Gang-Parametern mit Hilfe eines Sensors

1.5.1 Quantitative Erfassung von Gang-Parametern

Es existieren verschiedene Messmethoden, um Gang-Parameter quantitativ zu erfassen. Verwendet werden unter anderem kameragesteuerte Systeme (z.B. Vicon[®]), sensorische Fußmatten (z.B. GAITRite[®]) sowie tragbare Sensoren, die – wie bei den Untersuchungen für diese Arbeit verwendet – am Körper (z.B.

Accelerometer, Gyroskop) oder an den Füßen (z.B. SMTEC FootSwitch[®]) befestigt werden können.

Kameragesteuerte Systeme bieten die Möglichkeit, in speziellen Laboren mit Hilfe von mehreren Infrarotkameras und am Probanden angebrachten reflektierenden Sensoren dessen Gangmuster dreidimensional zu rekonstruieren. Dieses Verfahren wurde bereits in klinischen Studien mit IPS-Patienten eingesetzt [38], [39]. Bei den sensorischen Fußmatten handelt es sich um unterschiedlich große, ausrollbare Matten, die mit Drucksensoren ausgestattet sind und so eine Analyse verschiedener Gang-Parameter erlauben. Bilney et al. [40] zeigten in mehreren Untersuchungen, dass räumlich-zeitliche Gang-Parameter mit einer hohen Aussagekraft und Verlässlichkeit erfasst werden. Wie die Fußmatte, arbeiten auch die an den Füßen einsetzbaren, tragbaren Sensoren in Form von Schuheinlagen, mit druckempfindlichen Sensoren. Beauchet et al. [41] kamen zu dem Ergebnis, dass diese Einlagen eine valide und zuverlässige Methode für die Analyse von zeitlichen Gang-Parametern darstellen. Vorteile gegenüber den Matten bieten sich durch die Möglichkeit, längere Untersuchungsstrecken zu erheben (also z.B. gegenüber der GAITRite[®] oder dem Vicon[®]-System die meist nur unter 10 m erfassen können). Die am Körper getragenen Bewegungssensoren (z.B. Accelerometer, Gyroskop) haben den Vorteil praktischer in der Anwendung zu sein. Sie können sowohl im ambulanten als auch im häuslichen Bereich gut eingesetzt werden.

1.5.2 Messung von Gang-Parametern mittels tragbarer Sensoren

Ein Accelerometer liefert Daten zu verschiedenen Gang-Parametern durch Messung von Beschleunigung entlang definierter Achsen. Das 3D-Accelerometer (also ein Sensor mit drei Beschleunigungsmessern in allen drei Raumachsen), wie in dieser Arbeit verwendet, wird dabei mit Hilfe eines Gürtels am Rücken auf Höhe der unteren Lendenwirbel, somit am nächstmöglichen Punkt des *Center of Mass* (CoM), befestigt. Studien zu derartig getragenen Accelerometern haben eine hohe Reliabilität für Ganguntersuchungen gezeigt [42]. Zusätzlich ergab sich eine hohe Validität für die Erfassung räumlich-

zeitlicher Gang-Parameter [43]. Die Daten, die dieser Arbeit zu Grunde liegen, wurden mit dem Accelerometer-System DynaPort® (McRoberts, Den Haag, Niederlande) erhoben. Dieses wurde bereits in Parkinsonstudien erfolgreich zur Analyse von Gang-Parametern eingesetzt [44].

1.6 Fragestellungen

Die in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit IPS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen besonders dann schlechter beim Gehen abschneiden, wenn sie mehrere Aufgaben gleichzeitig ausführen sollen. Dabei wurde in aktuellen Studien die These aufgestellt, dass IPS-Patienten dazu neigen, den Gang/die Gangsicherheit zu Gunsten der zweiten Aufgabe zu vernachlässigen [45].

Es ergeben sich somit folgende Annahmen:

- 1) Beim *Single Tasking* zeigen IPS-Patienten gegenüber Kontrollen Veränderungen des Ganges;
- 2) *Dual Tasking* führt bei IPS-Patienten zu stärkeren Gangveränderungen als bei Kontrollen;
- 3) Die erhobenen Werte korrelieren mit entsprechenden klinischen Skalen (z.B. *Single Task* Motorik mit motorischen Werten des UPDRS).

2 Material und Methoden

2.1 Die MODEP-Studie im Überblick und Eigenanteil

Die MODEP-Studie (**Modeling Epidemiological Data to study Parkinson disease progression**) ist eine prospektive Longitudinalstudie, die der Verlaufsbeobachtung des IPS dient. Beteiligte Einrichtungen sind die Abteilung für neurodegenerative Erkrankungen des Universitätsklinikums Tübingen und das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung in Tübingen. Ziel der MODEP-Studie ist es, Krankheitsmarker zu identifizieren, die eine Aussage über den Krankheitsverlauf erlauben, dabei einfach in der Anwendung sind und ein Fortschreiten des IPS sensitiv erfassen. Hierfür werden IPS-Patienten, die unterschiedlich lange an der Krankheit leiden, und gesunde Kontrollpersonen im Längsschnitt untersucht. Es werden genetische, biochemische, motorische und nicht-motorische Marker erhoben. Um diese Krankheitsmarker zu erkennen werden von den Teilnehmern der Studie alle sechs Monate Daten nach dem gleichen Protokoll (siehe Kapitel 2.3) erfasst, die dann intra-individuell und zwischen den Gruppen verglichen werden. Die hier vorgestellte Arbeit ist eine Querschnittsarbeit mit Daten aus der Erstuntersuchung.

Einschlusskriterien waren Männer und Frauen, die zwischen 50 und 85 Jahre alt waren und, bei IPS-Patienten, die Diagnose des PS nach den UK *Brain-Bank*-Kriterien [46] erfüllten. Zusätzlich mussten die Probanden in der Lage sein, mit dem Untersucher zu kommunizieren, um die Anforderungen der Studie zu verstehen und zu erfüllen. Bei den IPS-Patienten war eine stabile Medikamenteneinstellung zwei Wochen vor dem Einschlussstermin Voraussetzung. Von allen Probanden lag eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie vor.

Ausschlusskriterien waren: jegliche Einschränkungen, insbesondere andere neurodegenerative Erkrankungen, die zu einer eingeschränkten Kommunikationsfähigkeit mit dem Untersucher und zu Problemen in Bezug auf das Verständnis und die Ausführung der Untersuchungen im Rahmen der Studie führte; die Teilnahme an Studien, in deren Rahmen klinische Medikamententestungen innerhalb der letzten vier Wochen vor der Einschlussuntersuchung durchgeführt wurden; Hinweise auf Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit (außer Nikotin); die Diagnose einer Demenz, sowie Eigen- und Fremdgefährdung.

2.2 Kohorten

Die Studienpopulation bestand aus drei Gruppen zu jeweils 16 Probanden. In der Gruppe IPS_{mild} befanden sich Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung (Krankheitsdauer zwischen 0 und 3 Jahren zum Zeitpunkt der Rekrutierung). In der Gruppe IPS_{moderat} befanden sich Patienten mit einer Krankheitsdauer zwischen 5 und 8 Jahren zum Zeitpunkt der Rekrutierung. Die Kontrollgruppe Ko wurde fast ideal hinsichtlich Alter und Geschlecht gematcht.

Tabelle 1: Anzahl der Probanden und Kohorten

Kohorte	Krankheitsdauer	Anzahl der Probanden in Tübingen
I (IPS _{mild})	0 – 3 Jahre	16
II (IPS _{moderat})	5 – 8 Jahre	16
III (Ko)	ältere Kontrollen	16

Die Rekrutierung der Patienten (Kohorte I und II) erfolgte über die Ambulanz der Abteilung für neurodegenerative Erkrankungen an der Universitätsklinik Tübingen. Dafür wurden Patientenakten durchgesehen und anschließend mit den verantwortlichen Ärzten persönlich gesprochen. Patienten, die die Studienkriterien erfüllten, wurden direkt auf den Stationen oder über die Ambulanz sowie über Telefon und Email kontaktiert. Als Kontrollpersonen wurden die Partner der teilnehmenden Patienten rekrutiert.

In diese Arbeit gehen Querschnittsdaten von 48 Personen ein. Die Studie fand in den Räumlichkeiten der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen statt.

2.3 Untersuchungen

Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

- Erhebung von Krankheitsdaten (Erstmanifestation, Erstdiagnose, motorische und nicht-motorische Defizite) und aktueller Medikation.
- Neurologische Untersuchung und Bewertung der zum IPS gehörenden Symptome nach der neuen Version des UPDRS [15].
- *Segmental UPDRS motor examination* [47]: Bradykinese, Rigidity und Ruhetremor werden nicht nur an den peripheren Gelenken getestet, sondern auch an den weiter proximal gelegenen Gelenken und Muskelgruppen.
- *Timed motor test battery*: Dieser Test beinhaltet neun verschiedene Aufgaben mit denen Defizite sowohl in der distalen als auch in der proximalen Motorik erkannt werden sollen. Er ist möglicherweise besser geeignet als der UPDRS, um ein Fortschreiten des IPS zu erkennen [48].
- Quantitative Messung der axialen Motorik, welche das zentrale Thema dieser Arbeit ist.
- Quantitative Beurteilung des Sprechvermögens (Protokoll nach Skodda und Kollegen [49]).

- Neuropsychologische Screening-Untersuchung: Mit dem MMSE [50] wird ein Überblick über die allgemeinen kognitiven Funktionen einer Person gewonnen. Der PANDA testet die für IPS typischen frontalen und subkortikalen Dysfunktionen [24]. Störungen speziell bei der visuellen Aufmerksamkeit und bei der Fähigkeit zwischen Aufgaben zu wechseln, wurden mit dem Trail-Making Test A (TMT-A) und B (TMT-B) erfasst. Aus der Differenz (Test B - Test A) errechnete sich Delta TMT, welcher insbesondere die exekutiven kognitiven Funktionen widerspiegelt.
- Quantitative Erfassung von vegetativen Symptomen, autonome Testung (Protokoll nach Friedrich und Kollegen [51]).
- Testung zur Farbunterscheidung und zur Kontrastempfindlichkeit: Farnsworth Munsell 100 Hue und Pelli-Robson Tafeln (Protokoll nach Diederich und Kollegen [52]).
- Blutentnahme und fakultativ Lumbalpunktion.

Die ersten drei der oben genannten Untersuchungen sowie die Lumbalpunktion erfolgten durch einen Arzt. Die restlichen Untersuchungen wurden von mir durchgeführt. Dabei wurde ich von einer Studienassistentin (meist Tanja Heger) unterstützt, insbesondere wenn zwei Probanden gleichzeitig anwesend waren. Die Messung der axialen Motorik, die für diese Arbeit von zentraler Bedeutung ist, wird im folgenden Kapitel 2.3.1 detailliert dargestellt. Die Untersuchungen wurden von mir über zwei Visiten durchgeführt. Wie bereits erwähnt, gehen in diese Arbeit die Daten der ersten „Runde“ ein. Auf eine longitudinale Analyse wurde aufgrund des kurzen Abstandes zwischen den Visiten (sechs Monate) verzichtet. Diese Daten werden Teil nachfolgender Arbeiten sein.

2.3.1 Die Messung der axialen Motorik im Rahmen der MODEP-Studie

Die Bewegungsmessung der MODEP-Studie besteht aus fünf verschiedenen Bewegungsübungen, die für diese Arbeit verwendeten Daten wurden in der fünften Übung erhoben. Die Bewegungen wurden mit einem Sensor (siehe 2.3.2 für weitere Details) aufgezeichnet. Vor Beginn der Untersuchungen wurde über Bluetooth eine Verbindung zwischen Computer und Sensor hergestellt, hierdurch wurde die Markierung der bestimmten Bewegungsabläufe während der Datenaufzeichnung ermöglicht. Die Daten selbst wurden auf einer im Sensor enthaltenen Micro-SD Karte gespeichert. Im Folgenden wird der Ablauf aller fünf Übungen detailliert beschrieben.

Die Untersuchungen begannen mit zwei Aufgaben, welche die *Single Tasking* Werte des jeweiligen *non-walking Tasks* lieferten und jeweils im Stehen durchgeführt wurden: Bei der ersten Aufgabe wurde ein weißes Blatt Papier mit 32 aufgezeichneten Kästchen in ein Klemmbrett eingespannt, in welche der Proband mit einem Kugelschreiber so schnell wie möglich Kreuze setzen sollte (jeweils eines pro Kästchen). Die benötigte Zeit wurde aufgeschrieben. Bei der zweiten Aufgabe subtrahierte der Proband so schnell wie möglich, beginnend bei der Zahl 172, zehn Mal Siebener-Schritte, die er der Untersuchungsperson mündlich mitteilte und die von dieser notiert wurden. Dabei wurde die benötigte Zeit mit der Stoppuhr gemessen und gemeinsam mit der Fehleranzahl notiert. Während dieser zweiten Aufgabe wurde das Klemmbrett von dem Probanden mit beiden Händen festgehalten, um die beiden Aufgaben so ähnlich wie möglich zu gestalten.

Die erste Untersuchung der eigentlichen Bewegungsmessung war der *Timed up and Go Test* (TUG). Hierfür wurde vor der Untersuchung eine Strecke von drei Metern abgemessen. Auf der einen Seite der Strecke wurde die Startlinie für den Probanden mit Klebeband markiert, auf die andere Seite wurde ein Eimer gestellt, um den der Proband später herumgehen musste. Der Proband setzte sich nun mit dem Rücken angelehnt auf einen Stuhl ohne Armlehnen mit einer Sitzhöhe von 43 cm. Die Zehenspitzen wurden dabei an der oben

erwähnten Startlinie positioniert, die Fußinnenseiten hatten einen Abstand von 43 cm. Dieser Abstand war ebenfalls durch Klebestreifen markiert. Auf das Kommando „Los“ stand der Proband auf, ging bis zu dem Eimer und um diesen herum, dann zurück zum Stuhl und setzte sich dort wieder in die Ausgangsposition hin. Es wurden insgesamt vier Durchgänge absolviert. Dabei startete der Proband zweimal mit dem linken Bein und drehte linksherum um den Eimer, und zweimal mit dem rechten Bein und drehte rechtsherum. Jeweils einer der beiden Durchgänge wurde dabei in normalem, selbst gewähltem Gehtempo, der andere in schnellem Gehtempo durchgeführt. Die Zeit, die für die einzelnen Durchgänge benötigt wurde, wurde mit der Stoppuhr gemessen und notiert.

In der zweiten Untersuchung wurde die funktionelle Reichweite gemessen. Der Proband stand in schulterbreitem Parallel-Stand mit nach vorne ausgestrecktem rechten Arm und mit nach vorne ausgestreckten Fingern. Rechts neben dem Probanden war an einer Wand ein Blatt Papier befestigt, auf welchem eine Markierung auf Höhe der Fingerspitzen des ausgestreckten Armes gemacht wurde. Nun bekam der Proband die Anweisung den Arm im Stehen so weit wie möglich nach vorne zu schieben, ohne sich dabei an der Wand anzulehnen. Wenn der Proband Bescheid gab, dass er seine maximale Reichweite erreicht hatte, wurde auf dem Blatt eine zweite Markierung auf Höhe der Fingerspitzen des rechten Armes gesetzt. In dieser Position blieb der Proband nun so ruhig wie möglich 15 Sekunden lang stehen. Nach Ablauf dieser Zeit nahm der Proband den Arm herunter und stand für weitere 15 Sekunden so ruhig wie möglich. Die genannten Zeiten wurden mit der Stoppuhr gemessen. Der Abstand zwischen den beiden Markierungen wurde ermittelt (in cm) und notiert.

Die dritte Bewegungsanalyse war ein Gleichgewichtstest. Hierbei stand der Proband im Semitandem-Stand (rechter Fuß vorne, rechte Ferse berührt die Großzehenaußenseite des linken Fußes) auf einer Schaumstoffmatte. Die Füße durften nicht mehr als 5 cm auseinander sein (Semitandem < 5 cm Abstand). War diese Position nicht möglich, so wurde nacheinander „Semitandem > 5 cm Abstand“, „geschlossener Parallel-Stand“ und „offener Parallel-Stand“ versucht

und die Untersuchung in der schwerstmöglichen Position durchgeführt. Im ersten Teil des Gleichgewichtstests sollte der Patient mit geschlossenen Augen für 30 Sekunden möglichst ruhig auf der Schaumstoffmatte stehen. Für den zweiten Teil öffnete er die Augen und stand wiederum 30 Sekunden so ruhig wie möglich. Die Arme durften dabei zum Ausbalancieren eingesetzt werden. Der dritte und letzte Teil im Gleichgewichtstest erfasste die Gleichgewichtsfähigkeit bei einem Wechsel der propriozeptiven Informationen [53]. Hierfür musste der Proband 80 Sekunden lang seine Augen im 10-Sekunden-Takt abwechselnd öffnen und schließen. Das Wechsel-Signal wurde dabei von programmierten Piep-Tönen gegeben.

Im vierten Teil der Bewegungsübung ging der Proband um einen auf dem Boden liegenden Stoffkreis mit 120 cm Durchmesser herum. Insgesamt bestand die Übung aus sechs Durchgängen, die entweder *Single* oder *Dual Tasking* Aufgaben beinhalteten. Der Proband stand zu Beginn an einer im rechten Winkel zum Kreis angebrachten Markierung und hielt ein Klemmbrett in beiden Händen. Auf das Kommando „Los“ ging er in normalem und sicherem Gehtempo dreimal linksherum um den Kreis und stoppte jeweils im Parallelstand auf Höhe der Markierung. Die dafür benötigte Zeit wurde mit der Stoppuhr gemessen und notiert. Anschließend erfolgte der gleiche Ablauf rechtsherum. Als nächstes ging der Proband wiederum in normalem und sicherem Gehtempo dreimal links um den Kreis herum, machte dabei aber gleichzeitig so schnell wie möglich Kreuze auf ein in das Klemmbrett eingespanntes Blatt Papier mit aufgezeichneten Kästchen. Die benötigte Zeit und die Anzahl der Kreuze wurden aufgeschrieben. Auch hier erfolgte der gleiche Ablauf rechtsherum. Beim letzten Teil dieser Übung ging der Proband erneut dreimal in normalem und sicherem Gehtempo links um den Kreis herum und subtrahierte dabei so schnell wie möglich Siebener-Schritte, beginnend bei der Zahl 152. Das gleiche Procedere erfolgte dann rechtsherum, diesmal beginnend bei der Startzahl 132. Es wurden jeweils die benötigte Zeit, die Anzahl der Subtraktionen und die Anzahl der Fehler notiert.

Bei der fünften Übung, bei der die für diese Arbeit relevanten Parameter erhoben wurden, ging der Proband wiederum unter *Single* und *Dual Tasking* Bedingungen eine Strecke von 20 Metern geradeaus. Start- und Endpunkt der Strecke waren mit Klebestreifen gekennzeichnet. Der Proband startete jeweils in schulterbreitem Parallel-Stand (Fußabstand 43 cm, ebenfalls mit Klebestreifen markiert) und hielt ein Klemmbrett mit beiden Händen vor sich. Bei den ersten beiden Durchgängen startete der Proband nach dem Kommando „Los“ jeweils einmal mit dem linken und einmal mit dem rechten Bein und ging dann in schnellem, aber sicherem Gehtempo die Strecke entlang und kam nach der End-Markierung wieder im Parallel-Stand zu stehen. Die Zeit, die der Proband für die 20 Meter benötigte, wurde gemessen und notiert. Anschließend wurden noch einmal zwei Durchgänge nach dem obigem Schema durchgeführt, diesmal ging der Proband jedoch in normalem Gehtempo. Als nächstes startete der Proband mit dem linken Bein, ging in schnellem und sicherem Gehtempo die 20 Meter entlang und machte dabei so schnell wie möglich Kreuze auf ein in das Klemmbrett eingespanntes Blatt Papier mit aufgezeichneten Kästchen. Die Zeit und die Anzahl der Kreuze wurden notiert. Zum Schluss begann der Proband wiederum mit dem rechten Bein, ging wieder in schnellem, aber sicherem Gehtempo und subtrahierte so schnell wie möglich in Siebener-Schritten, beginnend bei der Zahl 112. Die benötigte Zeit, die Anzahl der Subtraktionen und die Anzahl der Fehler wurden notiert.

2.3.2 Sensor (McRoberts, Den Haag, Niederlande)

Der Sensor, der von der niederländischen Firma McRoberts entwickelt wurde, vereint die Funktion eines Beschleunigungssensors mit der eines Gyroskops, so dass es möglich ist, die lineare und Winkel-Beschleunigung im dreidimensionalen Raum darzustellen. In diese Arbeit fließen die linearen Beschleunigungsdaten ein. Es wird die Beschleunigung in antero-posteriorer Richtung (X-Achse, Transversalebene) in medio-lateraler Richtung (Y-Achse, Frontalebene) und in cranio-caudaler Richtung (Z-Achse, Saggitalebene) gemessen. Der Sensor wird mit Hilfe eines dehnbaren Gürtels auf Höhe des fünften Lendenwir-

bels des Probanden platziert. Hier ist er dem *Center of Mass* am nächsten und kann dessen Auslenkungen am besten messen.



Abbildung 1: Korrekte Position des Sensors

aus www.mcroberts.nl (Zugriff 08.12.2014)

Mit diesen Beschleunigungsdaten, die mit einer Frequenz von 100 Hz aufgezeichnet werden, lassen sich dann weitere Parameter, wie Asymmetrien in der Schrittdauer, bilaterale Koordination und Schwankungen in der Schrittdauer berechnen.

Der Sensor ist während der Messung über Bluetooth mit einem Laptop verbunden, so dass mit einem Computerprogramm Marker gesetzt werden können, die den Beginn und das Ende der Bewegung kennzeichnen. Die Daten wurden während der Messung auf einer Micro-SD Karte aufgezeichnet und zum Auswerten auf den Server der Firma McRoberts aufgespielt. Dort erfolgte die automatisierte Auswertung der Datensätze, die dann sowohl in tabellarischer als auch in graphischer Form angefordert werden konnten.



DynaPort GaitTest
Measurement overview

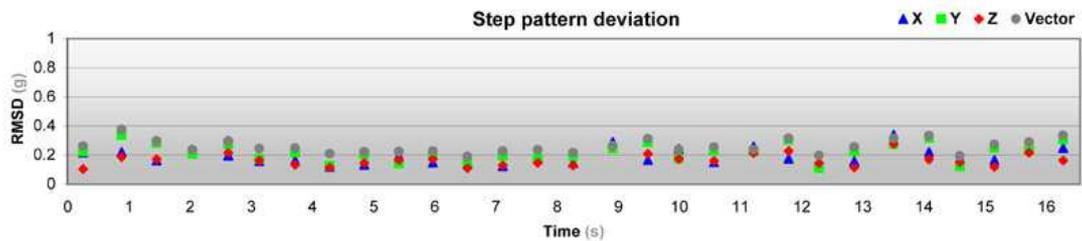
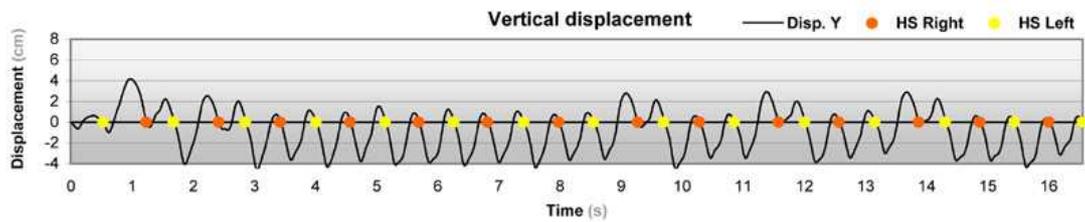
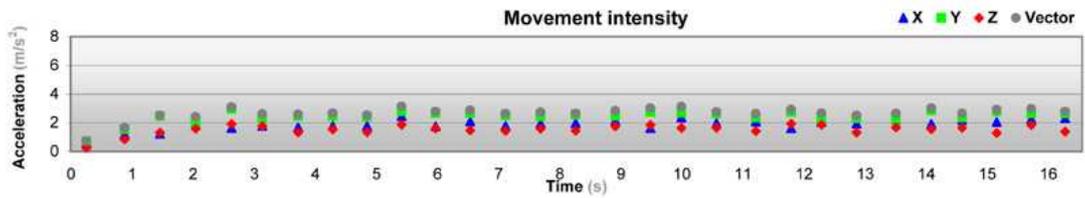
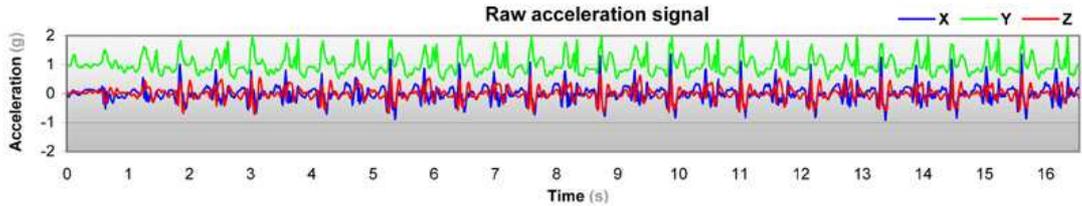
v1.1

Patient code: Sample
Project: Sample
File name: Sample.3ac
Trial: 1/3

Date of birth: 07-Aug-2009
Height: 1.87 m
Weight: 77 kg
Gender: Male



Date: 17-Aug-2009



McRoberts B.V.

www.mcroberts.nl

support@mcroberts.nl

Abbildung 2: Beispiel einer graphischen Auswertung eines Datensatzes
aus www.mcroberts.nl (Zugriff 08.12.2014)

Tabelle 2: Für diese Arbeit relevante und berücksichtigte Gang-Parameter

Parameter	Erklärung
Schrittfrequenz	Anzahl der Schritte, die in einer Sekunde gemacht werden.
<i>Double limb support</i> Zeit	Die Zeit, in der während eines Gangzyklus beide Füße gleichzeitig auf dem Boden sind.
Schrittzeit - <i>step time</i>	Zeit, die für einen Schritt eines Fußes gebraucht wird, als Mittelwert über die Schritte, die auf einer 20m Gehstrecke gemacht werden.
- <i>stride time</i>	Zeit die für einen Schritt beider Füße gebraucht wird, als Mittelwert über die Schritte die auf einer 20m Gehstrecke gemacht werden.
Schrittvariabilität	Standardabweichung der Schrittdauer bei Links- und Rechtsschritten.
Gangassymmetrie	Schwungphase des einen Beines im Verhältnis zur Schwungphase des anderen Beines.
<i>Phase coordination Index</i> (PCI)	Beschreibt die bilaterale Koordination des Ganges.

Phi Abs	Absolute Abweichung von 180 Grad auf der Bewegungsbahn beim Gehen.
Phi _{CV} (Variationskoeffizient von Phi)	Beschreibt die Schwankung um die Abweichung von Phi Abs.
Symmetrie rechts/links Schritt	Relativer Unterschied zwischen der Dauer von Links- und Rechtsschritten.

2.4 Statistik

Sämtliche Berechnungen erfolgten mit dem Programm JMP, Version 10.0 (SAS). Kalkulationen der demographischen und klinischen Parameter, aber auch der quantitativen Bewegungsdaten sowie der kognitiven Daten wurden mittels zweiseitigem Kruskal-Wallis bzw. Pearson-Test (dichotome Daten) durchgeführt. Dies war aufgrund der weitgehend übereinstimmenden Durchschnittswerte der Gruppen hinsichtlich Alter und Geschlecht möglich. Post-hoc Analysen wurden mittels Student's t Test / Fisher's Exakt Test durchgeführt und Bonferroni-korrigiert ($p=0.05/3$, Anzahl der Gruppen). Korrelationen wurden mittels einfacher linearer Regression berechnet, und der Grad der Korrelation mit demographischen Variablen und klinischen Skalen mit dem Determinationskoeffizienten R^2 dargestellt. Damit lässt sich abschätzen, wieviel von der Schwankung des abhängigen Parameters der unabhängige Parameter erklären kann. Der Wert Eins bezeichnet dabei einen hundertprozentigen, der Wert Null keinen Zusammenhang.

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich von Kontrollen und IPS-Patienten hinsichtlich demographischer und klinischer Parameter bei der Ausgangsuntersuchung

Tabelle 3: Vergleich von Kontrollen und IPS-Patienten hinsichtlich demographischer und klinischer Parameter bei Ausgangsuntersuchung

	Kontrollen	IPS _{mild}	IPS _{moderat}	p-Wert
Personen (weiblich) [N]	16 (8)	16 (8)	16 (6)	0.71
Alter [Jahre]	66 (51-76)	65 (51-69)	67 (57-73)	0.11
Ausbildung [Jahre]	10 (9-13)	10 (9-13)	10 (9-13)	0.74
Größe [m]	1.69 (1.55-1.83)	1.68 (1.60-1.94)	1.75 (1.58-1.85)	0.37
Gewicht [kg]	75 (55-90)	79 (50-104)	77 (52-102)	0.72
BMI [kg/m ²]	26.6 (19.5-31.1)	25.4 (18.6-36.1)	27.4 (19.8-31.2)	0.96
Erkrankungsalter [Jahre]		63 (46-68)	60 (50-71)	0.91
Erkrankungsdauer [Jahre]		2.0 (0.8-3.8)	7.4 (5.0-10.2)	0.000
HY [1-5]	0.0	1.8 (1-2)*	2.3 (1-4)**	0.000
UPDRS III [0-128]	1 (0-4)	20 (5-32)*	33 (8-68)**	0.000
MMSE [0-30]	29 (28-30)	29 (27-30)	29 (27-30)	0.71
MOCA [0-30]	27 (23-30)	27 (20-29)	26 (23-30)	0.81
TMT A [s]	41 (25-77)	43 (27-64)	46 (25-144)	0.46
TMT B [s]	96 (53-300)	86 (61-294)	86 (66-300)	0.93
Delta TMT [s]	50 (20-233)	61 (17-230)	63 (31-235)	1.00
BDI [0-63]	3 (0-10)	6 (0-17)	9 (1-31)*	0.007

Die Berechnungen erfolgten mittels Kruskal-Wallis Test mit Angabe des Medians (Spannweite), oder mit dem Pearson Test. Post-hoc Analysen wurde mit dem Student's t Test durchgeführt, hier wurde ein p-Wert unter 0.017 (0.05/Anzahl der Gruppen) als signifikant definiert. *versus Kontrollen; **versus IPS_{mild}. BDI, Beck's Depressions-Inventar; BMI, Body Mass Index; Delta

TMT, *Trail Making Test* Teil B minus Teil A; HY, Hoehn&Yahr; MMSE, Mini-Mental Status Examination; MOCA, *Montreal Cognitive Assessment*; PD, *Parkinson's disease*; UPDRS III, motorischer Teil der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

Die Kontrollen, die IPS_{mild}- und die IPS_{moderat}-Gruppe unterschieden sich signifikant hinsichtlich der Erkrankungsdauer, Hoehn&Yahr und UPDRS III. Zusätzlich unterschieden sich die Kontrollen signifikant gegenüber der IPS_{moderat}-Gruppe im BDI. Die verschiedenen Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich ihres Geschlechts, Alters, ihrer Ausbildung, Größe, ihres Gewichts, BMI, Erkrankungsalters, MMSE, MOCA, TMT A, TMT B, und Delta TMT.

3.2 Single Task Untersuchung

Tabelle 4: Vergleich von Kontrollen und IPS-Patienten hinsichtlich *Single Tasking* Parameter im Rahmen der Ganganalyse (alles „so schnell wie möglich“)

	Kontrollen	IPS _{mild}	IPS _{moderat}	p-Wert
<u>Non-walking Parameter</u>				
Subtraktionen [1/sec]	0.33 (0.19-0.84)	0.36 (0.10-0.62)	0.30 (0.14-0.93)	0.99
Fehler [1/10 Subtrakt.]	0 (0-1)	0 (0-4)	0 (0-3)	0.59
Kreuze [1/sec]	1.60 (0.98-1.86)	1.43 (1.04-1.74)	1.37 (0.65-1.77)	0.06
<u>Gang-Parameter</u>				
Gehgeschwindigkeit [m/s]	1.57 (1.23-2.02)	1.62 (1.20-1.85)	1.37 (1.03-1.62) ⁺⁺	0.000
Schrittfrequenz [Hz]	2.18 (1.88-2.60)	2.23 (1.94-2.60)	2.09 (1.81-2.37)	0.11
Schritte [Nr]	18 (15-20)	19 (14-22)	21 (15-24) ⁺⁺	0.003
Schrittzeit [s]	0.46 (0.39-0.53)	0.45 (0.39-0.52)	0.48 (0.42-0.53)	0.14
<i>Double limb support</i> Zeit [s]	0.13 (0.10-0.18)	0.13 (0.09-0.18)	0.16 (0.10-0.21) ⁺⁺	0.017
Schrittzeit SD [s]	0.06 (0.01-0.17)	0.10 (0.01-0.18)	0.07 (0.01-0.18)	0.49

Schrittvariabilität	0.11 (0.02-0.37)	0.11 (0.02-0.43)	0.11 (0.02-0.43)	0.46
Gangasymmetrie	9.4 (0.7-112.1)	10.2 (0.4-138.9)	21.6 (0.8-120.9)	0.95
PCI [%]	4.3 (1.8-62.7)	42.4 (2.0-70.3)	18.2 (3.4-63.3)	0.10
Phi Abs [°]	5.3 (1.4-69.8)	37.0 (1.8-77.8)	16.6 (2.9-105.1)	0.26
Phi_{CV} [%]	1.8 (0.9-32.8)	18.6 (1.0-41.0)*	4.2 (0.8-36.1)	0.046
Symmetrie re/li Schritt	0.93 (0.25-1.00)	0.91 (0.11-0.99)	0.82 (0.21-0.97)	0.59

Die Berechnungen erfolgten mittels Kruskal-Wallis Test mit Angabe des Medians (Spannweite). Post-hoc Analysen wurde mit dem Student's t Test durchgeführt, hier wurde ein p-Wert unter 0.017 (0.05/Anzahl der Gruppen) als signifikant definiert. „*Double limb support Zeit*“ beschreibt die Zeit in der während des Gehens beide Füße gleichzeitig auf dem Boden sind. *versus Kontrollen; †versus IPS_{mild}. PCI, *Phase Coordination Index*, beschreibt die bilaterale Koordination des Ganges; Phi Abs, Einheit für die absolute Abweichung von den (rhythmischen) 180° Trajektorien des Gangmusters; Phi CV, *Coefficient of Variation* von Phi, beschreibt die Schwankung um die Abweichung Phi Abs.

Beim *Single Tasking* zeigte die IPS_{moderat}-Gruppe gegenüber den Kontrollen und gegenüber der IPS_{mild}-Gruppe signifikante Unterschiede hinsichtlich der Gehgeschwindigkeit, der Schrittzahl und der *double limb support Zeit*. Die IPS_{mild}-Gruppe unterschied sich gegenüber den Kontrollen signifikant bei Phi_{CV}, die IPS_{moderat}-Gruppe zeigte für diesen Parameter keinen signifikanten Unterschied gegenüber den Kontrollen. Es zeigte sich ein Trend, dass die Kontrollen beim Kreuze Setzen schneller waren als die IPS_{mild}-Gruppe und diese wiederum schneller als die IPS_{moderat}-Gruppe. Ein weiterer Trend ergab sich für den PCI, bei dem die IPS_{mild}-Gruppe höhere Werte erreichte als die IPS_{moderat}-Gruppe und die Kontrollen. Für die anderen Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.3 Dual Task Untersuchungen

3.3.1 Gehen und Kreuzen

Tabelle 5: Vergleich von Gang- und *non-walking* Parametern zwischen Kontrollen und IPS-Patienten bei *Dual Tasking* (Gehen und Kreuze setzen, alles „so schnell wie möglich“)

	Kontrollen	IPS _{mild}	IPS _{moderat}	p-Wert
<u>Non-walking Parameter</u>				
Kreuzे [1/sec]	1.49 (1.24-1.99)	1.27 (0.99-1.65)*	1.10 (0.65-1.69)*	0.000
<u>Gang-Parameter</u>				
Gehgeschwindigkeit [m/s]	1.40 (1.04-1.94)	1.26 (1.01-1.69)	1.20 (0.52-1.45)*	0.006
Schrittfrequenz [Hz]	2.08 (1.59-2.25)	2.09 (1.65-2.42)	2.12 (1.65-2.33)	0.81
Schritte [Nr]	19 (14-28)	21 (17-28)	23 (18-28)*	0.002
Schrittzeit [s]	0.48 (0.44-0.63)	0.48 (0.41-0.60)	0.50 (0.41-0.61)	0.80
<u>Double limb support Zeit [s]</u>				
Schrittzeit SD [s]	0.05 (0.01-0.21)	0.09 (0.02-0.20)	0.07 (0.01-0.23)	0.51
Schrittvariabilität	0.08 (0.02-0.45)	0.18 (0.04-0.41)	0.15 (0.02-0.47)	0.51
<u>Gangasymmetrie</u>				
PCI [%]	6.7 (2.1-61.8)	11.9 (2.0-56.1)	10.6 (2.0-75.7)	0.86
Phi Abs [°]	5.1 (1.7-60.7)	9.7 (1.7-55.8)	10.5 (1.9-73.4)	0.85
Phi _{cv} [%]	2.8 (1.2-34.5)	6.5 (1.0-31.8)	5.8 (1.0-39.4)	0.74
Symmetrie re/li Schritt	0.93 (0.39-0.99)	0.87 (0.36-1.00)	0.87 (0.14-0.98)	0.65

Die Berechnungen erfolgten mittels Kruskal-Wallis Test mit Angabe des Medians (Spannweite). Post-hoc Analysen wurden mit dem Student's t Test durchgeführt, hier wurde ein p-Wert unter 0.017 (0.05/Anzahl der Gruppen) als signifikant definiert. *versus Kontrollen; †versus IPS_{mild}. PCI, Phase Coordination Index.

Bei den *Dual Task* Aufgaben, bei denen die Probanden so schnell wie möglich gehen und gleichzeitig Kreuze setzen sollten, unterschieden sich die IPS_{mild}-Gruppe und die IPS_{moderat}-Gruppe bei der Geschwindigkeit des Kreuze setzens jeweils signifikant gegenüber den Kontrollen. Die IPS_{moderat}-Gruppe unterschied sich gegenüber den Kontrollen signifikant hinsichtlich der Gehgeschwindigkeit und der Schrittzahl. Für die restlichen Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.3.2 Gehen und Subtrahieren

Tabelle 6: Vergleich von Gang- und *non-walking* Parametern zwischen Kontrollen und IPS-Patienten bei *Dual Tasking* (Gehen und Subtrahieren, alles „so schnell wie möglich“)

	Kontrollen	IPS _{mild}	IPS _{moderat}	p-Wert
<u>Non-walking Parameter</u>				
Subtraktionen [1/sec]	0.33 (0.24-0.90)	0.46 (0.14-0.81)	0.36 (0.20-0.87)	0.95
Fehler [1/10 Subtrakt.]	0 (0-2.85)	0 (0-2.5)	0 (0-6)	0.63
<u>Gang-Parameter</u>				
Gehgeschwindigkeit [m/s]	1.31 (1.00-2.00)	1.28 (0.69-1.48)	1.12 (0.41-1.35)*	0.016
Schrittfrequenz [Hz]	1.95 (1.55-2.31)	2.01 (1.61-2.14)	1.98 (1.62-2.18)	0.91
Schritte [Nr]	19 (14-22)	21 (16-34)	23 (19-41)*	0.009
Schrittzeit [s]	0.52 (0.43-0.65)	0.50 (0.47-0.62)	0.51 (0.46-0.62)	0.86
<u>Double limb support Zeit [s]</u>				
Schrittzeit SD [s]	0.05 (0.01-0.19)	0.07 (0.01-0.21)	0.08 (0.02-0.16)	0.79
Schrittvariabilität	0.07 (0.02-0.42)	0.12 (0.02-0.39)	0.15 (0.03-0.33)	0.85
Gangasymmetrie	6.7 (0.4-103.3)	7.2 (0.0-58.5)	14.8 (0.3-53.3)	0.76
PCI [%]	4.4 (1.5-50.7)	7.3 (1.8-44.6)	13.5 (3.4-46.6)	0.43

Phi Abs [°]	3.4 (1.1-65.7)	6.0 (1.6-51.0)	11.9 (3.1-44.7)	0.41
Phi_{cv} [%]	2.3 (0.4-21.2)	3.1 (1.0-16.3)	5.6 (1.6-24.6)	0.53
Symmetrie re/li Schritt	0.98 (0.41-1.00)	0.92 (0.45-1.00)	0.85 (0.52-1.00)	0.82

Die Berechnungen erfolgten mittels Kruskal-Wallis Test mit Angabe des Medians (Spannweite). Post-hoc Analysen wurde mit dem Student's t Test durchgeführt, hier wurde ein p-Wert unter 0.017 (0.05/Anzahl der Gruppen) als signifikant definiert. *versus Kontrollen; *versus IPS_{mild}. PCI, Phase Coordination Index.

Bei den *Dual Task* Aufgaben, bei denen die Probanden gleichzeitig so schnell wie möglich gehen und subtrahieren sollten, unterschied sich die IPS_{moderat}-Gruppe gegenüber den Kontrollen signifikant hinsichtlich der Gehgeschwindigkeit sowie der Anzahl der Schritte. Für die restlichen Parameter, insbesondere für die Subtraktionsgeschwindigkeit ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.4 Untersuchung der *Dual Task* Kosten

3.4.1 *Dual Task* Kosten beim Gehen und Kreuzen

Tabelle 7: Vergleich von *Dual Task* Kosten von Gang- und *non-walking* Parametern zwischen Kontrollen und IPS-Patienten beim Gehen und Kreuze setzen (alles „so schnell wie möglich“)

	Kontrollen	IPS _{mild}	IPS _{moderat}	p-Wert
<u>Non-walking Parameter</u>				
Kreuze [%]	2 (-39-17)	7 (-11-29) ^(*)	10 (-10-36) [*]	0.018
<u>Gang-Parameter</u>				
Gehgeschwindigkeit [%]	13 (-7-36)	20 (3-35)	14 (-31-54)	0.36
Schrittfrequenz [%]	8 (-2-25)	9 (2-21)	5 (-15-16)	0.12
Schritte [%]	-6 (-40-11)	-16 (-32- -5)	-14 (-44-4)	0.15

Schrittzeit [%]	-8 (-34-4)	-9 (-25- -1)	-6 (-19-7)	0.21
Double limb support Zeit [%]	-10 (-42-17)	-21 (-48-20)	3 (-95-55)	0.39
Schrittzeit SD [%]	-8 (-1600-92)	-6 (-1900-83)	0 (-1600-94)	0.94
Schrittvariabilität [%]	-8 (-1600-94)	-1 (-1757-86)	0 (-1352-93)	0.92
Gangasymmetrie [%]	39 (-1239-100)	11 (-1439-95)	32 (-11299-100)	0.44
PCI [%]	-16 (-2716-93)	10 (-609-97)	11 (-1243-96)	0.54
Phi Abs [%]	-13 (-2168-92)	9 (-470-97)	-15 (-832-97)	0.50
Phi_{cv} [%]	-32 (-3186-93)	14 (-811-97)	-13 (-3035-93)	0.49
Symmetrie re/li [%]	-2 (-176-43)	-1 (-473-50)	-3 (-357-82)	0.79

Die Zahlen zeigen die „Einbußen“ eines Parameters durch die Durchführung des *Dual Taskings* im Vergleich zum *Single Tasking* an. Negative Werte sind daher „negative Einbußen“, also >100% gegenüber des Parameters unter *Single Tasking* Situation. Post-hoc Analysen wurde mit dem Student's t Test durchgeführt, hier wurde ein p-Wert unter 0.017 (0.05/Anzahl der Gruppen) als signifikant definiert. *versus Kontrollen; *versus IPS_{mild}. (*) unkorrigiertes p<0.05 versus Kontrollen. PCI, *Phase Coordination Index*.

Die *Dual Task* Kosten für Kreuze setzen waren signifikant höher in der IPS_{moderat}-Gruppe als in den Kontrollen. Ein ähnlicher Trend fand sich für denselben Parameter zwischen IPS_{mild}-Gruppe und Kontrollen. Bei den Gang-Parametern zeigen sich keine signifikanten Einbußen.

3.4.2 *Dual Task* Kosten beim Gehen und Subtrahieren

Tabelle 8: Vergleich von *Dual Task* Kosten von Gang- und *non-walking* Parametern zwischen Kontrollen und IPS-Patienten beim Gehen und Subtrahieren (alles „so schnell wie möglich“)

	Kontrollen	IPS _{mild}	IPS _{moderat}	p-Wert
<u>Non-walking Parameter</u>				
Subtraktionen [1/sec]	-30 (-99-30)	-31 (-180-31)	0 (-125-15)	0.79
Fehler [1/10 Subtrakt.]	0 (-285-50)	0 (-167-80)	0 (-200-50)	0.36

Gang-Parameter				
Gehgeschwindigkeit [%]	17 (1-35)	20 (14-57)	15 (-12-64)	0.36
Schrittfrequenz [%]	11 (-4-29)	13 (3-29)	10 (-8-20)	0.10
Schritte [%]	-5 (-17-7)	-11 (-55- -5)	-10 (-78-8)	0.09
Schrittzeit [%]	-12 (-40-4)	-14 (-38- -4)	-11 (-26-8)	0.16
Double limb support Zeit [%]	-12 (-48-22)	-15 (-44-13)	-6 (-35-35)	0.28
Schrittzeit SD [%]	0 (-1100-83)	42 (-1000-92)	11 (-700-89)	0.62
Schrittvariabilität [%]	17 (-875-88)	44 (-868-93)	11 (-337-91)	0.67
Gangasymmetrie [%]	50 (-2141-95)	44 (-817-100)	27 (-5625-99)	0.39
PCI [%]	22 (-1021-91)	39 (-420-95)	-13 (-406-94)	0.46
Phi Abs [%]	32 (-1230-95)	50 (-374-94)	-6 (-467-97)	0.40
Phi_{CV} [%]	33 (-12128-96)	44 (-458-96)	-43 (-1041-93)	0.57
Symmetrie re/li [%]	-6 (-260-56)	-3 (-736-10)	-4 (-357-32)	0.72

Die Zahlen zeigen die „Einbußen“ eines Parameters durch die Durchführung des *Dual Taskings* im Vergleich zum *Single Tasking*. Negative Werte sind daher „negative Einbußen“, also >100% gegenüber des Parameters unter *Single Tasking* Situation.

Die Berechnung der *Dual Task* Kosten für Gehen und Subtrahieren gleichzeitig zeigte weder für die kognitiven noch für die Gang-Parameter signifikante Einbußen. Ein Trend zeigte sich für die Schrittfrequenz und die Schrittzahl: Die IPS_{mild}-Gruppe hatte dabei die stärksten, die IPS_{moderat}-Gruppe die wenigsten Leistungsverluste. Bei der Schrittzahl erhöhte sich die Anzahl der Schritte für die IPS_{mild}-Gruppe prozentual stärker als für die IPS_{moderat}-Gruppe.

3.5 Korrelation zwischen ausgewählten quantitativen und klinischen/demographischen Parametern

Tabelle 9: Korrelation zwischen unterschiedlichen Parametern zwischen den Gruppen in den bisherigen Berechnungen und demographischen/klinischen Parametern

	KH-Beginn	KH-Dauer	UPDRS III	MOCA	Delta TMT	BDI
<u>Non-walking Parameter, ST</u>						
Geschwindigkeit Kreuze setzen	0.06	0.01	0.13	0.24	0.20	0.05
<u>Gang-Parameter, ST</u>						
Geschwindigkeit Gehen	0.00	0.20	0.27	0.13	0.12	0.32
Anzahl Schritte	0.00	0.07	0.21	0.07	0.04	0.28
Double limb support Zeit	0.00	0.12	0.19	0.08	0.00	0.04
Phi _{CV}	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<u>Non-walking Parameter, DT</u>						
Geschwindigkeit Kreuze setzen	0.00	0.08	0.45	0.15	0.00	0.14
<u>Gang-Parameter, DT</u>						
Geschwindigkeit Gehen (Kreuzen)	0.17	0.04	0.26	0.14	0.10	0.20
Anzahl Schritte (Kreuzen)	0.00	0.00	0.24	0.05	0.08	0.29
Geschwindigkeit Gehen (Subtrahieren)	0.09	0.04	0.25	0.09	0.13	0.18
Anzahl Schritte (Subtrahieren)	0.01	0.01	0.25	0.10	0.12	0.21
<u>Non-walking Parameter, DTK</u>						
Geschwindigkeit Kreuze setzen	0.07	0.00	0.24	0.00	0.25	0.03
Geschwindigkeit Subtrahieren	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Fehler Subtrahieren	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Gang-Parameter, DTK						
Anzahl Schritte (Kreuzen)	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01
Anzahl Schritte (Subtrahieren)	0.00	0.00	0.10	0.03	0.08	0.02

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

Hier wurden die in den bisher gezeigten Berechnungen „auffälligsten“ quantitativen Gang-Parameter mit demographischen und klinischen Daten korreliert. Es zeigten sich die folgenden Ergebnisse:

Bei der *Single Task* Untersuchung für das Kreuze Setzen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit mit der die Kreuze gesetzt wurden und dem Ergebnis im UPDRS III, MOCA und Delta TMT. Der deutlichste Zusammenhang bestand dabei zwischen der Kreuz-Geschwindigkeit und den erreichten Punkte im MOCA. Bei den Gang-Parametern beim *Single Tasking* zeigten sich folgende Ergebnisse: Die Gehgeschwindigkeit korrelierte signifikant mit Krankheitsdauer, UPDRS III, MOCA, Delta TMT und BDI. Der deutlichste Zusammenhang zeigte sich zwischen Gehgeschwindigkeit und BDI. Die Anzahl der Schritte korrelierte signifikant mit dem UPDRS III und dem BDI. Die *Double limb support* Zeit korrelierte signifikant mit Krankheitsdauer, UPDRS III und MOCA. Φ_{CV} zeigte keinerlei Zusammenhang mit den Ergebnissen der klinischen Untersuchungen.

Bei der *Dual Task* Untersuchung für das Kreuze Setzen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit, mit der die Kreuze gesetzt wurden, und den Ergebnissen im UPDRS III, MOCA und BDI. Der deutlichste Zusammenhang bestand hier zwischen der Kreuz-Geschwindigkeit und dem UPDRS III. Bei den Gang-Parametern während des *Dual Taskings* zeigten sich folgende Ergebnisse: Die Gehgeschwindigkeit bei gleichzeitigem

Kreuzen korrelierte signifikant mit Krankheitsbeginn, UPDRS III, MOCA, Delta TMT und BDI. Im Gegensatz zum *Single Tasking*, bei dem sich eine signifikante Korrelation zwischen Gehgeschwindigkeit und Krankheitsdauer zeigte, war dieser Zusammenhang beim *Dual Tasking* nicht mehr nachweisbar. Die Anzahl der Schritte beim gleichzeitigen Kreuzen korrelierte signifikant mit UPDRS III, Delta TMT und BDI. Die Gehgeschwindigkeit beim gleichzeitigen Subtrahieren zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit Krankheitsbeginn, UPDRS III, MOCA, Delta TMT und BDI. Die Anzahl der Schritte beim gleichzeitigen Subtrahieren korrelierte mit dem UPDRS III, MOCA, Delta TMT und BDI. Für alle oben beim *Dual Tasking* aufgeführten Parameter bestand jeweils der deutlichste Zusammenhang mit dem UPDRS III, wobei die deutlichste Korrelation überhaupt für das Kreuze Setzen während *Dual Tasking* und UPDRS III zu beobachten war.

Bei der Untersuchung der *Dual Task* Kosten zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit, mit der die Kreuze gesetzt wurden, und dem UPDRS III sowie Delta TMT. Es konnte weder für die Subtraktions-Geschwindigkeit noch für die Fehleranzahl bei den Subtraktionen eine signifikante Korrelation zu den klinischen Untersuchungen gezeigt werden. Bei den Gang-Parametern ergab sich für die Anzahl der Schritte beim gleichzeitigen Kreuzen kein signifikanter Zusammenhang mit den klinischen Untersuchungen. Die *Dual Task* Kosten für die Anzahl der Schritte beim gleichzeitigen Subtrahieren korrelierten signifikant mit dem UPDRS III und Delta TMT.

4. Diskussion

Es gibt aktuell nur wenige Studien, die die Veränderungen des Gangbildes bei IPS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen beim *Dual Tasking* mit Hilfe eines mobilen Sensors untersuchen. Bloem et al. [45] kommt in seinen Untersuchungen ohne Sensor zu dem Ergebnis, dass IPS-Patienten dazu tendieren, das Gehen zu Gunsten des *Dual Tasks* zu vernachlässigen und postuliert dies als „*posture second*“ Strategie. Dies könnte eine wichtige Rolle bei der Erklärung der erhöhten Sturzgefährdung von IPS-Patienten spielen. Andere Studien, die allerdings ebenfalls ohne Sensor durchgeführt wurden, kamen zu dem Ergebnis, dass es sowohl Einbußen beim Gehen, als auch bei der zweiten Aufgabe gab. Ein Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten die verschiedenen Studienkonzepte sein, bei denen die Probanden teilweise explizit darauf hingewiesen wurden, den einen oder anderen *Task* zu priorisieren, da die Ergebnisse dadurch beeinflusst werden [54].

In dieser Arbeit wurden die Auswirkungen von *Single Tasking*, *Dual Tasking* und die daraus entstehenden *Dual Task* Kosten bei IPS-Patienten im Frühstadium (IPS_{mild}, Krankheitsdauer 0 bis 3 Jahre), im mittleren Stadium (IPS_{moderat}, Krankheitsdauer 5 bis 8 Jahre) und bei Kontrollen untersucht. Dabei wurden die Gruppen beim *Single Tasking* und *Dual Tasking* hinsichtlich der oben beschriebenen Gang-Parameter (siehe Tabelle 2) untereinander verglichen. Die *Dual Task* Kosten wurden dann im intraindividuellen Vergleich im Sinne der Einbußen beim Vergleich von *Single* und *Dual Task* Aufgaben untersucht. Da sich bei bereits durchgeführten Studien zeigte, dass Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nur dann auftreten, wenn der *non-walking Task* eine gewisse Aufmerksamkeit erfordert [34], wurden für diese Arbeit Untersuchungen angewendet, bei denen ein Unterschied zwischen den Gruppen zu erwarten war.

Hinsichtlich der *Single Task* Aufgaben zeigte sich, dass die IPS_{moderat}-Gruppe gegenüber den Kontrollen und der IPS_{mild}-Gruppe beim Gehen signifikant

langsamer war, mehr Schritte für die gleiche Strecke benötigte und eine längere double limb support Zeit hatte. Diese Ergebnisse spiegeln die fortschreitende motorische Beeinträchtigung im Rahmen der Parkinson-Erkrankung wider, welche im moderaten Stadium klinisch relevanter wird. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen zeigt eine aktuelle Publikation, dass sich Gangveränderungen beim IPS v.a. zwischen dem moderaten und schweren Stadium, und weniger zwischen dem milden und moderaten Stadium [55] finden. Diese Differenz zu denen in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnissen ist vermutlich dadurch erklärt, dass sich in unserer IPS_{moderat}-Gruppe Probanden mit deutlich höheren Werten im UPDRS befanden und sich somit die hier gezeigten Gangveränderungen zwischen der IPS_{mild}- und IPS_{moderat}-Gruppe logisch erklären lassen.

Interessanterweise zeigt sich bei Φ_{CV} ein signifikanter Unterschied nur für die IPS_{mild}-Gruppe gegenüber den Kontrollen, nicht jedoch für die IPS_{moderat}-Gruppe. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Patienten, die schon länger an Parkinson erkrankt sind, mit Fortschreiten der Krankheit die Fähigkeit verlieren dynamische Ausgleichsbewegungen zu machen und das Gangbild dadurch wieder „rhythmischer“ wird. U-förmige Verläufe von axialen Parametern wurden bei Entwicklung von IPS und im Verlauf von IPS schon mehrfach nachgewiesen [56, 57]. Da dies aber nicht einer physiologischen Rhythmisierung entsprechen würde, müsste trotzdem, oder gerade deswegen eine erhöhte Sturzgefahr für diese Gruppe angenommen werden. Der Zusammenhang zwischen fortgeschrittenem Parkinsonsyndrom und vermehrten Stürzen ist ausführlich in der Literatur belegt [58]. Eine andere Erklärung wäre, dass mit Fortschreiten der Erkrankung eine gewisse „Anpassung“ stattgefunden hat und die Patienten so genannte Bewältigungsstrategien erlernt haben. Unterstützt wird dieses Erklärungsmodell durch Untersuchungen des Gleichgewichtsverhaltens bei IPS-Patienten, die darauf hinwiesen, dass IPS-Patienten eine bessere Rumpfstabilität haben als Probanden mit einem Hochrisikoprofil für die Parkinson-Erkrankung [57]. Allgemein lässt sich aus unseren Ergebnissen, wie auch aus anderen bereits vorliegenden Untersuchungen schließen, dass sich

verschiedene Parameter der axialen Motorik im Verlauf der Parkinson-Erkrankung nicht immer linear ändern.

Erwähnenswert ist außerdem, dass sich bei den *non-walking* Parametern unter *Single Task* Bedingungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zeigten. Einzig ein Trend war zu beobachten, dass die Kontrollen beim Kreuze Setzen schneller waren als die IPS_{mild}-Gruppe, und diese wiederum schneller als die IPS_{moderat}-Gruppe. Dies ist vermutlich am besten mit der Beeinträchtigung der Feinmotorik im Rahmen des IPS zu erklären. Bradykinese ist ein Kardinalsymptom von IPS, welches definitionsgemäß früh im Krankheitsverlauf auftritt, und dann progredient ist [59, 60].

Bei den **Dual Task Untersuchungen**, bei denen der *non-walking* Task eine **motorische Komponente** mit einschloss (Kreuze Setzen) war zu sehen, dass nun nicht nur die IPS_{moderat}-Gruppe (wie schon unter *Single Task* Bedingungen beobachtet), sondern auch die IPS_{mild}-Gruppe gegenüber den Kontrollen signifikant langsamer beim Setzen der Kreuze war. Hier scheint also ein Defizit von IPS_{mild} gegenüber Kontrollen sichtbar zu werden, welches unter *Single Task* Bedingungen nicht zutage tritt. Interessant ist, dass sich bei den Gang-Parametern zwar die bereits unter *Single Task* Bedingungen aufgefallene langsamere Gehgeschwindigkeit, sowie eine vermehrte Schrittzahl der IPS_{moderat}-Gruppe gegenüber den Kontrollen zeigen, diese sich bei gleichzeitigem Ausführen eines *non-walking* Tasks mit motorischer Komponente aber nicht verschlechtern, sondern dass eher Abzüge bei der Ausführung des *non-walking* Tasks gemacht werden. Dies deutet erstens darauf hin, dass IPS-Patienten unter *Dual Tasking* Bedingung tatsächlich weniger „leisten“ können als Kontrollen, und dass zweitens am ehesten die Flaschenhalstheorie für die Erklärung von *Dual Task* Defiziten bei IPS gültig ist. Drittens lässt die Beobachtung die Vermutung zu, dass die von Bloem [45] beschriebene „*posture second*“ Strategie nicht stimmt, sondern IPS-Patienten im Sinne einer „*posture first*“ Strategie der (wichtigen) Stabilisierung des Ge-

hens/Gleichgewichts gegenüber einer (weitgehend sinnlosen) Ankreuzaufgabe den Vorzug geben.

Ein weiterer interessanter Befund ist, dass sich die IPS_{mild}- und die IPS_{moderat}-Gruppe nun (im Vergleich zur *Single Task Situation*) nicht mehr signifikant unterschieden hinsichtlich Gehgeschwindigkeit und Anzahl von Schritten. Die IPS_{mild}-Gruppe scheint sich somit unter dieser *Dual Task* Bedingung mit Kreuze Setzen der IPS_{moderat}-Gruppe anzunähern, also das Gangbild zu „verschlechtern“. Dies ist jedoch nicht so stark ausgeprägt, als dass ein signifikanter Unterschied zu den Kontrollen zu sehen wäre. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass subtile Gangveränderungen bei den IPS_{mild} bestehen, welche erst durch *Dual Tasking* sichtbar werden. Diese Hypothese muss in größeren Gruppen bestätigt oder falsifiziert werden.

Auffällig ist auch, dass sich die beim *Single Tasking* gezeigte signifikante Veränderung bei Φ_{CV} der IPS_{mild}-Gruppe gegenüber den Kontrollen im Rahmen der *Dual Task* Untersuchungen nicht mehr findet. Dies kann für den *non-walking Task* mit motorischer Komponente durch Rhythmisierung aufgrund des Kreuze Setzens erklärt werden. Es gibt einige Studien, die insbesondere die Auswirkung von visuellen und auditorischen *cues* (Schrittmachern, Fazilitatoren) auf das Gehen bei IPS-Patienten untersuchen. So zeigten z.B. Griffin und Kollegen, dass visuelle *cues* bei IPS-Patienten zu einer Verbesserung des Gehens in Form von reduzierter Schrittfrequenz, Erhöhung der Schrittlänge und einer Reduktion des *Freezing*-Phänomens führen [61]. Del Omo fand heraus, dass die Gangvariabilität mit rhythmischen auditorischen *cues* verbessert werden kann [62]. Willems et al. zeigten eine reduzierte Gangvariabilität insbesondere während des Umdrehens durch auditorische *cues* [63]. Zusätzlich zu diesen Ergebnissen legen unsere Untersuchungen nahe, dass eine Rhythmisierung des Gehens auch durch (fein)motorische *cues* erfolgen kann. Wie dies aber bei einem recht schwierigen zweiten kognitiven Task auftreten kann, ist schwierig zu erklären, insbesondere da hier die Rhythmisierung eine geringe Rolle spielen dürfte. Zu diesem Phänomen findet sich derzeit

keine Literatur. Es sollte aber sicherlich weiter verfolgt werden, da der Parameter Φ_{CV} im Rahmen des Verlaufs des IPS unter anderem mit Stürzen und Freezing in Verbindung gebracht wird.

Bei den *Dual Task* Untersuchungen, bei denen eine zusätzliche **kognitive Aufgabe** (7er-Schritte subtrahieren) ausgeführt werden musste, zeigte sich im Prinzip ein bei den Gang-Parametern sehr ähnliches Bild wie beim Kreuze setzen: die IPS_{moderat} -Gruppe hatte eine signifikant langsamere Gehgeschwindigkeit sowie eine signifikant höhere Schrittzahl gegenüber den Kontrollen. Es „verloren“ sich jedoch die signifikanten Unterschiede, die unter *Single Task* Bedingungen bei diesen Parametern zwischen der IPS_{mild} - und IPS_{moderat} -Gruppe gefunden wurden. Der unter *Single Task* Bedingungen beobachtete signifikante Unterschied der *double limb support* Zeit zwischen IPS_{mild} - und IPS_{moderat} -Gruppe war unter *Dual Task* Bedingungen beim Subtrahieren, wie auch beim Kreuze Setzen, nicht mehr nachweisbar. Somit scheinen die beiden *non-walking Tasks* ähnliche Anforderungen an die IPS-Patienten zu stellen, die sich auf das Gehen auswirken. Dies ist insofern interessant, als Bock [35] zeigen konnte, dass verschiedene *non-walking Tasks* verschiedene Auswirkungen auf den Gang haben können, je nachdem wie alt die Versuchspersonen sind.

Auffallend war jedoch, dass im Gegensatz zur Geschwindigkeit des Kreuze Setzens (siehe oben) *kein* signifikanter Unterschied in Bezug auf die Ausführung der Subtrahiergeschwindigkeit zwischen den Gruppen zu erkennen war. Auch diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, dass bei IPS-Patienten unter *Dual Task* Bedingungen offensichtlich ein „Flaschenhals“ Phänomen besteht, d.h. die Verarbeitung von simultan durchgeführten Tätigkeiten insbesondere dann Probleme bereitet, wenn sie ähnliche zentrale Regionen beanspruchen.

Wie erwartet bestätigte die Berechnung der **Dual Task Kosten**, die oben diskutierten Befunde: Beim Gehen und Kreuze Setzen zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Kreuzgeschwindigkeit zwischen der

IPS_{moderat}-Gruppe und den Kontrollen, sowie ein Trend für diesen Parameter zwischen der IPS_{mild}-Gruppe und Kontrollen. Keiner der Gang-Parameter zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Diese Ergebnisse bestätigen, dass die von Bloem beschriebene „*posture-second*“ Hypothese, nach der IPS-Patienten das Gehen auf Kosten einer zweiten Aufgabe vernachlässigen [45] in unseren Experimenten nicht bestätigt werden kann. Vielmehr lösen IPS-Patienten im Sinne einer „*posture first*“ Strategie ihre *Dual Tasking* Aufgaben sehr sinnvoll, indem sie, bei bestehenden subtilen (IPS_{mild}) und offensichtlichen (IPS_{moderat}) Gehdefiziten, ihren Fokus auf stabile Gang-Parameter (und damit auf Stabilität während des Gehens) richten.

In dieser Arbeit wurden darüberhinaus auch **Korrelationen** zwischen Gang- und *non-walking* Parametern mit **klinischen „Gold-Standards“** für motorische (UPDRS III), kognitive (ein Screening-Test, MOCA; ein spezifischer Exekutivfunktionstest, Delta TMT) und behaviorale (Depressionstest, BDI), sowie mit demographischen Werten (Beginn der Erkrankung, Krankheitsdauer) durchgeführt. Dabei fielen folgende Aspekte auf:

Wie zu erwarten, korrelierten *Single Tasking* Gang-Parameter relativ gut mit der Krankheitsdauer und dem UPDRS III. Wenig überraschend zeigte sich beim *Single Tasking* auch eine recht hohe Korrelation der Gehgeschwindigkeit und der Schrittzahl mit dem BDI, da Depressive weniger schnell gehen und weniger Schritte machen [64]. *Dual Tasking* führte hier zu keinen relevanten neuen Erkenntnissen.

Die Geschwindigkeit des Kreuze Setzens unter *Single Task* Bedingungen korrelierte wie erwartet mit dem UPDRS III, aber, etwas überraschend, noch stärker mit den kognitiven klinischen Tests. Im Prinzip drehte sich die Stärke der Korrelation unter *Dual Tasking* Bedingungen um, worunter nun die stärkste Korrelation überhaupt zwischen Geschwindigkeit des Kreuze Setzens und dem UPDRS III beobachtet wurde, und die Korrelation zu den kognitiven Parametern praktisch keine Rolle mehr spielte. Kreuze Setzen scheint also unter *Single*

Task Bedingungen durchaus kognitive Fähigkeiten zu beanspruchen, was aber unter *Dual Task* Bedingungen in den Hintergrund rückt, und dann ein „Spiegel“ der motorischen Fähigkeiten/Einschränkungen der IPS-Patienten wird. Anders ausgedrückt: Unter Belastung (*Dual Tasking*) erscheint (die Reduktion der Geschwindigkeit von) Kreuze Setzen ein vielversprechender Parameter für die motorischen Einschränkungen von IPS-Patienten zu sein. Dies sollte in zukünftigen Studien näher untersucht werden, da der Parameter gegenüber dem UPDRS III den Vorteil hat, dass er weitgehend unabhängig vom Untersucher, und sehr wahrscheinlich alltagsrelevanter als der UPDRS III ist. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass die *Dual Task* Kosten von Kreuze setzen relativ stark mit dem UPDRS III und dem Delta TMT korrelierten, aber nicht mit den anderen klinischen und demographischen Variablen. *Dual Task* Kosten der Geschwindigkeit von Kreuze setzen könnte also auch ein interessanter Verlaufsparemeter für „kombinierte“ motorische und relativ spezifische kognitive Defizite beim IPS darstellen. Diese Aspekte sollten in hypothesengetriebenen zukünftigen Studien, am besten Longitudinalstudien, überprüft werden.

Die in dieser Arbeit untersuchten *Single* und *Dual Task* Parameter korrelierten praktisch nicht mit den demographischen Parametern „Krankheitsbeginn“ und „Krankheitsdauer“. Diese Beobachtung scheint insbesondere in Bezug zum Parameter „Krankheitsdauer“ überraschend, kann aber damit erklärt werden, dass in der MODEP-Studie keine schwer betroffenen IPS-Patienten eingeschlossen wurden, und insbesondere relevante Einschränkungen von Gang erst in späteren Parkinsonstadien auftreten [55].

5. Zusammenfassung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine chronische progrediente Erkrankung, dessen Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter steigt [1, 2] und dass daher in unserer älter werdenden Gesellschaft eine zunehmende Bedeutung bekommt. Gesundheitspolitisch spielt dabei die Morbidität aufgrund von Stürzen im Rahmen der Gangbildveränderungen eine zentrale Rolle. Nach der aktuellen Studienlage treten Gangunsicherheiten vermehrt auf, wenn IPS-Patienten beim Gehen noch eine zweite Aufgabe gleichzeitig machen, im Alltag z. B. gehen und gleichzeitig telefonieren [65]. Die genauere Untersuchung des Gangbildes beim IPS, insbesondere unter den im Alltag ständig vorkommenden *Dual Task* Bedingungen sind daher wichtig, um in Zukunft eine bessere Einordnung der Sturzursachen treffen, und gegebenenfalls Vermeidungsstrategien entwickeln zu können.

Zu diesem Zweck wurden für diese Arbeit die Daten von insgesamt 48 Probanden, aufgeteilt in drei Gruppen - zwei Patientenkollektive mit unterschiedlicher Krankheitsdauer, eine Kontrollgruppe - zu jeweils 16 Probanden untersucht und ausgewertet. Dabei wurden mit Hilfe eines tragbaren Sensors die Hauptkomponenten des Gehens, sowie die unter *Dual Task* Bedingungen auftretenden Gangbildveränderungen untersucht. Basierend auf bereits durchgeführten Studien [34, 35] wurden für diese Arbeit Situationen untersucht, bei denen ein signifikant schlechteres Abschneiden der IPS-Patienten zu erwarten war.

Ausgehend von den oben formulierten Fragestellungen haben unsere Untersuchungen gezeigt, dass Gangbildveränderungen unter **Single Task Bedingungen** bei IPS nachgewiesen werden können. Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigten die IPS-Patienten passend zu den im Krankheitsverlauf zu erwartenden fortschreitenden motorischen Beeinträchtigungen eine langsamere Gehgeschwindigkeit, sowie eine längere Standphase beider Beine.

Bei den **Dual Task Untersuchungen** scheint der *non-walking Task* mit motorischer Komponente (Kreuze Setzen) gegenüber einem parallel durchgeführten rein kognitiven Test (Subtrahieren in 7er Schritten) die sensitivere Methode zu sein, um Leistungsverluste bei den IPS-Patienten zu erfassen. Die Kreuzgeschwindigkeit war signifikant unterschiedlich zwischen IPS und Kontrollen, nicht jedoch die Subtraktionsgeschwindigkeit. Daraus lässt sich die Hypothese aufstellen, dass bei IPS-Patienten unter *Dual Task* Bedingungen ein „Flaschenhals“ Phänomen besteht und es bei gleichzeitig ausgeführten Aufgaben (also zwei motorischen, wie gehen und Kreuze Setzen) dann zu Schwierigkeiten kommt, wenn ähnliche zentrale Regionen beansprucht werden. Des Weiteren konnten wir beobachten, dass sich die IPS_{mild}-Gruppe der IPS_{moderat}-Gruppe bei den Gang-Parametern unter *Dual Tasking* Bedingungen annähern, das Gangbild sich also „verschlechtert“. Daraus ergibt sich die Annahme, dass bei der IPS_{mild}-Gruppe subtile Gangveränderungen bestehen, die erst unter Belastung (*Dual Tasking*) sichtbar werden. Ein signifikanter Unterschied der IPS_{mild}-Gruppe zu den Kontrollen ließ sich jedoch nicht nachweisen, so dass diese Hypothese in größeren Gruppen überprüft werden muss.

Bei der Berechnung der **Dual Task Kosten** zeigten sich bei den Gang-Parametern, entgegen unserer ursprünglichen Annahme, weder beim gleichzeitigen Kreuze setzen noch beim gleichzeitigen Subtrahieren signifikante Unterschiede zwischen IPS und Kontrollen. Beim *non-walking Task* zeigte sich hinsichtlich der *Dual Task* Kosten eine signifikant langsamere Kreuzgeschwindigkeit der IPS_{moderat}-Gruppe gegenüber den Kontrollen. Die Abstriche beim *Dual Tasking* werden also bei der Ausführung des *non-walking Tasks* gemacht. Dies widerspricht der von Bloem [45] beschriebenen „*posture second*“ Strategie und bedeutet, dass IPS-Patienten im Sinne einer „***posture first***“ Strategie sinnvollerweise der Stabilisierung des Gangbildes den Vorzug geben.

Bei der **Korrelation ausgewählter Gang-Parameter mit klinischen Tests** zeigte sich unter *Dual Task* Bedingungen die stärkste Korrelation zwischen

Geschwindigkeit des Kreuze Setzens und dem UPDRS III. Somit scheint das Kreuze Setzen insbesondere unter Belastung (*Dual Tasking*) ein sensitiver Parameter für die motorischen Defizite bei IPS-Patienten zu sein.

Zudem zeigte sich eine starke Korrelation der *Dual Task* Kosten für Kreuze Setzen mit dem UPDRS III- und Delta TMT-Wert, somit könnten die *Dual Task* Kosten der Kreuzgeschwindigkeit ein Verlaufsparemeter für kombinierte motorische und relative spezifische kognitive (Exekutivfunktions-assoziierte) Defizite beim IPS darstellen. Diese Aspekte sollten in zukünftigen hypothesengetriebenen Studien, am besten Longitudinalstudien, überprüft werden.

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der Probanden und Kohorten.....	15
Tabelle 2: Für diese Arbeit relevante und berücksichtigte Gang-Parameter	24
Tabelle 3: Vergleich von Kontrollen und IPS-Patienten hinsichtlich demographischer und klinischer Parameter bei Ausgangsuntersuchung.....	26
Tabelle 4: Vergleich von Kontrollen und IPS-Patienten hinsichtlich <i>Single Tasking</i> Parameter im Rahmen der Ganganalyse (alles „so schnell wie möglich“).....	27
Tabelle 5: Vergleich von Gang- und <i>non-walking</i> Parametern zwischen Kontrollen und IPS-Patienten bei <i>Dual Tasking</i> (Gehen und Kreuze setzen, alles „so schnell wie möglich“).....	29
Tabelle 6: Vergleich von Gang- und <i>non-walking</i> Parametern zwischen Kontrollen und IPS-Patienten bei <i>Dual Tasking</i> (Gehen und Subtrahieren, alles „so schnell wie möglich“)	30
Tabelle 7: Vergleich von <i>Dual Task</i> Kosten von Gang- und <i>non-walking</i> Parametern zwischen Kontrollen und IPS-Patienten beim Gehen und Kreuze setzen (alles „so schnell wie möglich“)	31
Tabelle 8: Vergleich von <i>Dual Task</i> Kosten von Gang- und <i>non-walking</i> Parametern zwischen Kontrollen und IPS-Patienten beim Gehen und Subtrahieren (alles „so schnell wie möglich“)	32
Tabelle 9: Korrelation zwischen unterschiedlichen Parametern zwischen den Gruppen in den bisherigen Berechnungen, und demographischen / klinischen Parametern.....	34

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3: Korrekte Position des Sensors.....22

Abbildung 2: Beispiel einer graphischen Auswertung eines Datensatzes 23

8. Literaturverzeichnis

1. de Rijk, M.C., et al., *Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study*. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1997. **62**(1): p. 10-5.
2. de Lau, L.M., et al., *Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study*. Neurology, 2004. **63**(7): p. 1240-4.
3. Postuma, R.B. and J. Montplaisir, *Predicting Parkinson's disease - why, when, and how?* Parkinsonism & related disorders, 2009. **15 Suppl 3**: p. S105-9.
4. Agid, Y., *Parkinson's disease: pathophysiology*. Lancet, 1991. **337**(8753): p. 1321-4.
5. Leentjens, A.F., et al., *Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study*. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 2003. **18**(4): p. 414-8.
6. Berendse, H.W. and M.M. Ponsen, *Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory trac(t)*. Journal of neural transmission. Supplementum, 2006(70): p. 321-5.
7. Postuma, R.B., et al., *Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder*. Neurology, 2009. **72**(15): p. 1296-300.
8. Berardelli, A., et al., *Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease*. Brain : a journal of neurology, 2001. **124**(Pt 11): p. 2131-46.
9. Abdo, W.F., et al., *The clinical approach to movement disorders*. Nature reviews. Neurology, 2010. **6**(1): p. 29-37.
10. Hong, M., J.S. Perlmutter, and G.M. Earhart, *Enhancement of rigidity in Parkinson's disease with activation*. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 2007. **22**(8): p. 1164-8.
11. Mazzoni, P., B. Shabbott, and J.C. Cortes, *Motor control abnormalities in Parkinson's disease*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2012. **2**(6): p. a009282.
12. Sethi, K.D., *Clinical aspects of Parkinson disease*. Current opinion in neurology, 2002. **15**(4): p. 457-60.

13. Horak, F.B., *Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls?* Age and ageing, 2006. **35 Suppl 2**: p. ii7-ii11.
14. Woollacott, M. and A. Shumway-Cook, *Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research.* Gait & posture, 2002. **16**(1): p. 1-14.
15. Goetz, C.G., et al., *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan.* Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 2007. **22**(1): p. 41-7.
16. Levey, A., et al., *Mild cognitive impairment: an opportunity to identify patients at high risk for progression to Alzheimer's disease.* Clinical therapeutics, 2006. **28**(7): p. 991-1001.
17. Petersen, R.C., et al., *Current concepts in mild cognitive impairment.* Archives of neurology, 2001. **58**(12): p. 1985-92.
18. Petersen, R.C., et al., *Mild cognitive impairment: ten years later.* Archives of neurology, 2009. **66**(12): p. 1447-55.
19. Winblad, B., et al., *Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment.* Journal of internal medicine, 2004. **256**(3): p. 240-6.
20. Lomholt, R.K. and K.S. Jurgensen, *[The mini-mental state examination in screening of cognitive dysfunction and dementia].* Ugeskrift for laeger, 1998. **160**(50): p. 7251-4.
21. Lancu, I. and A. Olmer, *[The minimal state examination--an up-to-date review].* Harefuah, 2006. **145**(9): p. 687-90, 701.
22. Nasreddine, Z.S., et al., *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment.* Journal of the American Geriatrics Society, 2005. **53**(4): p. 695-9.
23. Hoops, S., et al., *Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease.* Neurology, 2009. **73**(21): p. 1738-45.
24. Kalbe, E., et al., *Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument.* Parkinsonism & related disorders, 2008. **14**(2): p. 93-101.
25. Svenningsson, P., et al., *Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment.* Lancet neurology, 2012. **11**(8): p. 697-707.

26. Aarsland, D., et al., *Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis*. *Neurology*, 2010. **75**(12): p. 1062-9.
27. Kudlicka, A., L. Clare, and J.V. Hindle, *Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis*. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2011. **26**(13): p. 2305-15.
28. Lyons, K.E. and R. Pahwa, *The impact and management of nonmotor symptoms of Parkinson's disease*. *The American journal of managed care*, 2011. **17 Suppl 12**: p. S308-14.
29. Litvan, I., et al., *Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines*. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2012. **27**(3): p. 349-56.
30. de Lau, L.M., et al., *Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study*. *Archives of neurology*, 2005. **62**(8): p. 1265-9.
31. Maetzler, W., I. Liepelt, and D. Berg, *Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers*. *Lancet neurology*, 2009. **8**(12): p. 1158-71.
32. Goldman, J.G. and I. Litvan, *Mild cognitive impairment in Parkinson's disease*. *Minerva medica*, 2011. **102**(6): p. 441-59.
33. Kelly, V.E., A.J. Eusterbrock, and A. Shumway-Cook, *A review of dual-task walking deficits in people with Parkinson's disease: motor and cognitive contributions, mechanisms, and clinical implications*. *Parkinson's disease*, 2012. **2012**: p. 918719.
34. Yogev-Seligmann, G., J.M. Hausdorff, and N. Giladi, *The role of executive function and attention in gait*. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2008. **23**(3): p. 329-42; quiz 472.
35. Bock, O., *Dual-task costs while walking increase in old age for some, but not for other tasks: an experimental study of healthy young and elderly persons*. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 2008. **5**: p. 27.
36. Lajoie, Y. and S.P. Gallagher, *Predicting falls within the elderly community: comparison of postural sway, reaction time, the Berg balance scale and the Activities-specific Balance Confidence (ABC) scale for comparing fallers and non-fallers*. *Archives of gerontology and geriatrics*, 2004. **38**(1): p. 11-26.

37. Galna, B., et al., *Progression of gait dysfunction in incident Parkinson's disease: Impact of medication and phenotype*. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 2014.
38. Mirek, E., M. Rudzinska, and A. Szczudlik, *The assessment of gait disorders in patients with Parkinson's disease using the three-dimensional motion analysis system Vicon*. Neurologia i neurochirurgia polska, 2007. **41**(2): p. 128-33.
39. Galna, B., et al., *Visual sampling during walking in people with Parkinson's disease and the influence of environment and dual-task*. Brain research, 2012. **1473**: p. 35-43.
40. Bilney, B., M. Morris, and K. Webster, *Concurrent related validity of the GAITRite walkway system for quantification of the spatial and temporal parameters of gait*. Gait & posture, 2003. **17**(1): p. 68-74.
41. Beauchet, O., et al., *Concurrent validity of SMTEC footswitches system for the measurement of temporal gait parameters*. Gait & posture, 2008. **27**(1): p. 156-9.
42. Henriksen, M., et al., *Test-retest reliability of trunk accelerometric gait analysis*. Gait & posture, 2004. **19**(3): p. 288-97.
43. Maffiuletti, N.A., et al., *Concurrent validity and intrasession reliability of the IDEEA accelerometry system for the quantification of spatiotemporal gait parameters*. Gait & posture, 2008. **27**(1): p. 160-3.
44. Hasmann, S.E., et al., *Instrumented functional reach test differentiates individuals at high risk for Parkinson's disease from controls*. Frontiers in aging neuroscience, 2014. **6**: p. 286.
45. Bloem, B.R., et al., *The "posture second" strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease*. Journal of the neurological sciences, 2006. **248**(1-2): p. 196-204.
46. Hughes, A.J., et al., *A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease*. Archives of neurology, 1993. **50**(2): p. 140-8.
47. Schupbach, W.M., et al., *Segmental progression of early untreated Parkinson's disease: a novel approach to clinical rating*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 2010. **81**(1): p. 20-5.
48. Haaxma, C.A., et al., *Comparison of a timed motor test battery to the Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III in Parkinson's disease*. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 2008. **23**(12): p. 1707-17.
49. Skodda, S., H. Rinsche, and U. Schlegel, *Progression of dysprosody in Parkinson's disease over time--a longitudinal study*. Movement disorders

- : official journal of the Movement Disorder Society, 2009. **24**(5): p. 716-22.
50. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, "*Mini-mental state*". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 1975. **12**(3): p. 189-98.
 51. Friedrich, C., et al., *Baroreflex sensitivity and power spectral analysis during autonomic testing in different extrapyramidal syndromes*. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2010. **25**(3): p. 315-24.
 52. Diederich, N.J., et al., *Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson disease*. *Archives of neurology*, 2002. **59**(8): p. 1249-52.
 53. De Nunzio, A.M., A. Nardone, and M. Schieppati, *The control of equilibrium in Parkinson's disease patients: delayed adaptation of balancing strategy to shifts in sensory set during a dynamic task*. *Brain research bulletin*, 2007. **74**(4): p. 258-70.
 54. Yogev-Seligmann, G., et al., *Effects of explicit prioritization on dual task walking in patients with Parkinson's disease*. *Gait & posture*, 2012. **35**(4): p. 641-6.
 55. Hass, C.J., et al., *Quantitative normative gait data in a large cohort of ambulatory persons with Parkinson's disease*. *PloS one*, 2012. **7**(8): p. e42337.
 56. Maetzler, W. and J.M. Hausdorff, *Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease*. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2012. **27**(5): p. 627-33.
 57. Maetzler, W., et al., *Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease*. *PloS one*, 2012. **7**(3): p. e32240.
 58. Rudzinska, M., et al., *The incidence and risk factors of falls in Parkinson disease: prospective study*. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 2013. **47**(5): p. 431-7.
 59. Hughes, A.J., et al., *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases*. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1992. **55**(3): p. 181-4.
 60. Vingerhoets, F.J., et al., *Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion?* *Annals of neurology*, 1997. **41**(1): p. 58-64.
 61. Griffin, H.J., et al., *The effect of real and virtual visual cues on walking in Parkinson's disease*. *Journal of neurology*, 2011. **258**(6): p. 991-1000.

62. del Olmo, M.F. and J. Cudeiro, *Temporal variability of gait in Parkinson disease: effects of a rehabilitation programme based on rhythmic sound cues*. Parkinsonism & related disorders, 2005. **11**(1): p. 25-33.
63. Willems, A.M., et al., *Turning in Parkinson's disease patients and controls: the effect of auditory cues*. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 2007. **22**(13): p. 1871-8.
64. Brandler, T.C., et al., *Depressive symptoms and gait dysfunction in the elderly*. The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 2012. **20**(5): p. 425-32.
65. Vance, R.C., et al., *Dual Tasking With the Timed "Up & Go" Test Improves Detection of Risk of Falls in People With Parkinson Disease*. Physical therapy, 2014.

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau Prof. Dr. Daniela Berg (Oberärztin, Abteilung Neurodegeneration, Universitätsklinikum Tübingen) und Herrn Prof. Dr. Walter Maetzler (Leitender Oberarzt, Abteilung Neurodegeneration, Universitätsklinikum Tübingen)

Die Untersuchungen zur Erhebung der Daten für die axiale Motorik (wie in Kapitel 2.3.1 beschrieben), das zentrale Thema dieser Arbeit, wurden von mir durchgeführt, teilweise mit Unterstützung durch eine Studienassistentin (Tanja Heger)

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch Prof. Dr. Walter Mätzler.

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

Freiburg, den 24.06.2015

10. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei den Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit sehr unterstützt haben:

Mein größter Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Professor Dr. Walter Maetzler für die hervorragende Betreuung! Seine engagierte, freundliche Art und seine geduldige Motivation haben maßgeblich dazu beigetragen, dass diese Arbeit zustande kam.

Ich möchte mich bei der gesamten Arbeitsgruppe, insbesondere bei Tanja Heger für die freundschaftliche und sehr harmonische Zusammenarbeit bedanken.

Vielen Dank an Markus Hobert für, der immer ein offenes Ohr für alle Fragen hatte, sowie Corina Maetzler für die Einführung im EDV-Bereich.

Besonders danke ich auch meinen Eltern Michael Mächtel und Christine Allersmeier-Mächtel, meinen Geschwistern Rabea und Noemi Mächtel, sowie meinem Freund Michael Zinner für die generelle Unterstützung und das entgegengebrachte Vertrauen.