

**Quantitative Tests des statischen Gleichgewichts in der
Prodromalphase des Parkinson-Syndroms**

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

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

**vorgelegt von
Hasmann, Sandra Elisabeth**

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Maetzler
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hautzinger
3. Berichterstatter: Professor Dr. M. Morgalla
4. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Klucken

:

Meinen Freunden gewidmet.

*„Wenn ich in den Sprachen der Menschen und Engel redete, /
hätte aber die Liebe nicht, /
wäre ich ein dröhnendes Erz oder eine lärmende Pauke.
Und wenn ich prophetisch reden könnte /
und alle Geheimnisse wüsste /
und alle Erkenntnis hätte; /
wenn ich alle Glaubenskraft besäße /
und Berge damit versetzen könnte, /
hätte aber die Liebe nicht, /
wäre ich nichts.“ (Korinther, 1,13)*

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS).....	10
1.1.1. Definition, Pathophysiologie und Klinik	10
1.1.2. Risiko- und Prodromalmarker für IPS	13
1.1.2.1. Risikomarker	13
1.1.2.2. Prodromalmarker	14
1.1.2.3. Prodromale motorische Veränderungen und ihre Erfassung	16
1.1.2.4. Intraindividuell erhöhtes Risiko durch Vorliegen von mehreren Risiko- und Prodromalmarkern	18
1.1.3. Früherkennung als Chance	19
1.2. Quantitative Bewegungsmessung	19
1.2.1. Inertiale tragbare Sensorsysteme.....	19
1.2.2. Anwendungsbereiche quantitativer Bewegungsmessung	20
1.3. Messung des Gleichgewichts.....	21
1.3.1. Sway.....	25
1.3.1.1. Testmöglichkeiten und Sway Parameter	25
1.3.1.2. Bisherige Arbeiten	27
1.3.2. Grenzen der Stabilität.....	28
1.3.2.1. Messung der selbstwahrgenommenen Grenzen der Stabilität: der Test der Funktionellen Reichweite	29
1.2.2.3. Bisherige Arbeiten zum Einsatz der FR bei IPS-Patienten	30
1.4. Fragestellung	31

1.4.1.	Statisches Gleichgewicht an der selbstgewählten Mitte: Sway in einer grossen Kohorte mit und ohne Prodromalmarker für IPS, IPS-Patienten sowie in IPS-Konvertierern	31
1.4.2.	Statisches Gleichgewicht an der selbstgewählten Grenze der Stabilität: der instrumentierte Test der Funktionellen Reichweite zur Unterscheidung von Kontrollen, Personen mit Prodromalmarker für IPS, und IPS-Patienten	32
2.	Material und Methoden	33
2.1.	Die TREND-Studie im Überblick	33
2.1.1.	Studiendesign und Rekrutierung	33
2.1.2.	Stichprobe	33
2.1.2.1.	Gruppeneinteilung	34
2.1.2.1.1.	Einteilung nach Anzahl an Prodromalmarkern	34
2.1.2.1.2.	Konvertierer	35
2.1.2.1.3.	IPS-Patienten	35
2.1.2.2.	Untersuchte Studienpopulation	36
2.1.3.	Durchführung der Studie	37
2.1.4.	Quantitative Bewegungsmessung	37
2.1.5.	Statistik	41
2.2.	Die PMPP Studie im Überblick	41
2.2.1.	Studiendesign und Rekrutierung	41
2.2.2.	Stichprobe und Gruppeneinteilung	42
2.2.2.1.	Parkinson Patienten	42
2.2.2.2.	Hochrisikopersonen für Parkinson	42
2.2.2.3.	Kontrollen	43
2.2.3.	Durchführung der Studie	43

2.2.4.	Quantitative Bewegungsmessung	43
2.2.5.	Statistik	46
3.	Ergebnisse	47
3.1.	Statisches Gleichgewicht an der selbstgewählten Mitte: Sway in einer grossen Kohorte mit und ohne Prodromalmarker für IPS, IPS-Patienten sowie IPS-Konvertierern	47
3.1.1.	Demographische und klinische Parameter	47
3.1.2.	Vergleich der Sway Parameter zwischen den Gruppen mit 0, 1, 2, 3 Prodromalmarkern und IPS Patienten	49
3.1.3.	Sway Parameter der 7 Konvertierer	53
3.1.3.1.	Assoziation mit Risiko- und Prodromalmarkern	53
3.1.3.2.	Sway Pattern vor der klinischen Diagnose IPS	54
3.2.	Statisches Gleichgewicht an der selbstgewählten Grenze der Stabilität: der instrumentierte Test der Funktionellen Reichweite zur Unterscheidung von Kontrollen, Personen mit Prodromalmarker für IPS, und IPS-Patienten.....	58
3.2.1.	Demographische und Klinische Parameter	58
3.2.2.	Unterschiede zwischen IPS Patienten und Kontrollen.....	59
3.2.3.	Unterscheidung zwischen Hochrisikopersonen für IPS und gesunden Kontrollen – ein modellbasierter Ansatz.....	61
4.	Diskussion.....	64
4.1.	Statisches Gleichgewichts an der selbstgewählten Mitte: Sway in einer grossen Kohorte mit und ohne Prodromalmarker für IPS, IPS-Patienten sowie IPS-Konvertierern .	65
4.1.1.	Vergleich der Sway Parameter zwischen den Gruppen mit 0, 1, 2, 3 Prodromalmarkern und IPS Patienten	65
4.1.2.	Sway Parameter der 7 Konvertierer.....	68
4.1.3.	Grenzen und Einschränkungen	69

4.2.	Statisches Gleichgewicht an der selbstgewählten Grenze der Stabilität: der instrumentierte Test der Funktionellen Reichweite zur Unterscheidung von Kontrollen, Personen mit Prodromalmarker für IPS, und IPS-Patienten.....	71
4.2.1.	Unterschiede zwischen IPS Patienten und Kontrollen.....	71
4.2.2.	Unterscheidung zwischen Hochrisikopersonen für IPS und gesunden Kontrollen..	73
4.2.3.	Grenzen und Einschränkungen.....	75
4.3.	Ausblick und eigene Stellungnahme	78
5.	Zusammenfassung	81
6.	Literaturverzeichnis.....	84
7.	Erklärung zum Eigenanteil	104
8.	Veröffentlichungen	106
8.1.	Veröffentlichungen in Peer-Reviewed Journals.....	106
8.2.	Eigene Kongressbeiträge	106
	Danksagung.....	109

Abkürzungsverzeichnis

AP	anterior-posterior
bzw.	beziehungsweise
d.h.	das heißt
FR	Funktionelle Reichweite
iFR	instrumentierter Test der Funktionellen Reichweite
ggf.	gegebenenfalls
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
ICD-10	International Classification of Diseases 10th Edition
IPS	Idiopathisches Parkinson Syndrom
ML	mediolateral
MMSE	Mini-Mental State Examination
MODEP	Modeling Epidemiological Data to study disease progression
PARS	Verlaufsuntersuchung des Vulnerabilitätsfaktors Hyperechogene Substantia nigra bezüglich der Entwicklung eines Morbus Parkinson
PDD	Parkinson´s Disease Dementia
PMPP	Progression Markers in the Premotor Phase
PRIPS	Prospective validation of risk markers for Parkinson´s disease
RBD	REM Sleep Behaviour Disorder / REM- Schlafverhaltensstörung
REM	Rapid Eye Movement
SN +	Hyperechogenität der Substantia Nigra

TCS	Transcranial Ultrasound
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration
SALOME	Sekundärprävention affektiver Störungen bei Älteren mittels normobarer Oxygenierung oder moderatem Ausdauertraining
u.a.	unter anderem
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

1. Einleitung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) stellt mit einer Prävalenz von einem Prozent, bei den über 60jährigen nach der Alzheimer Demenz, die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung dar ^{1,2}. In Deutschland sind über 250.000 Personen betroffen ³. Zwar hat sich die Lebenserwartung beim IPS dem der Allgemeinbevölkerung angenähert ⁴, ist im Vergleich jedoch weiterhin reduziert ^{5,6}. Des Weiteren geht die Erkrankung mit einem Verlust an Lebensqualität ^{7,8} einher.

Zur Behandlung des IPS kommen heutzutage mannigfaltige medikamentöse ⁹, manuelle, physio-, ergo- und logotherapeutische Konzepte ¹⁰⁻¹⁴, als auch chirurgische Eingriffe wie die Tiefe Hirnstimulation ^{15,16} zum Einsatz. Insbesondere die medikamentöse Gabe von L-Dopa hat die Therapiemöglichkeiten sowie die Lebensqualität mit IPS entscheidend verbessert und stellt nach wie vor die am häufigsten eingesetzte Therapieoption dar ^{17,18}.

Eine kausale Therapie des IPS ist trotz eines verbesserten und immer tieferen Verständnisses der zu Grunde liegenden Pathophysiologie (vgl. 1.1.1.) bislang nicht möglich. Als James Parkinson 1817 in seinem *Essay on the Shaking Palsy* ¹⁹ die "Schüttellähmung" als eigenes Krankheitsentität beschrieb, traf er zum Abschluss seiner Abhandlungen folgende Aussagen als Ausblick und Ziel zukünftiger Forschung:

„There appears to be sufficient reason for hoping that some remedial process may be long be discovered, by which at least, the progress of the disease may be stopped. (...) If we were disposed to divide the disease into stages might be said to comprise the first stage. In this period it is very probable, that remedial means might be employed with success: and even, if unfortunately deferred to a later period, they might then arrest the further progress of the disease, although the removing of the effects already produced, might be hardly to be expected.“

(James Parkinson, Essay on the Shaking Palsy, Seite 53f)

Seit diesen Aussagen sind nun bald 200 Jahre vergangen. Zwar ist die Pathophysiologie der Erkrankung weitaus besser verstanden, jedoch sind weder die Entwicklung noch der Progress des IPS bislang aufhaltbar^{4,18}. Denn selbst heute ist das IPS eine klinische Diagnose^{20,21}. Die Symptome entwickeln sich, wenn zwischen 50 und 80% der dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra untergegangen sind^{2,22,23}. Um verbesserte Therapien – wie neuroprotektive Medikamente - zum Einsatz bringen zu können, um das IPS aufzuhalten oder gar zu heilen, ist somit eine Früherkennung der Erkrankung notwendig. Erklärtes Ziel ist hierbei, diejenigen Personen, die sich in der präklinischen Phase befinden und/ oder ein erhöhtes Risiko aufweisen ein IPS zu entwickeln, rechtzeitig zu erkennen. Damit können sie entsprechenden Präventions- bzw. Therapieinterventionen zugeführt werden^{24–27}.

Eine Möglichkeit stellt hierbei die Untersuchung motorischer Frühzeichen dar, welche z.T. bereits Jahre vor Diagnosestellung vorliegen können^{26,28–34}.

In der folgenden Arbeit wird untersucht, inwiefern quantitative Tests des statischen Gleichgewichts das Potential besitzen, Hochrisikopersonen für ein IPS (HRP) von gesunden Kontrollen zu unterscheiden. Hierfür soll zunächst auf das IPS sowie die Möglichkeiten zur quantitativen Erfassung motorischer Frühzeichen eingegangen werden. Ausgehend von der aktuellen Studienlage wird auf die Erfassung des statischen Gleichgewichts insbesondere im Rahmen besonders fordernder Aufgaben an das Gleichgewichtssystem, u.a. an den Grenzen der Stabilität, eingegangen. Nach Entwicklung der Hypothesen werden die Methodik der 2 durchgeführten Studien und Studienpopulationen beschrieben. Es folgt die Darstellung der Ergebnisse. Abschließend werden dieselben in Bezug auf den aktuellen Forschungsstand analysiert, eingeschätzt und zusammengefasst.

1.1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)

1.1.1. Definition, Pathophysiologie und Klinik

Das IPS gehört in den Formenkreis der neurodegenerativen Erkrankungen, welche insbesondere das Basalganglien - System betrifft^{2,3,20}.

Die motorischen Symptome sind wahrscheinlich vorrangig auf den Untergang dopaminergener Neuronen in der Substantia nigra zurückzuführen^{1,35}. Sind 50 bis 80 Prozent der Nervenzellen untergegangen^{22,36,37}, manifestiert sich das klinische Bild der Erkrankung mit den Kardinalsymptomen: Bradykinese, Rigor, Tremor sowie posturaler Instabilität^{21,38}.

- *Bradykinese*: beschreibt die zunehmende Bewegungsarmut^{39,40}. Oft tritt zunächst das einseitig verminderte Mitschwingen eines Armes auf^{41,42}. Im Verlauf der Erkrankung werden die Bewegungen langsamer, kleiner und insbesondere Transfers schwieriger⁴³. Auch Sprache, Mimik und Schrift sind häufig mitbetroffen⁴⁴.
- *Rigor*: beschreibt die Versteifung der Muskulatur^{20,45}, welche meist im Nacken- und Schulterbereich beginnt. Die Steifheit der Muskulatur kann verschieden stark an den Körperregionen ausgeprägt sein. In der klinischen Untersuchung findet sich häufig das sogenannte Zahnradphänomen. Wird der flektierte Arm des Patienten durch den Untersucher gestreckt, gibt die Muskulatur wie ein Zahnrad in kleinen Abschnitten nach^{20,24}.
- *Tremor*: tritt zunächst meist einseitig mit einer Frequenz von 4-6 Hz auf. Er entsteht durch wechselnde Kontraktion der Antagonisten und Agonisten⁴⁶. Der „typische“ Parkinson Tremor ist ein Ruhetremor, welcher meist durch Stress, Anstrengung sowie äußere Einflüsse verstärkt wird⁴⁷. Bei circa 25% der IPS Patienten findet sich kein Tremor. Diese Subgruppe wird als akinetisch-rigider Typ bezeichnet^{42,43,48,49}.
- *Posturale Instabilität*: ist die mangelnde Stabilität bei aufrechter Körperhaltung⁵⁰, welche aus einer Störung posturaler Stellreflexe bzw. dem partiellen Ausfall der visuellen, sensomotorischen sowie vestibulären Gleichgewichtskomponenten resultiert^{31,51}. Die posturale Stabilität hingegen bezeichnet die kontinuierliche und unwillkürliche Aufrechterhaltung des Gleichgewichts mittels posturaler Stellreflexe. Die posturale Stabilität ermöglicht uns somit letztlich „unfallfreies“ Stehen und Gehen. Sie nimmt mit dem Alter ab und ist bei neurodegenerativen Erkrankungen häufig eingeschränkt. Eine Zunahme posturaler Instabilität

ist mit einer Progredienz im Krankheitsverlauf beim IPS vergesellschaftet^{52–58}. Klinisch wird die posturale Stabilität routinemäßig vom Untersucher im Pull-Test überprüft. Dabei zieht er den stehenden Probanden kurz an den Schultern nach hinten und beobachtet die Reaktion. Als gute Reaktion gilt dabei kein oder ein rückwärtsgerichteter Ausgleichschritt^{57,59}. Aktuelle Studien weisen allerdings darauf hin, dass dies ein nicht sehr sensibler Test ist, und Veränderungen posturaler Instabilität häufig bereits vor klinischer Diagnose bestehen dürften, die mit diesem Test meist nicht detektiert werden können^{60–63}. Die (Ursachen der) Veränderungen der posturalen Stabilität bei Älteren und bei IPS-Patienten sind bislang wenig verstanden^{31,60,64}.

Das IPS stellt eine klinische Diagnose dar. Nach den Kriterien der United Kingdom PD Society Brain Bank kann diese beim Vorliegen von Bradykinese und mindestens einem weiteren der obig aufgeführten Symptome gestellt werden. Zur besseren Abgrenzung gegenüber atypischen Symptomen und anderen neurologischen Erkrankungen sollen Ausschlusskriterien, wie z.B. mehrfache Schlaganfälle mit Entwicklung einer Parkinson Symptomatik, Enzephalitiden, Einnahme von Neuroleptika, autonome Beteiligung und supranukleäre Blickparese^{21,65} nicht zutreffen. Die Diagnose unterstützende Kriterien sind einseitiger Beginn, asymmetrisch ausgeprägte Schwere der motorischen Symptome (eine Seite stärker betroffen), Vorliegen von Ruhetremor, Fortschreiten der Erkrankung, gutes Ansprechen auf die Levodopa Medikation sowie Krankheitsverlauf von 10 Jahren und mehr^{21,65,66}.

Dem Auftreten dieser Symptome, durch die Degeneration dopaminergere Neuronen im Mittelhirn, geht eine vermutlich jahrzehntelange prodromale Phase voraus^{22,67,68}. In dieser finden sich bei anamnestischen und retrospektiven Untersuchungen zu vermutende motorische und nicht-motorische Vorboten des IPS^{41,68–71}. Abbildung 1 stellt diesen vermuteten Zusammenhang des Krankheitsverlaufes in Relation zum Zelluntergang dar.

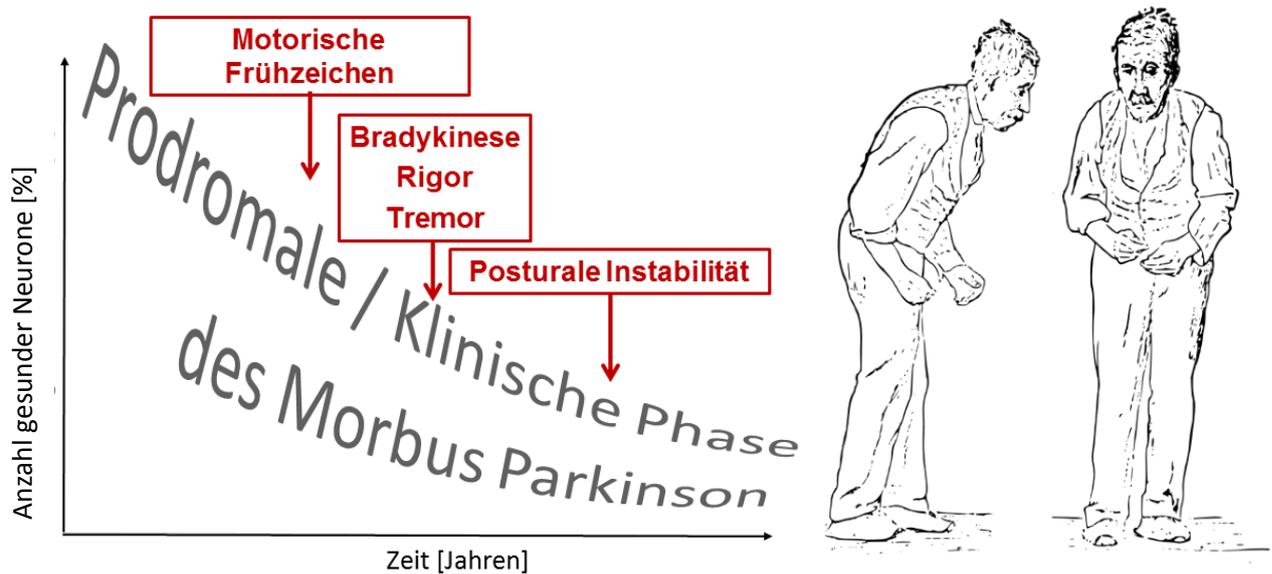


Abbildung 1. a. Darstellung des Verlaufs des IPS mit Unterscheidung in die prodromale und klinische Phase. Die im Verlauf der Erkrankung sich entwickelnden Symptome werden in ihrer zeitlichen Abfolge dargestellt. Die Entwicklung der Symptome geschieht in Abhängigkeit der Anzahl der bereits degenerierten dopaminergen Neuronen, dies wird durch die abnehmende Kurve verdeutlicht. b. Illustration des Phänotyps eines fortgeschrittenen Parkinson Patienten ⁷².

1.1.2. Risiko- und Prodromalmarker für IPS

Im Rahmen der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen wird zwischen 2 unterschiedlichen Typen von „Vorboten“ unterschieden: den Risiko- versus den Prodromalmarkern.

1.1.2.1. Risikomarker

Ein Risikomarker (RM) erhöht die zukünftige Auftretenswahrscheinlichkeit der betreffenden Erkrankung.

Hierzu gehören beim IPS, als Erkrankung des älteren Menschen, zunächst einmal das *höhere Alter* ⁷³⁻⁷⁵.

Betrachtet man die Geschlechterverteilung, zeigt sich eine etwas größere Prävalenz des *männlichen Geschlechts* ^{76,77}.

Des Weiteren erhöht die *positive Familienanamnese* ⁷⁸ das Erkrankungsrisiko. Mehrere Studien haben einen positiven Zusammenhang zwischen der Erkrankung eines Angehörigen und dem Risiko ein IPS zu entwickeln gezeigt.

So haben circa 10% der IPS Patienten einen erst- oder zweitgradigen Verwandten, der auch an IPS erkrankt ist ⁷⁹

Eine *Hyperechogenität (SN+)* der *Substantia Nigra* ^{49,80,81}, welche bei über 90% der IPS Patienten vorliegt ^{34,49,80,82,83} stellt einen weiteren bedeutsamen Risikofaktor für die Entwicklung eines IPS dar ^{34,73}. Dabei wird die Substantia Nigra mittels transkranielem Ultraschall (*transcranial sonography, TCS*) dargestellt. Eine Hyperechogenität (SN+) beschreibt die Abgrenzbarkeit vom übrigen Hirngewebe (vgl. Abbildung 2), sowie eine Volumenzunahme des Bereichs bei planimetrischer Vermessung ^{84–86}. Das Vorliegen einer SN+ kann am ehesten als konstitutionelle Vulnerabilität des nigrostriatalen Systems gewertet werden ⁷³.

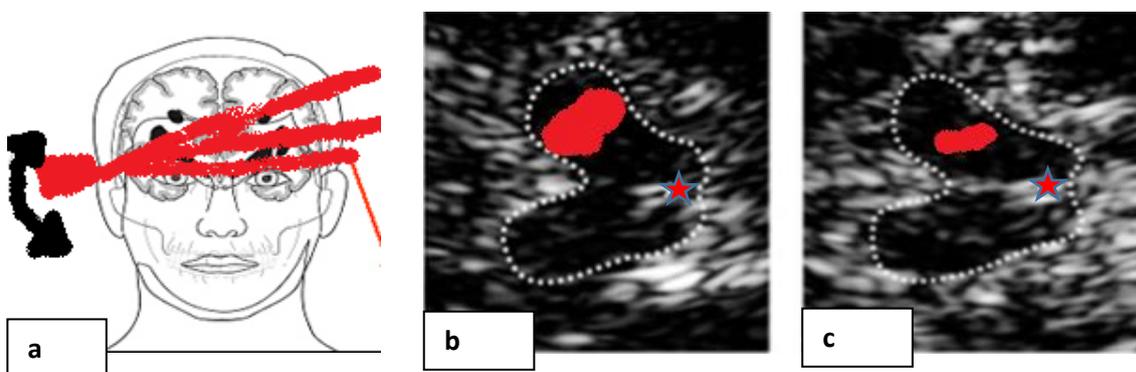


Abbildung 2. a. Darstellung der Durchführung des transkranialen Ultraschalls. b. Darstellung einer normalen Substantia Nigra im transkranialen Ultraschall. Die Fläche ist markiert. c. Darstellung der Substantia Nigra eines IPS Patienten. Es fallen helle „echoreiche“, d.h. hyperechogene, Bereiche in beiden Hirnschenkeln auf (mit Pfeilen markiert). Dies wird als Hyperechogenität (SN+) bezeichnet. Bei der planimetrischen Ausmessung würde sich vermutlich ein Wert größer als 0.22 cm^2 ergeben ⁷³. Der Stern kennzeichnet den Aquädukt im anterioren Bereich der Raphe zwischen den Colliculi superiores. (Bilder adaptiert nach Berg et al., 2010)

1.1.2.2. Prodromalmarker

Ein Prodromalmarker (PM) kennzeichnet den frühen Beginn des neurodegenerativen Prozesses, also das Auftreten von Zeichen oder Symptomen, bevor die klinische Diagnose möglich ist. Ziel ist es, das Auftreten von Prodromalmarkern bei IPS so sicher zu definieren, dass schlussendlich eine frühere Diagnosestellung möglich wird ^{85,87,88}.

Einen bedeutsamen PM stellt die *Rapid Eye Movement (REM) -Schlaf Verhaltensstörung (RBD)* dar ^{71,89,90}. Sie ist nach der *International Classification*

of Sleep Disorders (ICDS) definiert durch den Verlust der Atonie während der REM-Schlafphase^{91,92}. Zusätzlich muss mindestens eines der folgenden Symptome zutreffen: potentiell gefährdendes Schlafverhalten, Schlafunterbrechung, Beeinträchtigung des Schlafs, Aufzeichnung abnormer Körperbewegungen in der Videometrie^{91,92}. Liegt eine RBD vor, so ist die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf der darauffolgenden 12 Jahre an einem IPS zu erkranken bei über 50 Prozent⁹³. Es wird angenommen, dass die RBD eine Synukleinopathie (wie auch das IPS) darstellt^{71,90,93,94}.

Eine *Depression* ist nach ICD-10 durch verminderten Antrieb, gedrückte Stimmung und Interessenlosigkeit definiert (2 von 3 müssen mindestens zutreffen). Des Weiteren müssen 4 Minor- Symptome wie Verlust der Freude, Gewichtsverlust, schlechte Konzentrationsfähigkeit, schnelle Ermüdung, Schlafstörung, wenig Appetit, Gedanken der Wertlosigkeit, wenig Selbstvertrauen zutreffen. Das Vorliegen einer Depression erhöht die Wahrscheinlichkeit etwa 2-4-fach an IPS zu erkranken^{76,95}.

Ein weiterer Prodromalmarker ist die *Hyposmie*. Eine Hyposmie bezeichnet eine Verminderung des Riechvermögens^{96,97}. Riechstörungen, Riechminderungen und -Verluste finden sich insbesondere bei neurodegenerativen Erkrankungen⁹⁸ wie IPS und der Alzheimer-Erkrankung^{76,99–101}. Studien zeigen, dass bei mehr als 90% der IPS-Patienten zum Zeitpunkt Ihrer Diagnose eine Störung des Geruchssinns vorliegt^{102,103}. Eine Minderung des Geruchssinns ist oft bereits Jahre vor Erkrankungsbeginn nachweisbar^{25,33,104} und stellt ein potentiell wichtiges nicht-motorisches (Früh-) Zeichen (*Nonmotor sign*, NMS) im Verlauf bis zur IPS Diagnose dar. Die Verminderung des Geruchssinns bei IPS Patienten, bereits Jahre vor der Diagnosestellung, wird sowohl subjektiv berichtet^{105,106} als auch durch objektive Studien gestützt^{24,76,102}. Dies ist im Einklang mit aktuellen Befunden, welche eine signifikant höhere Frequenz von Hyposmikern sowohl in IPS-, als auch in Hochrisikokohorten für IPS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vergleichbaren Alters berichten^{107,108}.

Obig dargestellte Befunde sind in Abbildung 3 veranschaulicht zusammengefasst.

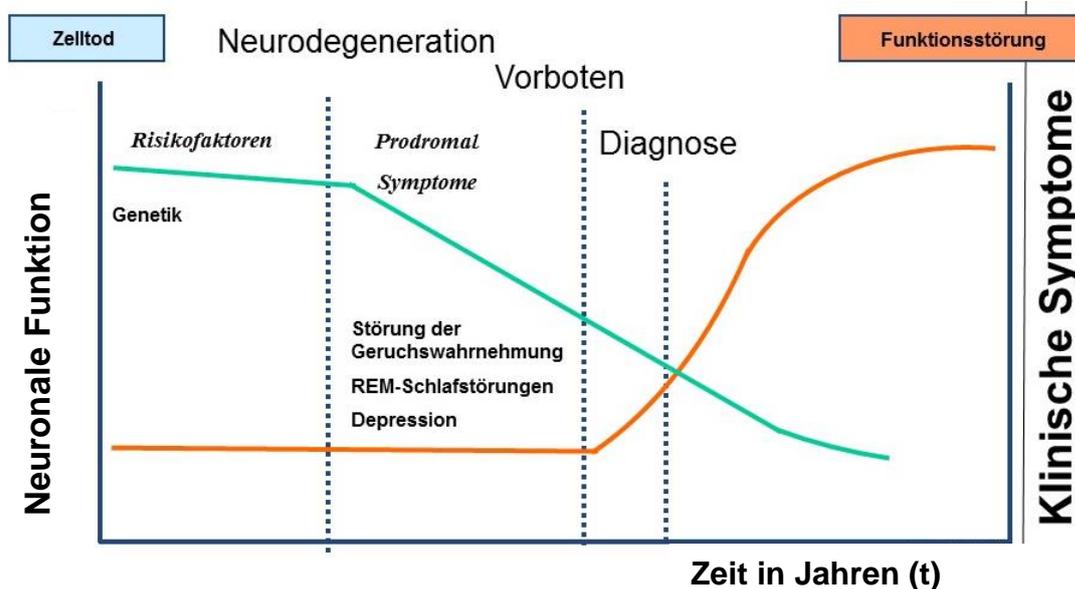


Abbildung 3. Darstellung des schematischen Verlaufs der prodromalen und klinischen IPS-Phase: Die Vulnerabilität für die Erkrankung wird durch Risikofaktoren und Genetik moduliert. In der prodromalen Phase finden sich häufig, hinweisend auf den beginnenden neurodegenerativen Prozess, Prodromalmarker wie eine Störung der Geruchswahrnehmung, REM-Verhaltens-Schlafstörung oder/und eine Depression. Sind 50 – 60 Prozent der dopaminergen Neuronen in der Substantia Nigra untergegangen, treten die typischen Symptome des IPS auf, wodurch die klinische Diagnose möglich wird. Eine frühere Diagnose ist aktuell auf Grund der unspezifischen Risiko- und Prodromalmarker noch nicht möglich.

Auch sind *neuropsychologische Veränderungen* bei IPS Patienten und HRP beschrieben worden. Es fanden sich sowohl leichte Einschränkungen der Exekutivfunktionen^{109,110} als auch der semantischen Flüssigkeit^{111,112}. Dies ist insbesondere interessant, als im Verlauf der Erkrankung ein hoher Anteil der Patienten eine Demenz (*Parkinson's Disease Dementia, PDD*) entwickelt^{113–115}.

1.1.2.3. Prodromale motorische Veränderungen und ihre Erfassung

Aktuelle Studien zeigen, dass bereits in der präklinischen Phase *prodromale motorische Veränderungen*, insbesondere im Gleichgewichtssystem und der posturalen Stabilität, nachweisbar sind^{28,60,63,116}. Jahre vor Diagnosestellung finden sich diskrete motorische Auffälligkeiten, wie z.B. ein einseitig reduzierter Armschwung, ein Verlust an Mimik und eine Verschlechterung der Beweglichkeit bei Anstrengung^{117,118}. Klinisch wird die Ausprägung der

motorischen Symptome mit dem *MDS UPDRS-III (Unified Parkinson Disease Rating Scale)* erfasst. Lerche und Kollegen (2014) konnten zeigen, dass die Skala auch im unteren Bereich (also in dem Bereich, in dem normalerweise noch kein klinisch relevantes Parkinsonsyndrom besteht, aber *mild parkinsonian signs*, MPS, bestehen können) sinnvoll motorische Einschränkungen detektieren kann, die auch mit weiteren Risiko- und Prodromalmarkern für das IPS assoziiert sind. Allerdings ist der klinische Blick oft zu „ungenau“, um die vermuteten subtilen und noch nur geringgradig ausgeprägten Veränderungen wahrnehmen und quantifizieren zu können.

Aufgrund dieser Ungenauigkeit des klinischen Auges kommen zunehmend tragbare quantitative Messsysteme zur Erfassung von Veränderungen in Gang- und Gleichgewicht zum Einsatz, in der Hoffnung, dass diese subtilen motorischen Einschränkungen sensitiver und reliabler detektieren können^{42,119-123}. Diese Messsysteme bieten den Vorteil, dass sie zum einen direkt am Körper getragen werden und somit „direkt“ messen, zum anderen, dass sie eine höhere Auflösung der Bewegungsinformation ermöglichen und somit auch sehr feine Unterschiede detektieren können^{60,119,121,124}.

Eine Studie von Mancini und Kollegen (2011) zeigte mittels eines kleinen tragbaren Sensors an der unteren LWS, dass die posturale Stabilität bereits bei frühen, unbehandelten IPS Patienten verändert ist, obwohl diese klinisch noch keine Auffälligkeiten zeigten. Erste Querschnittsdaten aus unseren Studien deuten darauf hin, dass auch HRP Veränderungen der posturalen Reflexe zeigen⁶³. So zeigten vergleichende Untersuchungen des Gleichgewichts an 20 HRP, 12 IPS-Patienten und 14 Kontrollen, dass mit zunehmender Aufgabenschwierigkeit, die Gruppe mit dem Hochrisikoprofil für ein IPS, sowohl eine größere Variabilität der Stammbewegungen (Geschwindigkeit) als auch eine Abnahme der Gleichmäßigkeit im Halten des Gleichgewichts (Jerk, Beschleunigung) zeigte.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass prodromale motorische Veränderungen, ein Vorbote für die Entwicklung eines IPS darstellen kann. Diese Veränderungen sind subtil ausgeprägt, sodass sensitive und reliable

quantitative Assessments notwendig sind, um Unterschiede in diesen frühen Stadien definieren zu können.

1.1.2.4. Intraindividuell erhöhtes Risiko durch Vorliegen von mehreren Risiko- und Prodromalmarkern

Arbeiten unserer Arbeitsgruppen zeigen, dass Personen mit einer Hyperechogenität der Substantia Nigra vermehrt weitere RM und PM für ein IPS aufweisen ³⁴. Siderow und Kollegen (2012) zeigten in ihrer Kohorte eine Assoziation zwischen der Anzahl an PM und der Auftretenswahrscheinlichkeit einer Hyposmie. Diese war bei mehr als 4 PM um mehr als das Doppelte erhöht. ⁷⁶. Diese Befunde wurden auch durch die Honolulu Asia-Aging Study ³³ bestätigt, die ein 10fach erhöhtes Risiko ein IPS zu entwickeln, bei Vorliegen von 3 und mehr RM und PM fand.

Es scheint das „Zusammenspiel“ einer Kombination von RM und PM zu sein, die das Risiko für ein IPS erhöhen. Liepelt und Kollegen (2011) zeigten, dass eine SN+ positiv mit dem Auftreten weiterer RM und PM assoziiert ist und diese Korrelation bei dem gemeinsamen Auftreten mehreren RM und PM (53 %) zunimmt. Einzelne Marker wie Depression, Verstopfung, einseitig reduzierter Armschwung, Hyposmie sind bis zu 19% mit einer SN+ assoziiert. Liegen jedoch mehr als 2 PM vor, so erhöht sich dieser Zusammenhang auf 66% ³⁴. In weiterführenden Arbeiten aus der gleichen Kohorte wies die Arbeitsgruppe um Berg und Kollegen (2013) nach, dass die Vorhersage einer Parkinsonerkrankung durch die Parameter Alter (1), positive Familienanamnese oder Hyposmie (2) und einer SN + (3) mit einer 80%igen Sensitivität und 90 %igen Spezifität möglich ist. Allerdings zeigte sich ein maximaler positiver prädiktiver Wert von 6,1%. Diese Befunde unterstreichen den Bedarf an einer Kombination von RM und PM, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines IPS bereits vor der klinischen Diagnose vorherzusagen.

Es lässt sich festhalten, dass das Zusammentreffen von mehreren RM und PM das Risiko für ein IPS erhöht ^{33,71,74,125,126}. Welches „Pattern“ an RM und PM letztlich prädiktiv für die Entwicklung eines IPS ist, ist gegenwärtig Gegenstand intensiver Forschung ^{27,127}.

1.1.3. Früherkennung als Chance

Ziel von Früherkennung ist die Prävention der Erkrankung selbst und sofern dies nicht möglich ist, die bestmögliche Modulation des Krankheitsverlaufs. Eine frühe Diagnosestellung bietet die Möglichkeit eines zukünftigen Einsatzes neuroprotektiver Substanzen ^{24,30,128}. Bei vorliegenden spezifischen Frühmarkern – welche, z.B. aus einer Kombination von RM und PM bestehen können – bestünde somit die Möglichkeit, die Diagnose in sehr frühen und nicht stark ausgeprägten Krankheitsstadien zu stellen ^{74,76}. Die zugrundeliegende Idee ist, dass der Neuronen- bzw. Funktionsverlust, welcher in der präklinischen und noch größtenteils asymptomatischen Phase vonstattengeht, aufgehalten oder zumindest nach hinten verschoben werden kann.

Ziel von Studien zur Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen ist es folglich, den Verlauf und die Ausbildung an Frühsymptomen, Konstellationen von RM und PM besser zu verstehen ^{36,87}. In diesem Kontext bewegen sich auch die 2 in dieser Arbeit berichteten Studien, aus denen Ergebnisse quantitativer statischer Gleichgewichtsmessung bei HRP berichtet werden.

1.2. Quantitative Bewegungsmessung

Quantitative Bewegungsmessung beschreibt die Aufzeichnung sowie Analyse von Bewegungen mit objektiven Messinstrumenten. Hierzu zählen zum Beispiel dreidimensionale Video-basierte Aufzeichnungssysteme (z.B. VICON) ^{129,130}, Kraftplattformen ^{131–133}, sensorische Bodenmatten (z.B. GaitRite) ^{134,135} sowie tragbare Sensorsysteme ^{119,123,136–138}. Auf Letztere soll im Folgenden näher eingegangen werden.

1.2.1. Inertiale tragbare Sensorsysteme

Tragbare Sensorsysteme bieten den Vorteil, dass sie verhältnismäßig kostengünstig, unobtrusiv und leicht zu handhaben sind, und durch das direkte Tragen am Körper eine unmittelbare Erfassung und Aufzeichnung der Bewegung ermöglichen ^{136,139,140}. Es stehen hierfür unterschiedliche Sensorsysteme auf der Basis von Accelerometern, Gyroskopen und Magnetoskopen – sowie deren Kombination – von verschiedensten Herstellern ¹¹⁹ zur Verfügung (vgl. Abbildung 4).



Abbildung 4. Darstellung verschiedener tragbarer Sensorensysteme. (Abbildung der Bilder mit freundlicher Genehmigung von www.apdm.com, www.mcroberts.nl, Hasomed, Magdeburg).

1.2.2. Anwendungsbereiche quantitativer Bewegungsmessung

Die Möglichkeiten der Anwendung quantitativer Bewegungsmessung sind vielfältig. Inertiale tragbare Sensoren sind im ambulanten Setting und zu Hause einsetzbar und ermöglichen so auch eine Ableitung im häuslichen Umfeld¹²⁴ – ohne Testungs- Artefakte der speziellen „Arzt-Klinik“ Situation“^{141,142}. Ein vielversprechendes Feld ist hierbei z.B. die Sturzprävention. So sind Personen mit beeinträchtigter Mobilität einem erhöhten Sturzrisiko ausgesetzt^{143–145}, wobei vorliegende Einschränkungen in Gang und Gleichgewicht Stürze z.T. vorhersagen können^{146–148}. Die rein klinischen Assessments zur Erfassung von Mobilitäts-Einschränkungen und zur Einschätzung des Sturzrisikos sind oft nicht sensitiv und konsistent genug, um daraus evidenzbasierte Handlungsempfehlungen ableiten zu können¹⁴⁹. Gerade der aktuelle Trend weg vom Labor - hin zur ambulanten Messung mit mobilen Geräten, sowie instrumentierten (d.h. quantitativ objektiven) klinischen Tests und Skalen, unterstreicht den Bedarf an objektiven, reliablen, validen und sensitiven

Messmethoden zur Erfassung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen). Hobert und Kollegen (2014) beschreiben in Ihrer Übersichtsarbeit insbesondere die Domänen der instrumentierten klinischen Skalen (wie z.B. der UPDRS), der Funktionellen Assessments (wie der Timed-Up-and-Go Test), die Erfassung von Alltagsaktivität, sowie die Technologie-assistierte Neuro-Rehabilitation – mit z.B. Ausgangsniveau und Verlaufsmessung – als Bereiche, in denen tragbare Sensorsysteme immer mehr zur Anwendung kommen und ein wichtiger Bestandteil der Forschung sind ^{123,150,151}.

Insbesondere im Bereich der IPS Forschung und Therapie – als Modell einer Bewegungsstörung – sind quantitative Messmethoden wichtig, um den Verlauf und die Beeinflussung der Erkrankung durch Interventionen zu messen ^{23,152–155}. Griffiths und Kollegen (2012) zeigten, dass mittels am Unterarm getragener Sensoren, die Messung auftretender Dyskinesien relativ gut möglich ist. Dies ermöglicht zum einen die Abschätzung der Häufigkeit und Schwere von Dyskinesien bei Patienten, als auch eine gezielte Therapie. Darüberhinaus konnte bereits in der „Prä-motorischen“ Phase bei Risikopopulationen motorische Veränderungen entdeckt werden. So konnten in einer Kohorte gesunder Probanden, mit der für die Entwicklung eines Parkinson prädisponierenden autosomal-dominanten LRRK2 Mutation, unter fordernden Testbedingungen, Unterschiede des Ganges zu ebenfalls gesunden Nicht-Mutationsträgern gefunden werden ¹⁵⁴.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass inertielle tragbare Sensorsysteme zunehmend an Bedeutung im Monitoring und in der (Verlaufs-)Erfassung von Krankheiten des Bewegungssystems, wie dem IPS, zunehmend an Bedeutung gewinnen. Im Folgenden soll nun insbesondere auf das Assessment von Gleichgewicht und dessen Implikationen zur Früherkennung des IPS eingegangen werden.

1.3. Messung des Gleichgewichts

Gleichgewicht beschreibt den Zustand, in dem die auf den Körper wirkenden Kräfte sich zu 0 addieren ^{134,156,157}. *Posturale Kontrolle oder posturale Stabilität* ist ein dem Gleichgewicht nachgestellter spezialisierter Begriff, unter dem die

Aufrechterhaltung, das Erreichen bzw. Wiederherstellen des Gleichgewichts in einer beliebigen Körperhaltung oder im Rahmen einer Aktivität / Tätigkeit zu verstehen ist ¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Im Folgenden werden die Begriffe *Gleichgewicht* und *posturale Kontrolle* wie obig definiert, mit Verweis auf Pollock et al. (2000) synonym verwendet. Vielfältige Körpersysteme sind an der Aufrechterhaltung der posturalen Kontrolle beteiligt (vgl. Abbildung 5), um sowohl interne als auch externe Einflüsse auszugleichen ^{31,121,145,156,160}.

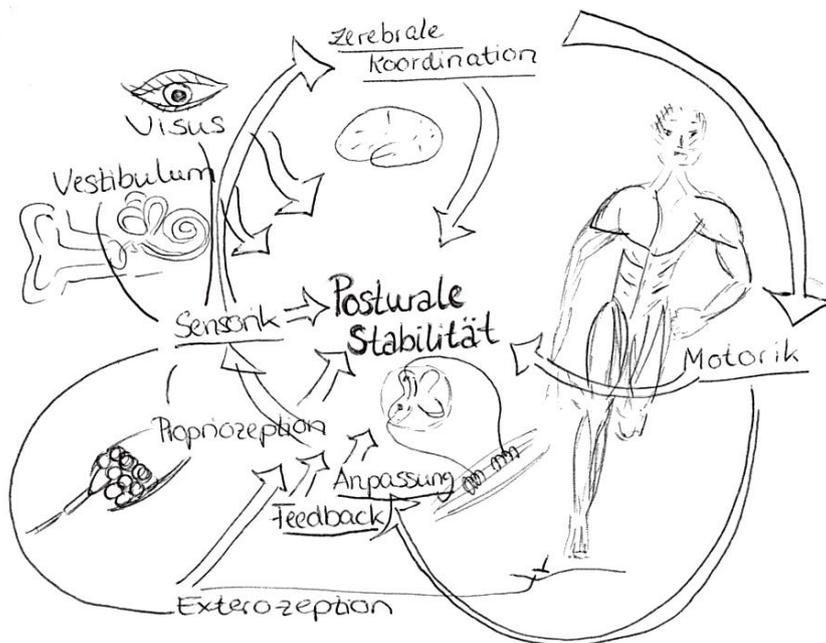


Abbildung 5. Darstellung der an der posturalen Kontrolle beteiligten Körpersysteme: zerebrale Koordination, Motorik, Anpassung, Sensorik mit den Einflussgrößen Exterozeption, Propriozeption, vestibuläres und visuelles System.

Biomechanisch ist posturale Stabilität dadurch definiert, dass der *Massenschwerpunkt (Center of Mass, CoM)* sich innerhalb der *Grundstützfläche des Körpers (Base of Support, BoS)* befindet. Diese Fläche ist unter anderem durch die Stellung der Füße definiert (siehe Abbildung 6). Je mehr sich das CoM den Grenzen der BoS nähert, desto wahrscheinlicher ist ein Sturz bzw. desto geringer ist die posturale Stabilität.

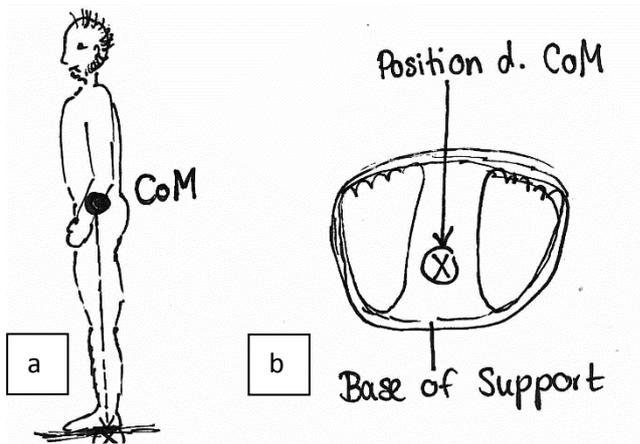


Abbildung 6. a. Darstellung von Center of Mass (CoM) bei einer aufrecht stehenden Person. b. Base of Support mit dem sich darüber projizierenden Punkt des CoM.

CoM ist der Punkt an dem die allgemeine Masse des Körpers sich konzentriert. Die genaue Lokalisation des CoM bei verschiedenen Personen ist interindividuell unterschiedlich und z.B. von den Proportionen der Person abhängig. Durchschnittlich befindet sich der CoM circa auf Höhe der Beckenkämme.

Bereits geringe Verschiebungen des CoM – z.B. aus der vertikalen Ebene heraus nach anteriorposterior (AP) bzw. mediolateral (ML) - können mittels Kraftplattformen über die Fußsohlen abgeleitet oder auch über Sensoren (z.B., Accelerometer) als Fluktuationen des CoM erfasst werden.

Um Störungen des Gleichgewichtssystems in Bezug auf posturale Kontrolle besser quantifizieren zu können, schlagen Schoneburg und Kollegen (2013) folgendes Konzept vor.

Sie postulieren 4 posturale Kontrollsysteme.

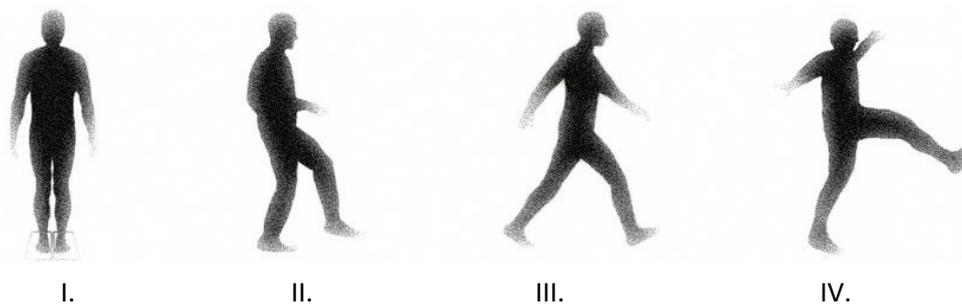


Abbildung 7. Konzeptuelle Darstellung der 4 hypothetisch bestehenden Gleichgewichtssysteme des Menschen, adaptiert von Schoneburg et al. (2013), die sich möglicherweise auch (neuro)strukturell und funktionell voneinander abgrenzen lassen: (I) statisches Gleichgewicht (z.B. während des unbehinderten Stehens, darauf konzentriert sich diese Arbeit), (II) Schritt-Initiation, (III), dynamische posturale Kontrolle (z.B. während des unbehinderten Gehens), und (IV) reaktive posturale Anpassungen (extern, z.B. bei äusseren Einwirkungen; intern, z.B. bei Transfers). (Grafik adaptiert nach Schoneburg et al., 2013)

Das statische Gleichgewichtssystem (I),

umfasst die unwillkürliche Aufrechterhaltung des Körpers während des ruhigen Stehens, währenddessen *Schwingungs- und Ausgleichverhalten (Sway)* beobachtet werden kann. Die *Grenzen der Stabilität (LoS, Limits of Stability)* definieren dabei den Bereich, ausgehend von der mittleren vertikalen Position, in welcher sich eine Person „hinausstrecken“ kann ohne die posturale Stabilität einzubüßen^{159,161}.

Schrittinitiation (II) (anticipatory postural adjustment)

stellt die Anpassung posturaler Funktionen an geplante Bewegungsabläufe, wie das Losgehen und der davor einhergehenden Verschiebung des Körperschwerpunktes, dar^{32,162,163}.

Dynamische posturale Kontrolle (III)

findet z.B. während des unbehinderten Gehens statt und ist in diesem Fall insbesondere durch Parameter wie Ganggeschwindigkeit oder Gangvariabilität abbildbar^{161,164–167}.

Die reaktive posturale Anpassung (IV)

Umfasst posturale Anpassungsstrategien auf externe „Störeinflüsse“^{168,169} sowie posturale Adaptation^{170–172}. Sie beschreibt die Reaktion auf externe Perturbation, wie sie z.B. beim Pull-Test stattfindet⁵⁹.

Die vorliegende Arbeit ist fokussiert auf die Beschreibung von Parametern (i.e. lineare Parameter wie Beschleunigung, und daraus abgeleitet Fläche, Geschwindigkeit und Jerk, sowie der Frequenz-basierte Parameter mittleres Leistungsspektrum^{60,63,121,173,174} des *Schwingungs- und Ausgleichverhaltens* (Sway), während der Aufrechterhaltung der statischen posturalen Kontrolle (I). Hierbei wurde das statische Gleichgewicht bei HRP sowohl in der selbstgewählten Mitte (erste Studie) als auch an der selbstgewählten Grenze (LoS, zweite Studie) erfasst. Beide Studien wurden aufgrund der bestehenden Erkenntnis, dass fordernde Bedingungen besser geeignet sind als nicht-fordernde Bedingungen um subtile Defizite aufzudecken^{63,152,158,175}, unter besonders fordernden Bedingungen durchgeführt.

1.3.1. Sway

Sway beschreibt die ungerichtete und unwillkürliche Auslenkung des CoM mit dem Ziel, die posturale Kontrolle aufrecht zu erhalten. Der CoM muss sich dabei definitionsgemäß innerhalb der BoS befinden (siehe Abbildung 6 und 9), da ansonsten der Erhalt des statischen Gleichgewichts nicht mehr möglich ist und die Person entweder einen Kompensationsschritt machen muss oder stürzt.

Sowohl Größe der BoS als auch Stärke des Schwingungs- und Ausgleichverhaltens sind Einflussfaktoren für die posturale Stabilität. So kann, z.B. auf einem Bein stehend weniger Sway als auf 2 Beinen akzeptiert werden, ohne dass ein Ausgleichsschritt gemacht werden muss oder ein Sturz auftritt¹⁷⁶. Im Alter und insbesondere bei sturzgefährdeten Personen wurde eine grundsätzliche Zunahme des Schwingungs- und Ausgleichverhaltens beobachtet¹⁷⁷.

1.3.1.1. Testmöglichkeiten und Sway Parameter

Die Testung des statischen Gleichgewichts erfolgt im Stehen. Je nachdem, ob die Testung mit offenen oder geschlossenen Augen erfolgt, sowie auf festem

oder wackeligem Untergrund, tragen das vestibuläre, somatosensorische und visuelle System zu verschiedenen Anteilen zur posturalen Stabilität bei (vgl. Abbildung 5). Bei einer gesunden Person trägt bei normalem Stand das somatosensorische System ca. 70%, das vestibuläre ca. 20% und das visuelle System ca. 10% bei. Steht die Person jedoch mit geschlossenen Augen auf wackeligem Untergrund, so kann das vestibuläre System bis zu 100% dazu beitragen¹⁷⁸. Es erscheint also sinnvoll, verschiedene Versuchsanordnungen (Augen zu und offen, sowie fester versus wackeliger Untergrund) mit zu berücksichtigen.

Wie oben erwähnt, können Parameter für den Sway definiert, mittels tragbarer inertialer Sensoren erfasst, und mittels Algorithmen ausgewertet und dargestellt werden. Die Anbringung des Sensors erfolgt dabei möglichst in der Nähe des CoM. Dies entspricht meist dem Lendenbereich um den 5ten Wirbelkörper¹²¹.

Im Folgenden werden die für die Beschreibung des Sway notwendigen Parameter etwas detaillierter dargestellt. Das grundsätzliche Prinzip ist dabei, dass ein statischer Körper in einer aufrechten Position sein COM immer etwas im Raum um den genauen Mittelpunkt bewegt / bewegen muss und damit eine Bewegung entsteht, die sich mittels eines Sensors, der sich am oder in der Nähe des COM befindet, darstellen lässt. Diese Linie hat eine Fläche, eine Durchschnittsgeschwindigkeit, eine Beschleunigung und (ganz schnelle) Korrekturbewegungen, die als Jerks bezeichnet werden. All diese Parameter stellen Zeit-assoziierte Parameter dar und können noch hinsichtlich Richtung (z.B. antero-posterior und medio-lateral) aufgetrennt werden. Zusätzlich lässt sich anhand der Linie eine „Grundschwingung“ abbilden, welche mittels Frequenzanalyse determiniert und als mittleres Leistungsspektrum bezeichnet wird.

- *Fläche*: beschreibt die für das Schwingungs- und Ausgleichverhalten ausgenutzte Fläche (Projektion des CoM, vgl. Abbildung 10) innerhalb eines Zeitabschnitts (z.B. 30 Sekunden), die zum Zweck der mathematischen Berechnung als Ellipse, welche z.B. 95% der Punkte beinhaltet, dargestellt wird.

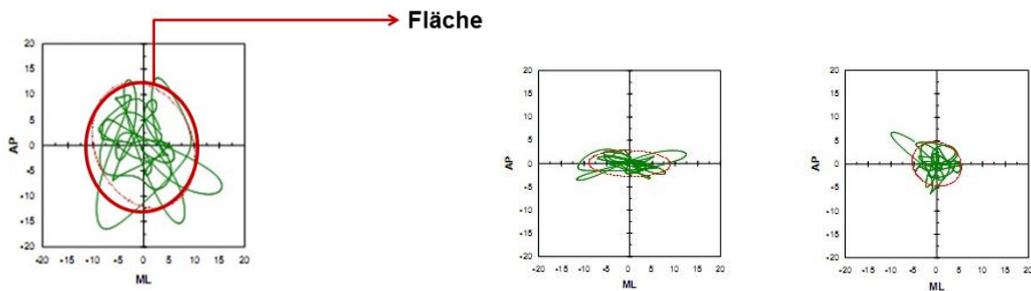


Abbildung 8. Graphische Darstellung der Sway Parameter Fläche..

- *Geschwindigkeit*: beschreibt die mittlere Geschwindigkeit der Bewegungen, die für das Schwingungs- und Ausgleichsverhalten durchgeführt werden.
- *Beschleunigung*: beschreibt die mittlere Beschleunigung bei den Ausgleichbewegungen
- *Jerk*: stellt die Ableitung der Beschleunigung dar. Beschreibt die „Ruckartigkeit“ der Ausgleichbewegungen.
- *Mittleres Leistungsspektrum (MPF, Mean Power Frequency)*: ist ein Parameter, welcher sich über die zeitliche Verschiebung des CoM berechnet und eine Veranschaulichung des Frequenzspektrums ermöglicht.

1.3.1.2. Bisherige Arbeiten

Sway-Untersuchungen beim IPS haben gezeigt, dass fortgeschrittene Patienten im Vergleich zu Patienten in frühen Krankheitsstadien vermehrt Schwierigkeiten haben, auf wackeligem Grund und mit geschlossenen Augen die posturale Kontrolle aufrecht zu erhalten¹⁷⁹. Des Weiteren wiesen Mancini und Kollegen mittels Accelerometrie (2011) nach, dass bereits bei sehr frühen unbehandelten IPS Patienten, Veränderungen der Sway Parameter Geschwindigkeit, Beschleunigung und Jerk im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachweisbar sind. Arbeiten derselben Arbeitsgruppe demonstrierten, dass Sway Parameter sensitivere und reliablere Verlaufparameter in der Frühphase des IPS als der UPDRS sind. Insbesondere die Parameter Fläche, Geschwindigkeit und Jerk - wobei die medio-lateralen Parameter sich als sensitiver erwiesen – konnten geringe Veränderungen der posturalen Stabilität zwischen Kontrollen bei IPS

Patienten, direkt nach der klinischen Diagnose ohne medikamentöse Therapie, sowie 6 und 12 Monate nach Diagnose, nachweisen^{173,180}. Nantel und Kollegen (2012) unterstrichen die mögliche Bedeutung von Sway Parametern zur Verlaufsmessung beim IPS: Sowohl die Fläche als auch die Geschwindigkeit in AP als auch in ML Richtung, waren mit der Schwere des Krankheitsverlauf gemessen durch den UPDRS assoziiert. Beide Sway Parameter zeigten eine Zunahme unter dopaminergem Medikation, wohingegen eine Reduktion mittels tiefer Hirnstimulation nachgewiesen wurde¹⁸¹.

Arbeiten mit gesunden Probanden konnten Unterschiede zwischen körperlich fitten und weniger fitten Untersuchungsgruppen nachweisen. Als relevant erwiesen sich die Parameter Beschleunigung, spektrale Leistungsdichte und MPF¹⁷⁴. Des Weiteren wurde in den Arbeiten, wie bereits erwähnt, gezeigt, dass die Schwankungen von den durchgeführten Bedingungen abhängig sind (vgl. Abbildung 8) und sich mit dem Alter verändern^{182,183}.

Arbeiten unserer Arbeitsgruppe wiesen subtile motorische Veränderungen bei HRP gegenüber Kontrollen und IPS Patienten nach. HRP zeigten eine erhöhte Variabilität bei der Beschleunigung und vermehrte Jerks sowohl in AP als auch in ML Richtung⁶³.

Es ist somit festzuhalten, dass subtile Veränderungen des statischen Gleichgewichts bei Gesunden (Beschleunigung, spektrale Leistungsdichte und MPF) als auch bei IPS Patienten (Fläche, Geschwindigkeit, Jerks) durch quantitative Erfassung von Sway Parametern, mittels tragbarer inertialer Sensoren, in der Nähe des COM valide detektiert werden können. Erste Arbeiten konnten auch Differenzen zwischen HRP und Kontrollen, als auch zwischen HRP und IPS Patienten, zeigen⁶³. Dies weist darauf hin, dass Sway Parameter das Potential besitzen, subtile motorische Defizite vor der klinischen Diagnose eines IPS zu detektieren^{28,69,154}.

1.3.2. Grenzen der Stabilität

Die Grenze der Stabilität entspricht biomechanisch der maximalen Auslenkung des CoM, die möglich ist, ohne zu stürzen oder einen Ausgleichschritt machen zu müssen, über der BoS in alle Richtungen^{161,184}. Dies wird praktisch messbar

über die maximale Distanz, die eine Person sich von ihrer mittleren vertikalen Ausgangsposition aus in ihre Endposition strecken kann – Richtung beliebig - ohne das Gleichgewicht zu verlieren. Diese maximale Distanz ist nicht allein biomechanisch bedingt, sondern ist auch vom Vertrauen der Person in sich selbst abhängig, wie gut sie es schafft ihr CoM wieder zurück in die mittlere vertikale Ausgangsposition zu verlagern ¹⁸⁵. Gerade bei IPS Patienten scheint das selbst-wahrgenommene LoS reduziert zu sein. So ist die maximale Distanz bei IPS Patienten verringert. Sie nähern sich dieser auch langsamer an, welches auf eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich der Ausführung hindeuten könnte ¹⁸⁶.

1.3.2.1. Messung der selbstwahrgenommenen Grenzen der Stabilität: der Test der Funktionellen Reichweite

Der Test der Funktionellen Reichweite (FR) stellt eine Möglichkeit dar, die selbst-wahrgenommenen Gleichgewichtsgrenzen einer Person nach vorne, während dem ruhigen Stand zu testen ¹⁸⁷. Er ist ein klinischer Test der posturalen Kontrolle an der Grenze der Stabilität ^{184,187-189}. Er wird weithin verwendet, um das Sturzrisiko zu erfassen (Odd's Ratio von 8, wenn der Test nicht durchgeführt werden kann, Odd's Ratio von 6-2 je nach erreichter FR Distanz) ^{148,188,190}. Die FR stellt einen wertvollen Verlaufs- und Ausgangsparameter zur Sturzprävention, sowie zur Messung von Trainings- und Rehabilitationseffekten dar ^{191,192} und kann als eine der konventionellen Messungen von statischem Gleichgewicht innerhalb des Massenschwerpunktes komplementäre Methode angesehen werden. Dies wird in Abbildung 9 verdeutlicht.

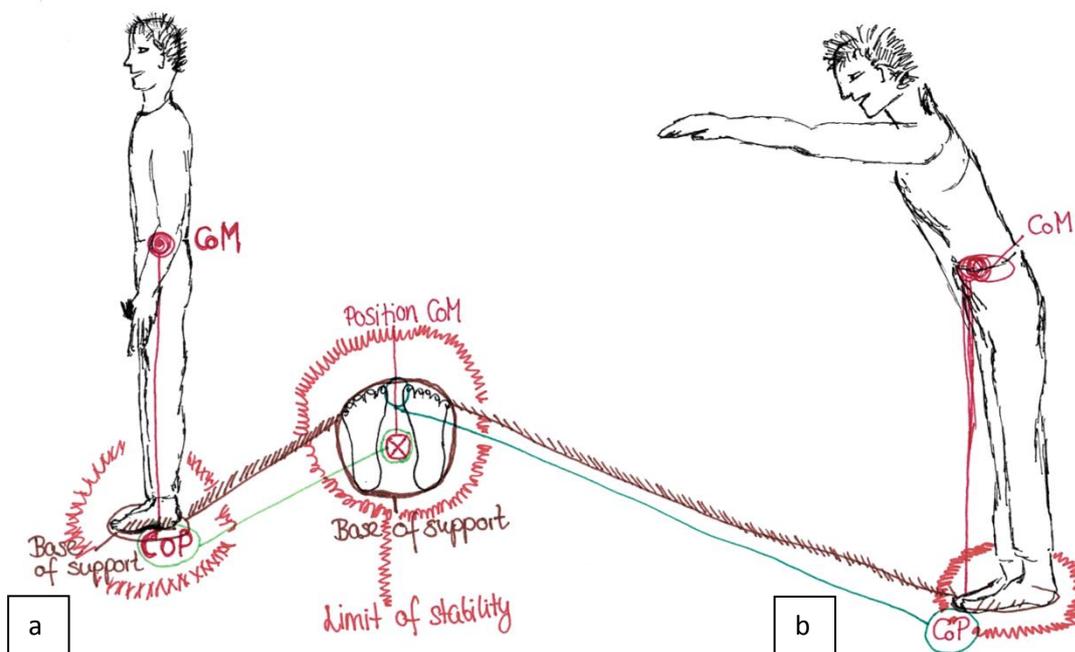


Abbildung 9. a stellt die Messung des statischen Gleichgewichts am Punkt der selbstgewählten Mitte dar. Die CoM befindet sich zentral innerhalb der BoS sowie innerhalb des LoS. In einer solchen Versuchsanordnung wird der Sway – z.B. auf einer Schaumstoffmatte stehend, mit geschlossenen Augen, erfasst. Dies stellt dann eine fordernde Aufgabe dar, welche erwiesenermaßen das Potential birgt, Veränderungen zwischen Gruppen detektieren zu können. Wird der Massenschwerpunkt (CoM) mittels einer Aufgabe – z.B. der FR – hin zum LoS am Rande der BoS verlagert, so stellt auch dies eine fordernde Aufgabe dar, die jedoch das Gleichgewicht an der selbstwahrgenommenen Grenze verliert.

Diese Arbeit stellt die Auswertung zweier unterschiedlicher Testverfahren für die Messung des statischen Gleichgewichts in HRP vor. Das statische Gleichgewichtssystem wird sowohl an der selbstgewählten Mitte als auch an der selbstgewählten Grenze der posturalen Stabilität erfasst.

1.2.2.3. Bisherige Arbeiten zum Einsatz der FR bei IPS-Patienten

Der Test der Funktionellen Reichweite unterscheidet zwischen IPS-Patienten und Kontrollen. Dabei wiesen IPS Patienten eine um circa 4 Zentimeter reduzierte FR auf ¹⁶⁰. Diese Befunde wurden von Mancini und Kollegen (2008) bestätigt. Cattabriga und Kollegen (2013) stellten als Kongressbeitrag erste Daten zur Durchführung des Tests der funktionellen Reichweite mit tragbaren Sensoren vor. Ihre Ergebnisse zeigen, dass die Durchführung einer quantitativen FR prinzipiell möglich ist und potentiell relevante zusätzliche Informationen aus der FR gezogen werden können ¹⁹³. Diese Analyse unterscheidet sich jedoch relevant von der von uns verwendeten

Analysemethode: Während wir uns auf die Analyse der ruhigen Standphase konzentrierten, analysierten Cattabriga und Kollegen die Aufrichtphase.

Insbesondere bietet der hier vorgestellte *instrumentierte Test der funktionellen Reichweite* (iFR) das Potential, für motivationale Komponenten korrigieren zu können. Schließlich enthält dieser die erreichte Distanz (wie weit jemand sich strecken kann), als Maß für die selbstwahrgenommene Grenze der Stabilität. Zusätzlich werden mittels des Inertialsensors die quantitativen Sway Parameter an der selbst-wahrgenommenen Grenze der Stabilität erfasst.

Wir postulieren, dass die Assoziation der maximalen Distanz (als Maß für das LoS) mit quantitativen Gleichgewichtsparametern, während die Distanz gehalten wird, eine Art in sich „geschlossenes Korrektursystem“ für Co-Variablen des statischen Gleichgewichtssystems darstellt. Je weiter sich also jemand streckt, desto mehr werden sich die erhobenen Sway Parameter „ändern“, z.B. hinsichtlich einer Vergrößerung der Fläche oder Zunahme von Jerks, welche beide mit posturaler Stabilität invers assoziiert sind ^{179,194,195}.

1.4. Fragestellung

1.4.1. Statisches Gleichgewicht an der selbstgewählten Mitte: Sway in einer grossen Kohorte mit und ohne Prodromalmarker für IPS, IPS-Patienten sowie in IPS-Konvertierern

In der ersten Studie der vorgelegten Doktorarbeit wurde die Anwendung eines herausfordernden statischen Gleichgewichtstests an der selbstgewählten Mitte in einer großen Kohorte mit und ohne PM für Parkinson durchgeführt. Es wurden dabei in einem Querschnitt-Ansatz Sway Parameter-Unterschiede zwischen den Gruppen mit 0, einem, 2 und 3 PM für IPS herausgearbeitet. Dann werden erste Longitudinaldaten der Studie vorgestellt: Daten von 7 Personen, 2 Jahre vor der klinischen IPS Diagnose und Daten von 2 von den 7 Personen, auch mit Daten 4 Jahre vor der Diagnose. Hierfür fanden die Daten der Bewegungsmessung der *Tuebingen Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration* (TREND) Verwendung.

1.4.2. Statisches Gleichgewicht an der selbstgewählten Grenze der Stabilität: der instrumentierte Test der Funktionellen Reichweite zur Unterscheidung von Kontrollen, Personen mit Prodromalmarker für IPS, und IPS-Patienten

In der zweiten Studie der vorgelegten Doktorarbeit wurde die Anwendung des iFR in einer Hochrisikogruppe für IPS untersucht. Ziel war es zu überprüfen, inwiefern ein herausforderndes Paradigma an den selbst-wahrgenommenen Grenzen der Stabilität zwischen IPS Patienten und Kontrollen zu unterscheiden vermag. Die daraus explorativ gewonnenen Parameter wurden anschließend auf ihr Diskriminationspotential zwischen HRP und Kontrollen hin überprüft. Die Daten entstammen der *Progression Markers in the Premotor Phase (PMPP)*-Studie.

2. Material und Methoden

2.1. Die TREND-Studie im Überblick

2.1.1. Studiendesign und Rekrutierung

Die TREND – Studie (Ethiknummer 90/2009BO2) ist eine prospektive longitudinale Beobachtungsstudie zur Früherkennung der Alzheimer-Erkrankung und des IPS. Sie ist ein Kooperationsprojekt zwischen der Klinik für Neurologie / Abteilung Neurodegenerative Erkrankungen und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie. Des Weiteren sind das Geriatriische Zentrum, das Hertie Institut für klinische Hirnforschung der Universität Tübingen, das Center for Integrative Neuroscience (CIN) sowie das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in der Helmholtz Gesellschaft (DZNE) beteiligt.

2.1.2. Stichprobe

Die Rekrutierung der Stichprobe zur Baseline Untersuchung der TREND-Studie (Frühjahr 2009 bis Frühjahr 2012) erfolgte v.a. über Zeitungsanzeigen, Presse, Funk und Fernsehen. Angestrebtes Ziel war es, eine „enriched risk cohort“¹⁹⁶ mit je ca. 200 Personen – mit einer Depression, Hyposmie und RBD (Kombination waren erlaubt bzw. erwünscht) – aufzubauen, sowie ca. 200 gesunde ältere Kontrollen mit zu erheben. Das Screening auf die Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte telefonisch.

Einschlusskriterien der TREND-Studie waren ein Alter zwischen 50 und 80 Jahren sowie Einwilligungsfähigkeit. Ausschlusskriterien stellten neurologische und psychiatrische Erkrankungen, (wie z.B. Schlaganfall, Schizophrenie), Demenz, kognitive Defizite, aktuelle und/oder anamnestische Hinweise für Abhängigkeitserkrankungen, Immobilität (Pflegestufe >1), Einnahme von klassischen Neuroleptika oder Valproat in den letzten 3 Monaten oder in der Anamnese über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten, Benzodiazepineinnahme (von einer Äquivalenzdosis von >1,5 mg Lorazepam / Tag), dar.

Für das Follow-up nach 2 Jahren wurden die 715 Probanden der Baseline-Kohorte auf 1102 Teilnehmer aufgestockt. Die Probanden entstammten der *Prospective validation of risk markers for Parkinson's disease (PRIPS)* Studie. Keiner der Teilnehmer wies bei Einschluss eine IPS Diagnose oder neurodegenerative Erkrankungen auf. Im Unterschied zur TREND-Studie ist die PRIPS-Studie vom Probandenkollektiv bevölkerungsbasiert.

Eine Übersicht über die in dieser Arbeit untersuchte Studienpopulation gibt Abbildung 10.

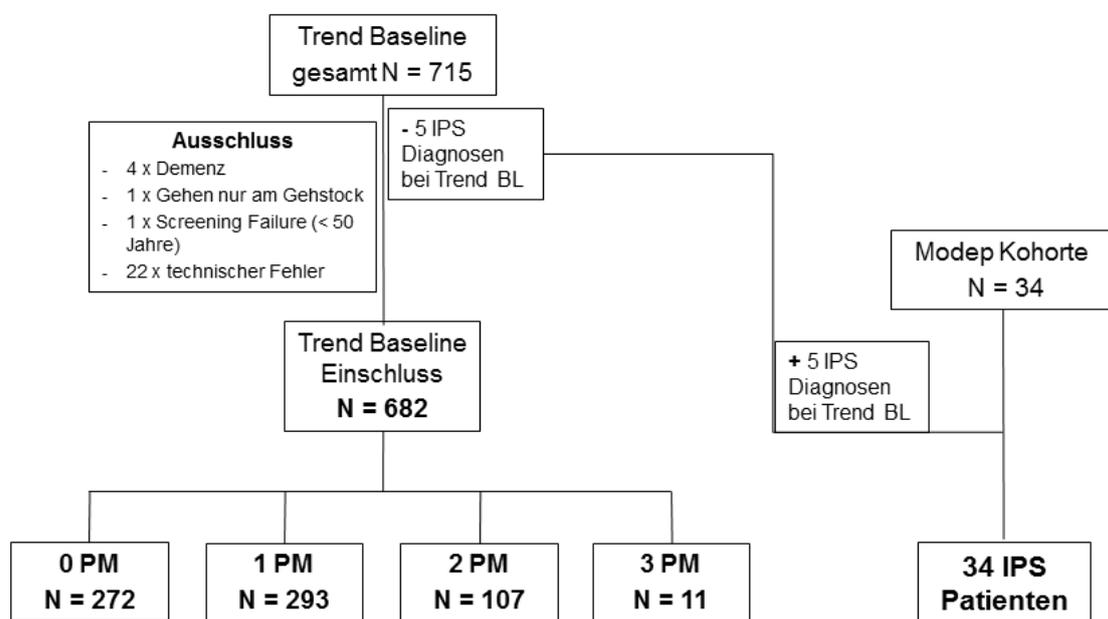


Abbildung 10. Darstellung der Verteilung der untersuchten Kohorte der TREND-Studie für die vorliegende Arbeit.

2.1.2.1. Gruppeneinteilung

2.1.2.1.1. Einteilung nach Anzahl an Prodromalmarkern

Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte anhand der Anzahl der 3 PM Depression, Hyposmie und RBD.

Depression war definiert durch entweder eine positive Anamnese für eine bestätigte Lebenszeit Depression oder / und einen Punktwert von größer bzw. gleich 18 Punkten im BDI.

Das Riechvermögen wurde mittels der 16-Item Riechtestbatterie der Sniffin Sticks (Burghardt Medizintechnik, Germany) erfasst^{96,197}. Personen unterhalb

der 10ten Perzentile wurden anhand der altersabhängigen Normdaten als hyposmisch klassifiziert.

Eine RBD Zuteilung wurde vergeben sofern die Diagnosekriterien der *International Classification for Sleep Disorders* (ICSD) erfüllt wurden ¹⁹⁸. Obligatorisch ist dabei „schlafbezogene Bewegungen des Körpers und der Extremitäten“ mit mindestens einem der folgenden fakultativen Kriterien: verletzendes Schlafverhalten, aktives Ausleben der Träume und / oder Unterbrechung der Schlafkontinuität (Arousal) durch Schlafverhalten. Die Symptome wurden mittels RBDSQ erfasst ¹⁹⁹. Des Weiteren wurden ≥ 5 Punkte im RBDSQ gemäß Manual als Vorliegen einer RBD gewertet.

2.1.2.1.2. Konvertierer

Aktuell sind die Erhebungen der zweiten Follow-up Untersuchung der TREND-Studie abgeschlossen. Zum ersten Follow-up wurde bei 5 Probanden ein IPS diagnostiziert. Beim zweiten Follow-up wurde bei 2 Probanden die klinische Diagnose eines IPS gestellt. Wir verfügen somit über die Daten von 2 Konvertierern circa 4 und 2 Jahre vor Diagnose und von 7 Konvertierern circa 2 Jahre vor der klinischen Diagnose.

Die Datensätze der Konvertierer bieten die Möglichkeit, Unterschiede in der prodromalen motorischen Phase zu untersuchen, um die Entwicklung hin zur Erkrankung auch dynamisch abbilden zu können.

2.1.2.1.3. IPS-Patienten

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Gruppen mit einer unterschiedlichen Anzahl an PM mit einer Gruppe IPS Patienten, die als „Positiv-Kontrolle“ des Verlaufs dienen sollten, zu vergleichen. Hierfür wurden die Daten von 29 IPS Patienten aus der *Modeling Epidemiological Data to study disease progression* (MODEP) – Studie verwendet. Weitere 5 Datensätze wurden von den 5 Probanden aus TREND gestellt, welche zur Baseline Untersuchung die Diagnose IPS erhielten. Die Diagnose IPS wurde anhand der UK Brain Bank Criteria ^{21,85} gestellt.

Insgesamt standen somit zum Vergleich der Sway Parameter die Datensätze von 34 IPS Patienten zur Verfügung. Diese Datensätze dienen in der Untersuchung als „Positiv-Kontrolle“.

2.1.2.2. Untersuchte Studienpopulation

Die 715 Probanden der Baseline Untersuchung der TREND-Studie wurden anhand der Riechtestung, der Anamnese, sowie den Antworten in den Fragebögen RBDSQ und BDI in die PM Gruppen eingeteilt. Von den insgesamt untersuchten Personen wiesen 281 0, 308 einen, 114 2 und 12 Personen alle 3 Prodromalmarker auf.

Von den Sway Analysen wurden 33 Personen ausgeschlossen. 22 Datensätze mussten auf Grund von Fehlern oder technischer Defekte bei der Bewegungsmessung ausgeschlossen werden. 4 Probanden wurden auf Grund anamnestischer Hinweise für Demenz nicht in die Analyse inkludiert. Ein Proband konnte die Untersuchung nur am Gehstock bewältigen und wurde hier nicht mitberücksichtigt. Des Weiteren wurde ein Proband auf Grund eines Screening Fehlers (< 50 Jahre) exkludiert. Somit konnten 682 Teilnehmer der TREND Baseline Untersuchung den Analysen zugeführt werden. Nach Ausschluss obig genannter Probanden, verblieben 272 mit 0, 293 mit einem, 107 mit 2 und 11 mit 3 PM. Als Positiv-Kontrolle dienten die oben erwähnten 34 IPS Patienten.

Des Weiteren sind die Daten von 2 Probanden circa 4 bis 2 Jahre vor Diagnose und von 7 Konvertern (inklusive der 2 oben erwähnten) circa 2 Jahre vor der klinischen Diagnose des IPS verfügbar und werden deskriptiv im Vergleich zu IPS Patienten abgebildet.

Die hier aufgeführten Ergebnisse beziehen sich auf die Testung im Semitandem Stand, auf einer Schaumstoffmatte (Airex) stehend, mit geschlossenen Augen. Dies stellt die herausforderndste und „schwierigste“ durchgeführte Testung des statischen Gleichgewichts innerhalb der durchgeführten Studie dar. In unserer Studienpopulation waren 22 Probanden nicht in der Lage, die Aufgabe im Semitandem Stand durchzuführen. Da die Aufgabe allein darin bestand den „schwierigsten Stand der möglich ist“ einzunehmen, verblieben die Probanden

im Analysedatensatz. Sieben davon waren IPS Patienten, einer gehörte der Gruppe mit 3, 8 zu der mit 1 PM, sowie 4 der Gruppe mit 0 PM an. Zur Überprüfung, ob der unterschiedliche Stand kein unterschiedliches Gleichgewichtsverhalten bedingt, wurden diese Probanden graphisch gekennzeichnet und im Vergleich der Gruppen aufgetragen. Hierunter zeigte sich kein von den anderen Gruppenmitgliedern signifikant unterschiedliches Verhalten als in den untersuchten Sway Parametern.

2.1.3. Durchführung der Studie

Die Testung zu Baseline wurden - vergleichbar mit einem Zirkeltraining- an 5 Stationen durchgeführt. Die Testung dauerte 3 bis 4 Stunden. Die Testrunden fanden in Blöcken von 4 bis 6 Wochen v.a. während den Semesterferien, im Zeitraum eines Jahres, in Stuttgart und Tübingen statt.

Folgende Untersuchungen wurden dabei durchgeführt:

- Erhebung relevanter Krankheitsdaten und der aktuellen Medikation
- Neurologische Untersuchung und Anamnese
- Spezifische Untersuchung auf IPS (z.B. UPDRS)
- Fragebögen: *Beck Depressions-Inventar* (BDI), Geriatrische Depressionsskala, Allgemeine Depressionsskala, *Parkinson's Disease Sleep Scale*, Fragebogen zur REM-Schlafstörung: *REM Behavior Screening Questionnaire* (RBDSQ)
- Neuropsychologische Testung: CERAD ²⁰⁰ inkl. Mini Mental Status Examination ²⁰¹, Demenz-Detektion, Uhrentest, Trail Making Test-A und -B (TMT-A und B), California verbal learning test ²⁰²
- Transkranielle Sonografie
- Blutentnahme
- Autonome Testung ²⁰³
- Quantitative Bewegungsanalyse

2.1.4. Quantitative Bewegungsmessung

Für die Aufzeichnung der quantitativen Bewegungsmessung wurde der McRoberts Dynaport® Hybrid Sensor (www.mcroberts.nl) verwendet. Der Hybrid zeichnet die Bewegungen mittels Accelerometern (in den 3

Raumebenen) und Gyroskopen (als Kreiselinstrument über die Winkel und Rotationen der Raumachsen) auf. Der Sensor war in einem Gürtel um die Hüfte des Probanden auf Höhe L5 lokalisiert (zur Hilfestellung wurden die Beckenkämme getastet). Die Rohdaten wurden auf einer Mikro-SD Karte, welche in den Sensor eingeführt wurde, gespeichert und später auf den Computer zur Bearbeitung übertragen (vgl. Abbildung 11).



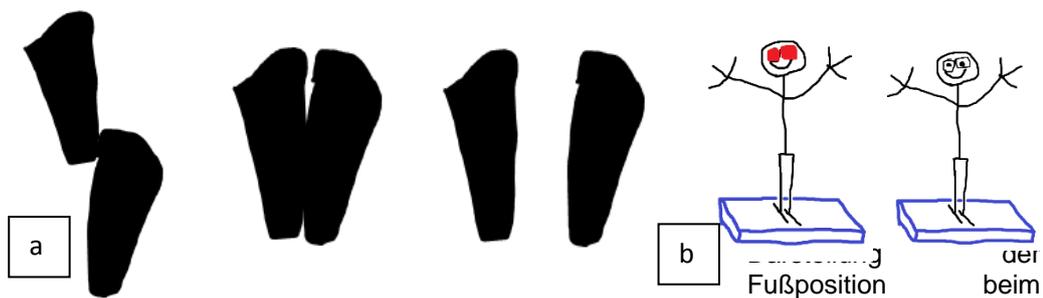
Abbildung 11. Darstellung des Hybrid Sensors von McRoberts mit der Mikro-SD Karte, sowie dem Gürtel, der den Probanden angelegt wurde.

Folgende Untersuchungen wurden dabei durchgeführt, wobei die Untersuchung 3 in der nachfolgenden Darstellung für die hier beschriebene Analyse verwendet wurde:

1. *Single Task Aufgaben*: Zunächst wurden die 2 Aufgaben, welche später zusammen mit dem Gehen ausgeübt werden mussten, von den Probanden als Single Task durchgeführt. Dafür subtrahierten die Versuchspersonen 10 Mal minus 7 (war dies nicht machbar für die Probanden, durfte in 3er Schritten subtrahiert werden) von der Zahl 172. Daraufhin bekam der Proband ein Blatt mit weißen Kästchen und es galt dieses so schnell wie möglich mit jeweils einem Kreuz pro Kästchen zu versehen. Der Versuchsleiter notierte bei beiden Aufgaben die für die Durchführung benötigte Zeit und beim Subtrahieren die Anzahl der Fehler.
2. *Timed up and Go Test*: Der Proband saß ruhig auf einem Stuhl ohne Armlehne. Auf das Startsignal („Los“) stand die Versuchsperson in

normalem Tempo auf und ging in normalem Tempo zu einer 3 Meter entfernten Markierung, drehte sich dort um und kehrte wieder in die Ausgangsposition auf den Stuhl zurück. Beim zweiten Durchgang startete der Proband mit dem linken Fuß und drehte sich an der Markierung nach links um und ging wieder in die Ausgangsposition zurück. Beim dritten Durchgang startete der Proband mit rechts und drehte sich dabei nach rechts.

3. *Gleichgewichtstest:* Beim Gleichgewichtstest stand der Proband im Semitandemstand auf einer Airex Matte (Schaumstoffunterlage) und hielt diese Position jeweils für 30 Sekunden. War der Semitandemstand nicht durchführbar, so konnte die Übung im geschlossenen bzw. offenen Stand ausgeführt werden. Beim ersten Durchgang waren die Augen für 30 Sekunden geschlossen. Beim zweiten Durchgang standen die Probanden für 30 Sekunden mit offenen Augen auf der Airex Matte.



Gleichgewichtstest: Semitandem, geschlossener und offener Stand. b. Skizzenhafte Darstellung der Durchführung: Proband steht auf der Matte zunächst mit geschlossenen, dann mit offenen Augen.

Danach mussten im Abstand von 10 Sekunden die Augen jeweils geöffnet und geschlossen werden. Die Testsequenz dauerte 80 Sekunden.

4. *Funktionelle Reichweite:* Hierfür stand der Proband zuerst aufrecht und hielt den rechten Arm nach vorne. Dann wurde der Proband aufgefordert, sich soweit wie möglich nach vorne zu beugen und den Arm dabei gestreckt zu halten. Dabei musste der Arm auf einer horizontalen Linie bleiben (siehe Abbildung 13). Diese Position wurde 15 Sekunden gehalten. Start und Endposition wurden an einem weißen Blatt an der

Wand markiert. Die erreichte Distanz wurde im Anschluss mit einem Maßband abgemessen.



Abbildung 13. Durchführung und Instruktionsanweisung des Tests der Funktionellen Reichweite. (adaptiert nach <http://www.studyblue.com/notes/note/n/ge1-05-falls-dizziness-and-ncope/deck/3222585>, 22.06.2014)

5. *Im Kreis gehen:* Auf dem Boden lag ein grüner Stoffkreis mit 120 cm Durchmesser. An der Seite befand sich eine Startmarkierung. An dieser stellte sich der Proband auf. In den Händen hielt er ein Klemmbrett. Auf das Startsignal hin, bestand die Aufgabe der Versuchsperson darin, 3 Mal nach links um den Kreis herumzugehen. Nach 3 Runden blieb der Proband direkt hinter der Startmarkierung stehen.. Als Nächstes wurde die gleiche Übung nach rechts um den Kreis herum durchgeführt. Bei allen Aufgaben musste der Proband jeweils 3 Runden um den Kreis in normalem sicherem Tempo gehen. Beim dritten und vierten Durchgang – jeweils links und rechts herum – setzte (zeichnete) der Proband auf einem Blatt Papier so viele Kreuze wie möglich. Im fünften und sechsten Durchgang rechnete der Proband so schnell wie möglich minus 7 – während er den Kreis umrundete.. Das Klemmbrett wurde während allen Übungen mit beiden Händen festgehalten.

6. *Geradeaus Gehen*: Der Proband stand an der Startmarkierung. 20 Meter waren vorab abgemessen und mittels Linien auf dem Boden gekennzeichnet worden. Zunächst ging der Proband so schnell wie möglich die 20 Meter. Im nächsten Durchgang wurden die 20 Meter in normalem Gehtempo zurückgelegt. Beim dritten Durchgang setzte der Proband im schnellem Gehtempo („so schnell wie möglich aber sicher“) auf 20 Meter so viele Kreuzchen wie möglich auf ein Din A4 Blatt mit weißen Kästchen. Als letzte Aufgabe ging der Proband so schnell wie möglich 20 Meter, wobei er so schnell wie möglich 172 minus 7 rechnete. Die Rechenschritte und Fehler wurden dabei vom Versuchsleiter notiert.

2.1.5. Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit JMP 10.0 von SAS durchgeführt.

Zur Testung der Signifikanz wurde das Niveau von Alpha 0.05 verwendet. Bei multiplem Testen wurden die p-Werte nach Bonferroni korrigiert.

Die Berechnung der p-Werte wurde mittels Varianzanalyse und post-hoc Student`s T-Test durchgeführt. Die Daten der Konvertierer gingen nicht in die statistische Analyse ein, sind aber deskriptiv mit Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt. Um Normalverteilung zu gewährleisten, wurden alle Sway Parameter außer MPF vor der Analyse log-transformiert. Die Testung auf Normalverteilung erfolgte anhand des Shapiro-Wilk Tests, sowie visueller Inspektion, da bei Stichproben mit über hundert Probanden die Tests auf Normalverteilung falsch negative Ergebnisse liefern^{204,205}.

2.2. Die PMPP Studie im Überblick

2.2.1. Studiendesign und Rekrutierung

Die PMPP - Studie (Ethiknr. 480/2008B01) stellt eine zweijährige Verlaufsuntersuchung dar. Hierfür wurden über die Parkinsonambulanz der Universitätsklinik für Neurologie 16 IPS-Patienten rekrutiert. Aus der PARS („Verlaufsuntersuchung des Vulnerabilitätsfaktors Hyperechogene Substantia nigra bezüglich der Entwicklung eines Morbus Parkinson“) - Studie⁷⁷, wurden

die Probanden mit erhöhtem Risiko für ein IPS (N=40), sowie 41 dazu passende gesunde Kontrollen rekrutiert.

Einschlusskriterium für die Studie war gegebene Einwilligungsfähigkeit, sowie das Vorliegen der schriftlichen Erklärung der Bereitschaft zur Studienteilnahme nach ausführlicher Aufklärung. Weitere Einschlusskriterien waren Alter über 50 Jahre, keine Erkrankungen des Zentralen Nervensystems, kein Alkohol- oder Drogenabusus, keine vormalige Verwendung von Cholinesteraseinhibitoren, keine Einnahme von Neuroleptika über die letzten 6 Monate, vor Beginn der Studie und Mini Mental Test über 24 Punkte¹⁰⁷.

2.2.2. Stichprobe und Gruppeneinteilung

Von den ursprünglich 72 Studienprobanden gingen 13 IPS Patienten, 13 Kontrollen sowie 31 HRP in die Analysen ein. Die Reduktion des Datensatzes kam bei den HRP und IPS Patienten dadurch zu Stande, dass bei 12 Teilnehmern kein FR Test vorlag. Von den 41 Kontrollen hatten nur 20 die Bewegungsmessung absolviert. Von diesen lagen bei 13 ein korrekt durchgeführter FR Test vor. Der Test musste ohne besondere Auffälligkeiten durchgeführt worden sein. Alle Probanden waren in der Lage, den Test beim ersten Mal korrekt durchzuführen.

Die Gruppeneinteilung wird im Folgenden dargestellt.

2.2.2.1. Parkinson Patienten

Probanden mit IPS mussten folgende Kriterien erfüllen: IPS Diagnose nach United Kingdom PD Society Brain Bank Criteria^{21,85}, Hoehn und Yahr Stadium 1, 1,5 oder 2⁵⁷, kein Hinweis auf eine monogenetische IPS Erkrankung und kein Hinweis auf sekundäre Ursachen des Parkinson Syndroms.

2.2.2.2. Hochrisikopersonen für Parkinson

Die HRP wiesen eine Hyperechogenität der Substantia Nigra ($> 0.22 \text{ cm}^2$)⁷³ auf mindestens einer Seite auf. Des Weiteren musste mindestens eines der motorischen Kardinalsymptoms für das IPS (über den UPDRS erfasst) vorliegen oder mindestens 2 der folgenden Risiko- oder Prodromalmarker

zutreffen: einseitig verminderter Armschwung, positive Familienanamnese für IPS, Depression in der Vorgeschichte oder eine Hyposmie ^{107,116}.

2.2.2.3. Kontrollen

Alle Kontrollen wiesen eine normoechogene Substantia Nigra im TCS (<0.22 cm²) und eine negative Familienanamnese für IPS auf. Des Weiteren lagen keine Anzeichen für ein IPS oder für PM oder RM vor. Zusätzlich bestanden keine Depressivität oder Einnahme von Antidepressiva bzw. Neuroleptika, noch Störungen des Zentralen Nervensystems.

2.2.3. Durchführung der Studie

Im Januar und Dezember 2009 fand das Baseline Assessment in Tübingen statt. Die Verlaufsuntersuchungen wurden ein und 2 Jahre später (Januar bis Dezember) durchgeführt. Folgende Untersuchungen wurden im Rahmen der Studie durchgeführt:

- Neurologische Untersuchung und Anamnese
- Transkranielle Sonographie
- Riechtestung ¹⁹⁷
- Ambulante Schlafableitung
- Fragebögen: Parkinson´s Disease Sleep Scale ⁹² und RBDSQ ¹⁹⁹
- Blutentnahme
- Elektroenzephalographie
- Bildgebende Verfahren: Magnetresonanztomographie und Dopamintransport-Szintigraphie
- Neuropsychologische Testung
- Quantitative Bewegungsanalyse: Kurz- und Langzeitaccelerometer Messung

2.2.4. Quantitative Bewegungsmessung

Die quantitative Bewegungsmessung fand zu null, zwölf und vierundzwanzig Monaten im Rahmen der PMPP-Studie statt und wurde – wie bei der TREND-Studie - mit dem DynaPort Hybrid von McRoberts durchgeführt.

Die dabei durchgeführten Untersuchungen waren:

1. *Aufstehen und ruhig stehen bleiben.* Dabei saß der Proband ruhig auf einem Stuhl ohne Armlehne. Auf das Startsignal („Los“) stand die Versuchsperson in normalem Tempo auf und blieb für 10 Sekunden ruhig stehen. Beim 2ten Durchgang erfolgte die Testung in schnellem Tempo.
2. *Five Chair Rise Test:* Der Proband saß ruhig auf einem Stuhl ohne Armlehne. Auf das Startsignal („Los“) stand die Versuchsperson in normalem Tempo auf, richtete sich ganz auf und setzte sich wieder in normalem Tempo hin und stand wieder auf etc. Dies erfolgte 5 Mal. Im zweiten Durchgang erfolgte die Testung in schnellem Tempo.
3. *Timed up and Go Test:* dieser Test wurde identisch zu der bereits erfolgten Beschreibung im Rahmen der TREND-Studie durchgeführt.
4. *Gleichgewichtstest:* Beim Gleichgewichtstest stand der Proband im Semitandemstand und hielt diese Position jeweils für 30 Sekunden. War der Semitandem nicht durchführbar, so konnte die Übung im geschlossenen bzw. offenen Stand ausgeführt werden. Der erste Durchgang fand auf dem Boden mit offenen Augen statt. Beim 2ten Durchgang waren die Augen geschlossen. Der dritte und 4te Durchgang fanden auf einer Airex Matte (Schaumstoffunterlage), zunächst bei offenen und dann bei geschlossenen Augen statt.
5. *Funktionelle Reichweite:* Hierfür standen die Probanden aufrecht. Der rechte Arm war ausgestreckt. Die Startposition wurde dabei mit der beweglichen Platte des Messgerätes eingestellt (vgl. Abbildung 14). Der rechte Arm sollte dabei so weit wie möglich nach vorne gestreckt werden, dabei sollte dieser Arm auf einer Linie bleiben. Diese Position wurde für 10 Sekunden gehalten.

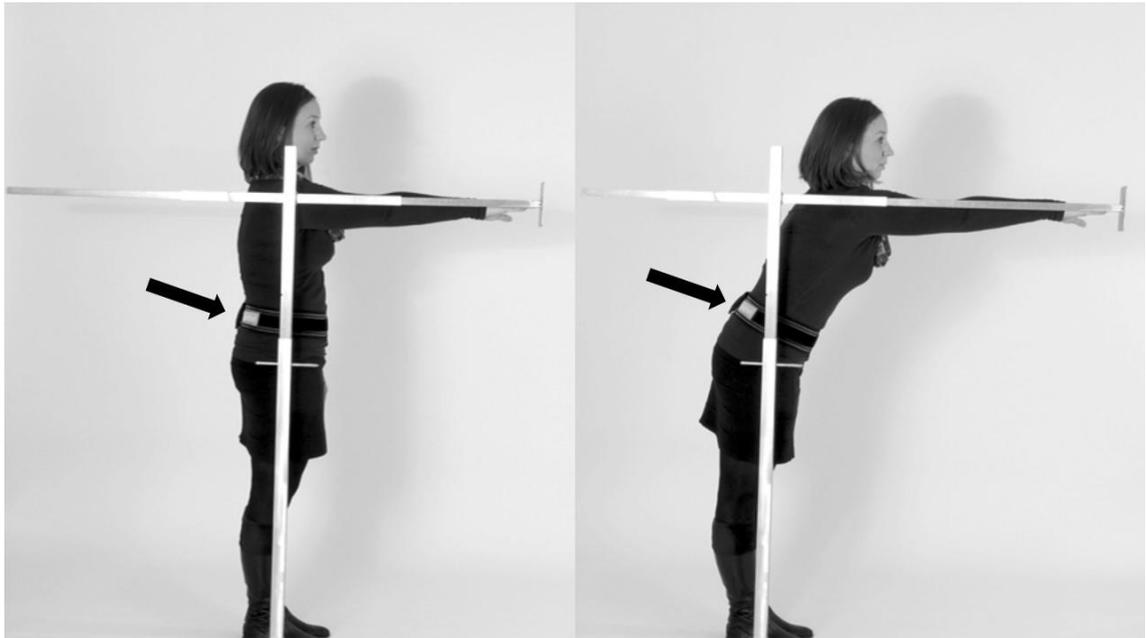


Abbildung 14. Darstellung der Durchführung des Tests der Funktionellen Reichweite. Der Pfeil deutet auf die Position des Sensors.

6. *Im Kreis gehen:* Diese Aufgabe wurde wie obig beschrieben bei der TREND Studie durchgeführt. Als einziger Unterschied galt es bei der PMPP-Studie den Kreis jeweils 5 Mal zu umrunden.
7. *Geradeaus Gehen:* Zunächst wurden 2 Single Task Aufgaben durchgeführt. Dafür füllte der Proband zunächst ein Blatt mit weißen Kästchen aus. Die Zeit bis zum Ausfüllen aller Kästchen wurde dabei gestoppt. Daraufhin füllte der Proband ein Blatt mit weißen und grauen Kästchen aus, bei dem es im Sinne einer Diskriminationsaufgabe, nur die weißen Kästchen auszufüllen galt. Auch hier wurde die Zeit bis zum Ausfüllen aller weißen Kästchen gestoppt.

Nach der Durchführung der Single Task Aufgaben stellte sich der Proband an der Startmarkierung auf. 20 Meter Abstände waren dabei auf dem Boden gekennzeichnet. Zunächst ging der Proband 20 Meter in normalem, anschließend betont langsamem, und drittens schnellem Gehtempo („so schnell wie möglich aber sicher“). Während der Bewegungsaufzeichnung wurde jeweils die Zeit gestoppt. Im vierten Durchgang sollte der Proband so schnell wie möglich gehen und dabei ein Blatt mit weißen Kästchen so schnell wie möglich ausfüllen. Auf die

letzten zwanzig Meter füllte der Proband das Blatt mit den weiß-grau hinterlegten Kästchen aus, indem er jeweils Kreuze in die weiß hinterlegten Felder setzte.

2.2.5. Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit JMP 10.0 von SAS durchgeführt.

Zur Testung der Signifikanz wurde das Niveau von Alpha 0.05 verwendet. Bei multiplem Testen wurden die p-Werte nach Bonferroni korrigiert.

Um zu untersuchen inwieweit ein instrumentierter Test der Funktionellen Reichweite das Potential in sich birgt, zwischen HRP, und zwischen HRP und Kontrollen zu differenzieren, wurde ein explorativer statistischer Ansatz gewählt. Hierfür wurden die aus der Bewegungsmessung – während der maximalen Extensionsphase – erhobenen Sway Parameter verwendet. Nicht normalverteilte Parameter (Jerk AP und ML) wurden vor der Analyse durch Logarithmieren in die Normalverteilung überführt.

Nach der Charakterisierung der Stichprobe erfolgte die Testung auf Unterschiede zwischen IPS Patienten und Kontrollen. Die hieraus gewonnen Parameter, sowie in Vorab-Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe als bedeutsam gefundenen Werte, welche Unterschiede zwischen IPS Patienten und gesunden Kontrollen aufgewiesen hatten, wurden für ein logistisches Regressionsmodell verwendet. Mittels ROC-Analyse wurde die Sensitivität und Spezifität dieser Parameter zur Unterscheidung zwischen HRP und Kontrollen untersucht.

3. Ergebnisse

3.1. Statisches Gleichgewicht an der selbstgewählten Mitte: Sway in einer grossen Kohorte mit und ohne Prodromalmarker für IPS, IPS-Patienten sowie IPS-Konvertierern

Die hier vorgestellten Daten beziehen sich auf die Baseline Untersuchung der TREND-Studie (siehe Abbildung 10).

3.1.1. Demographische und klinische Parameter

Es fanden sich keine Unterschiede in den Untersuchungsgruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht oder allgemeinem kognitivem Funktionsniveau (MMSE). IPS Patienten wiesen höhere UPDRS Werte auf, hinweisend auf vergleichsweise mehr motorische Einschränkungen. Im Durchschnitt waren die IPS Patienten zum Erhebungszeitpunkt 3,1 (2,9) Jahre an IPS erkrankt. Im BDI unterschieden sich die Gruppen signifikant voneinander: Personen mit 0 PM wiesen den niedrigsten BDI Score auf und unterschieden sich signifikant gegenüber den anderen Gruppen. Den zweitniedrigsten Wert wies die Gruppe mit einem PM auf und unterschied sich damit gegenüber den anderen Gruppen mit Ausnahme der IPS Patienten – die den drittniedrigsten Wert aufwiesen. Den höchsten Wert (18,0) wiesen Probanden mit 3 PM auf – vor den mit 2 PM (12,8) – womit beide sich gegeneinander und den anderen signifikant unterschieden. Diese Werte waren auch auf die Gruppeneinteilung zurückzuführen. Schließlich stellte Depression – abgebildet u.a. durch den BDI – einen der PM dar.

Die demographischen und klinischen Daten der Gruppe der Konvertierer beziehen sich auf 2 Jahre vor der klinischen Diagnose und werden in Tabelle 1 deskriptiv mitaufgeführt. Auf die Darstellung der Daten 4 Jahre vor Konversion wurde im Folgenden verzichtet, da zum einen dies nur die Daten zweier Probanden betraf und zum anderen um eine exakte Vergleichbarkeit zu dem Messzeitpunkt 0 bis 2 Jahre vor IPS Diagnose abzubilden.

Die detaillierten Werte werden in Tabelle 1 abgebildet.

Tabelle 1. Darstellung der demographischen und klinischen Daten der Gruppen mit 0, 1, 2 sowie 3 Prodromalmarkern und IPS Patienten sowie der 7 Konvertierer 2 Jahre vor der IPS Diagnose.

	0 (N=272)	1 (N=293)	2 (N=107)	3 (N=11)	IPS (N=34)	p- Wert	Konvertier er (N=7)
Alter [Jahre]	64.3 (7.2)	63.3 (7.5)	62.9 (6.8)	65.7 (7.5)	65.1 (6.9)	0.17	72.3 (4.0)
Geschlecht, % weiblich (N)	51 (138)	54 (159)	51 (55)	64 (7)	47 (16)	0.80	14 (1)
Grösse [cm]	171.1 (8.3)	170.9 (8.0)	170.6 (8.2)	167.3 (7.9)	172.6 (10.3)	0.44	178.2 (2.6)
Gewicht [kg]	74.6 (13.0)	74.1 (13.9)	76.9 (12.9)	80.5 (29.4)	78.4 (16.4)	0.12	79.3 (10.4)
MMSE (0-30)	28.9 (1.1)	28.9 (1.1)	28.5 (1.6)	29.2 (0.8)	28.4 (1.5)	0.20	28.2 (1.2)
BDI (0-63)	5.2 (3.8)	8.6 (6.5) *	12.8 (9.4) **	18.0 (8.6) **°	9.2 (6.9) *°§	< 0.000 1	5.2 (2.6)
UPDRS III (0-129)	1.6 (2.6)	2.2 (3.1)	3.1 (3.3)	3.2 (3.3)	24.9 (12.4) **°	< 0.000 1	7.7 (5.1)
Krankheits- dauer [Jahre]					3.1 (2.9)		

Legende: Darstellung der Daten mit Mittelwert (Standardabweichung) bzw. Prozent (Gesamtanzahl). Berechnung der p-Werte mittels Chi-Quadrat-Test, Pearson-Test bzw. Varianzanalyse und post-hoc Student's T-Test. Korrektur der p-Werte nach Bonferoni: p = <0.010 ($\alpha = 0.05 / 5$, als Korrekturfaktor für multiples Testen) verglichen mit 0 *, einem +, 2 °, 3 § Prodromalmarkern für IPS.

3.1.2. Vergleich der Sway Parameter zwischen den Gruppen mit 0, 1, 2, 3
Prodromalmarkern und IPS Patienten

Die Darstellung der Sway Parameter erfolgte aufgeteilt in Fläche, Geschwindigkeit, Beschleunigung, Jerk und MPF in Bezug auf die untenstehenden Gruppen.

Im Vergleich der 4 Gruppen mit 0 bis 3 PM zu den IPS Patienten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Sway Parameter, außer in der Bedingung mit geschlossenen Augen auf der Schaumstoffmatte stehend ($p > 0.010$). Die Werte, welche im Rahmen dieser Bedingung erhoben wurden, werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 2. Vergleich der Gruppen mit 0, 1, 2 und 3 Prodromalmarkern und IPS Patienten. Die Werte der 7 Konvertierer 2 Jahre vor Diagnosestellung sind zur Vergleichbarkeit deskriptiv abgetragen.

	0	1	2	3	IPS	p-Wert	Konvertierer
<u>Fläche</u>							
Log RMS AP [mm]	2.31 (0.37)	2.33 (0.41)	2.30 (0.34)	2.53 (0.48)	264 (0.46)	<0.0001 *o§	2.60 (0.17)
Log RMS ML [mm]	2.34 (0.37)	2.36 (0.38)	2.34 (0.37)	2.49 (0.54)	2.51 (0.43)	0.07	2.40 (0.21)
<u>Geschwindigkeit</u>							
Log RMS AP vel [mm/s]	3.70 (0.49)	3.67 (0.49)	3.66 (0.47)	4.01 (0.59)	3.83 (0.43)	0.09	3.93 (0.43)
Log RMS ML vel [mm/s]	3.80 (0.58)	3.86 (0.58)	3.82 (0.52)	3.93 (0.81)	3.95 (0.46)	0.49	4.04 (0.43)
<u>Beschleunigung</u>							
Log MA RMS AP [mG]	2.53 (0.43)	2.38 (0.46)	2.33 (0.43)	2.56 (0.55)	2.61 (0.34)	0.013	2.61 (0.39)
Log MA RMS ML [mG]	2.63 (0.46)	2.65 (0.50)	2.61 (0.47)	2.75 (0.67)	2.72 (0.36)	0.75	2.84 (0.34)

<u>Jerk</u>									
Log JERK AP	4.10	3.17	4.05	4.53	4.50	0.11	4.71 (0.61)		
[mG/s]	(0.97)	(1.01)	(0.97)	(1.22)	(0.86)				
Log JERK ML	4.77	4.77	4.65	5.22	4.66	0.77	5.29 (0.51)		
[mG/s]	(1.09)	(1.1.7)	(1.13)	(1.60)	(0.94)				
MPF [Hz]	4.71	4.62	4.64	4.16	4.05	<0.0001	4.50 (0.69)		
	(0.77)	(0.73)	(0.78)	(0.62)	(0.91)	*+°			

Legende: Darstellung der Daten mit Mittelwert (Standardabweichung). Berechnung der p-Werte mittels Varianzanalyse und post-hoc Student's T-test. Korrektur der p-Werte nach Bonferroni: $p = <0.010$ ($\alpha = 0.05 / 5$, als Korrekturfaktor für multiples Testen) verglichen mit 0 *, einem +, 2 °, 3 § Prodromalmarkern für IPS. Die Daten der Konvertierer gingen nicht in die statistische Analyse ein, sind aber deskriptiv mit Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt. Alle Sway Parameter außer MPF wurden, um Normalverteilung zu gewährleisten, vor der Analyse log-transformiert. Alle abgebildeten Sway Parameter wurden bei geschlossenen Augen auf einer Schaumstoffmatte erhoben.

Nachfolgend erfolgt die detaillierte Darstellung anhand der graphischen Abbildungen der Sway Parameter. Die signifikanten Unterschiede sind dabei in blau eingetragen. Da insbesondere die Unterschiede der 3 PM Gruppe gegenüber denen mit 0, 1 und 2 PM von besonderem Interesse – im Hinblick auf eine Differenzierung von HRP – sind, wurden die explorativen Ergebnisse des post-hoc Student's T-Test für diese Gruppe bei p-Werten < 0.1 in rot in den Graphiken markiert.

Signifikante Unterschiede zwischen allen Gruppen (ANOVA) ergaben sich für die Fläche (log RMS AP) in anterior-posteriorer Richtung sowie MPF.

Hinsichtlich des Parameters Fläche unterschieden sich die IPS Patienten signifikant von den Gruppen mit 0, 1, 2 PM (s. Abbildung 15). Die Gruppe mit 3 PM unterschied sich nicht signifikant von den IPS Patienten. Im post-hoc Student's T-Test war ein Trend für die 3 PM Gruppe erkennbar, welche sich in AP Richtung zur Gruppe mit 0 PM mit $p = 0.07$ sowie zur Gruppe mit 2 PM mit $p=0.06$ unterschieden.

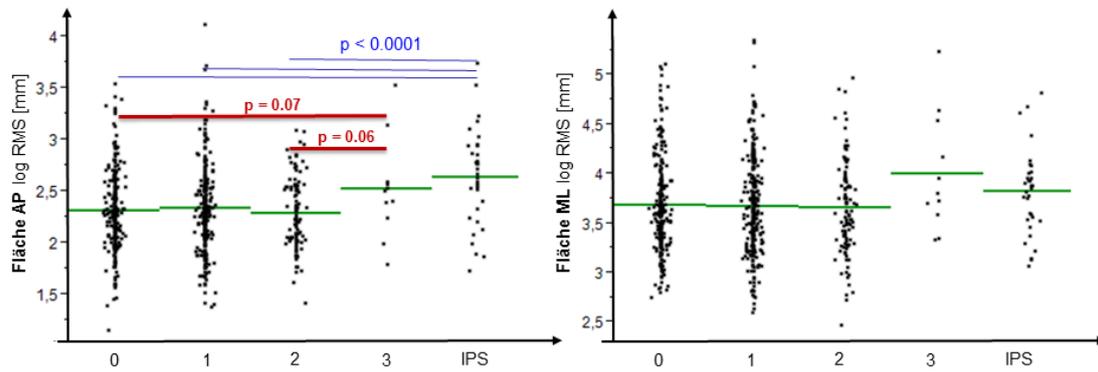


Abbildung 15. Darstellung des Parameters Fläche in AP und ML Richtung.

Der Parameter Geschwindigkeit unterschied sich nicht signifikant zwischen den untersuchten Gruppen. Bei explorativ durchgeführtem post-hoc Student's T-Test zeigte sich ein Trend in AP Richtung für einen Unterschied der 3 PM Gruppe gegenüber der 0 (nicht korrigiertes $p=0.03$), 1 (nicht korrigiertes $p=0.02$) und 2 PM Gruppe (nicht korrigiertes $p=0.02$).

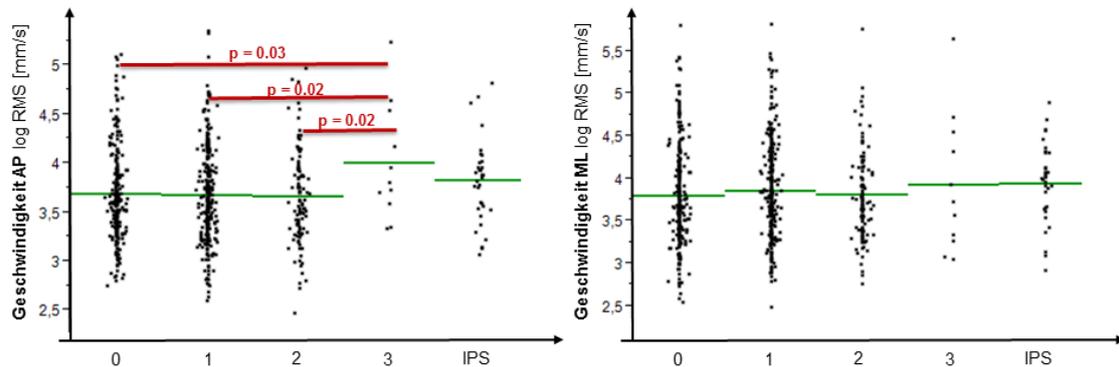


Abbildung 16. Darstellung des Parameters Geschwindigkeit in AP und ML Richtung.

Der Parameter Beschleunigung unterschied sich nicht signifikant zwischen den untersuchten Gruppen. In AP Richtung zeigte sich mit $p=0.013$, im Sinne eines Trends, Unterschiede zwischen den PM Gruppen. Der explorativ durchgeführte Student's T-Test zeigte, dass die Unterschiede durch den Vergleich jeweils der 0 PM ($p=0.0018$), ein PM ($p=0.049$) und 2 PM Gruppen ($p=0.019$) mit der IPS Gruppe zu Stande kamen (vgl. Abbildung 17).

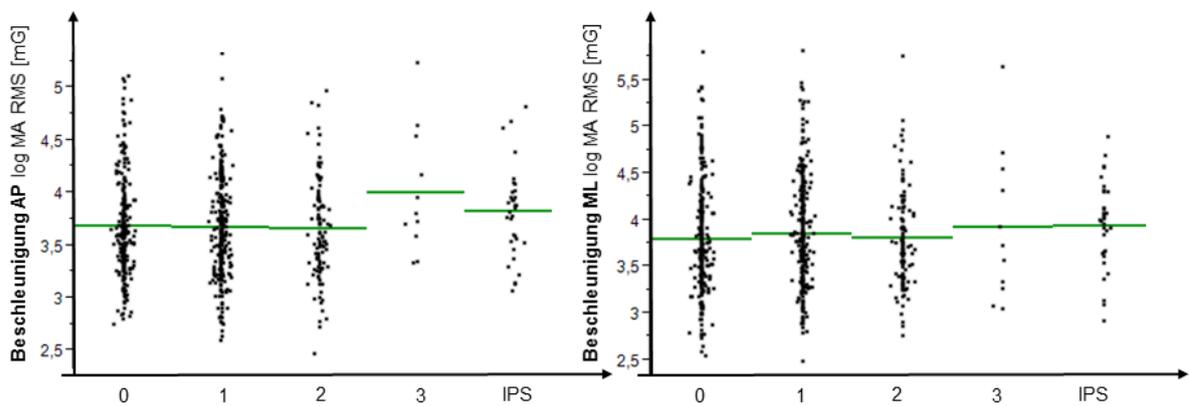


Abbildung 17. Darstellung des Parameters Beschleunigung in AP und ML Richtung.

Der Parameter JERK unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Bei Betrachtung der Graphiken (vgl. Abbildung 18) erschien dieser – insbesondere in ML Richtung – möglicherweise U-förmig.

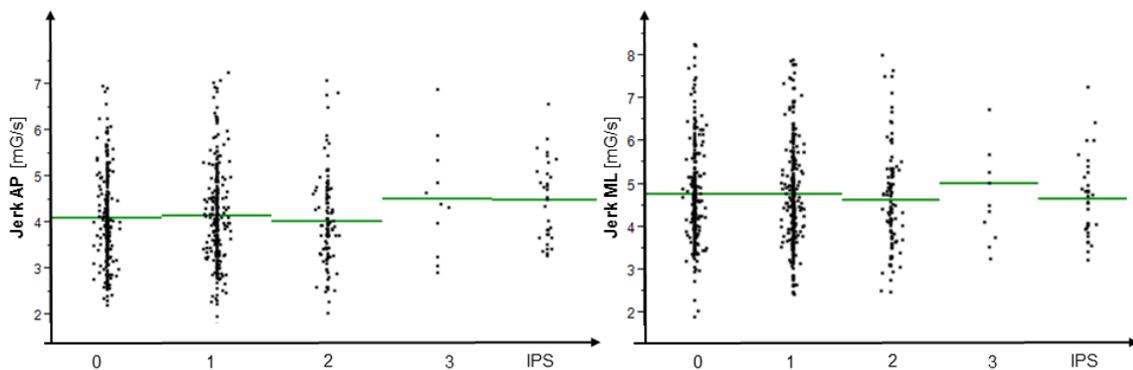


Abbildung 18. Darstellung des Parameters Jerk in AP und ML Richtung.

Der Parameter MPF unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen. Die IPS Patienten unterschieden sich signifikant zu den Gruppen mit 0, 1 und 2 PM (alle $p < 0.0001$). Des Weiteren zeigte sich ein Trend hin zu signifikanten Unterschieden zwischen der Gruppe mit 3 PM, und jener mit 0 (nicht korrigiertes $p = 0.018$), 1 (nicht korrigiertes $p = 0.047$) und 2 PM (nicht korrigiertes $p = 0.046$). Der Graph deutete einen linear abnehmenden Verlauf an (siehe Abbildung 19).

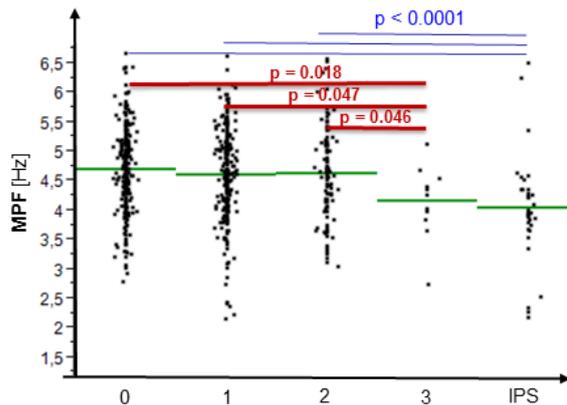


Abbildung 19. Darstellung des Parameters MPF.

3.1.3. Sway Parameter der 7 Konvertierer

Im Folgenden werden die Daten der 7 Konvertierer im Verlauf, im Vergleich zu IPS Patienten, mit kürzerem und längerem Krankheitsverlauf dargestellt.

3.1.3.1. Assoziation mit Risiko- und Prodromalmarkern

Zum Zeitpunkt der Diagnose wiesen 3 der 7 Konvertierer eine RBD auf. Dabei lag diese bei 2 gemeinsam mit einer Hyposmie vor, bei einem gepaart mit einer anamnestischen lifetime Depression. Zwei der Konvertierer waren – in Hinblick auf die 3 PM: Hyposmie, Depression und RBD - als hyposmisch eingruppiert, 2 als gesunde Kontrollen, wobei einer davon 2 Jahre vorab in die RBD Gruppe fiel. Es zeigte sich in der retrospektiven Analyse, dass 4 in der Zugehörigkeit zu der PM Eingruppierung konstant blieben und 3 der Konvertierer die Gruppen wechselten – und dies sowohl nach oben bzw. unten. Für die 3 Messzeitpunkte ergab sich für die Konvertierer folgendes Bild:

Tabelle 3. Darstellung der Eingruppierung der Konvertierer nach den erhobenen PM zu den jeweiligen Messzeitpunkten. In Klammern ist der Zeitpunkt der Diagnose (D) vermerkt.

	Baseline	1. Follow-up	2. Follow-up
1	Gesunde Kontrolle	Hyposmie + RBD (D)	Nicht gekommen
2	Depression	Depression + RBD (D)	Depression + RBD
3	RBD	Gesunde Kontrolle (D)	Nicht gekommen
4	Hyposmie	Hyposmie	Hyposmie (D)

5	Gesunde Kontrolle	Gesunde Kontrolle (D)	Gesunde Kontrolle
6	Hyposmie + RBD	Hyposmie + RBD	Hyposmie + RBD (D)
7	Hyposmie	Hyposmie (D)	Hyposmie

Bei Betrachtung der demographischen und klinischen Daten fiel der hohe Männeranteil (86%) auf. Auch stellte sich die Gruppe der Konvertierer im Vergleich zu den 3 PM Gruppen als älter dar. Sie wies im Mittel auch höhere UPDRS Werte auf (7.7). Dies war ein doppelt so hoher Punktwert wie jener der 2 PM und 3 PM Gruppe. 5 Konvertierer hatten eine Hyperechogenität der Substantia Nigra. Bei den beiden anderen war der Wert auf Grund des zu engen Knochenfensters nicht bestimmbar. 2 der 7 Konvertierer berichteten eine positive Familienanamnese für IPS, bei beiden lag die Erkrankung mütterlicherseits vor. Bei den anderen 5 war diese – mit Ausnahme eines Essentiellen Tremors in einer Familie – leer.

3.1.3.2. Sway Pattern vor der klinischen Diagnose IPS

Das Gleichgewichtsverhalten der Konvertierer zu circa 4 bis 2 Jahren, sowie bei bis zu 2 Jahren vor der klinischen Diagnose, wurde im Vergleich zu IPS Patienten dargestellt. Zur besseren Abbildung des Krankheitsprogresses von vor der Diagnose bis danach sind die Konvertierer jeweils mit Symbolen gekennzeichnet. Des Weiteren erfolgte die Unterteilung in IPS Patienten, mit kürzerem Krankheitsverlauf (IPS kurz, Krankheitsdauer ≤ 3 Jahre) sowie längerem Krankheitsverlauf (IPS lang, Krankheitsdauer ≥ 5 Jahre).

Die Werte der Sway Parameter sind in Tabelle 4 detailliert aufgeführt:

Tabelle 4. Sway Parameter im Verlauf von prodromalem bis moderat ausgeprägtem klinischen IPS. Werte der 7 Konvertierer zu den Zeitpunkten 4 bis 2 Jahre vor Diagnose (4 – 2 Jahre prä IPS) und bis zu 2 Jahre vor Diagnose (2 – 0 Jahre prä IPS).

4 - 2 Jahre prä IPS	2 - 0 Jahre prä IPS	IPS kurz N=26	IPS lang N=13
N=2	N=7		

<u>Fläche</u>				
Log RMS AP [mm]	2.30 (0.01)	2.60 (0.17)	2.54 (0.50)	2.82 (0.35)
Log RMS ML [mm]	2.13 (0.06)	2.40 (0.21)	2.42 (0.39)	2.67 (0.46)
<u>Geschwindigkeit</u>				
Log RMS AP vel [mm/s]	3.74 (0.30)	3.93 (0.16)	3.83 (0.09)	3.83 (0.12)
Log RMS ML vel [mm/s]	3.79 (0.33)	4.04 (0.18)	3.88 (0.10)	4.05 (0.13)
<u>Beschleunigung</u>				
Log MA RMS AP [mG]	2.20 (0.08)	2.71 (0.36)	2.51 (0.30)	2.76 (0.34)
Log MA RMS ML [mG]	2.69 (0.17)	2.88 (0.37)	2.63 (0.29)	2.88 (0.42)
<u>Jerk</u>				
Log JERK AP [mG/s]	3.85 (0.14)	4.95 (0.43)	4.34 (0.71)	4.77 (1.04)
Log JERK ML [mG/s]	5.11 (0.37)	5.35 (0.55)	4.44 (0.77)	5.02 (1.09)
MPF [Hz]	4.29 (0.43)	4.56 (0.76)	4.12 (0.87)	3.94 (1.00)

Legende: Darstellung der Daten mit Mittelwert (Standardabweichung). Berechnung der p-Werte mittels Varianzanalyse. Berechnung des p-Wertes über die Gruppen etwa 4 und etwa 2 Jahre vorä IPS, IPS kurz und IPS lang. Alle Sway Parameter außer MPF wurden um Normalverteilung zu gewährleisten vor der Analyse log-transformiert. Alle abgebildeten Sway Parameter wurden bei geschlossenen Augen auf einer Schaumstoffmatte erhoben.

In Bezug auf die Fläche zeigte sich ein linearer Verlauf mit zunehmenden Werten von den Konvertierern über IPS kurz zu IPS lang (siehe Abbildung 20).

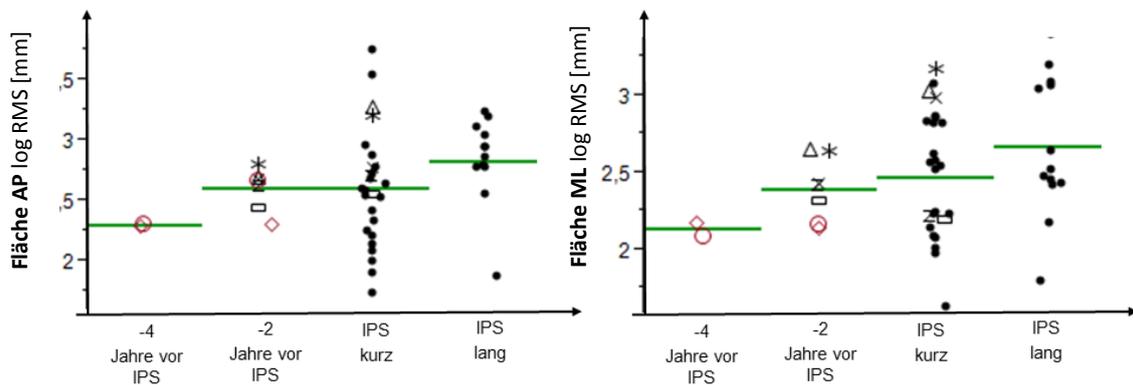


Abbildung 20. Darstellung des Parameters Fläche in AP und ML Richtung.

Der Parameter Geschwindigkeit zeigte in AP Richtung einen von der Tendenz her linear abnehmenden Verlauf. In ML Richtung zeigte sich zwischen den Gruppen etwa 2 Jahre vor IPS, IPS kurz und IPS lang ein leicht U-förmiger Verlauf (siehe Abbildung 21).

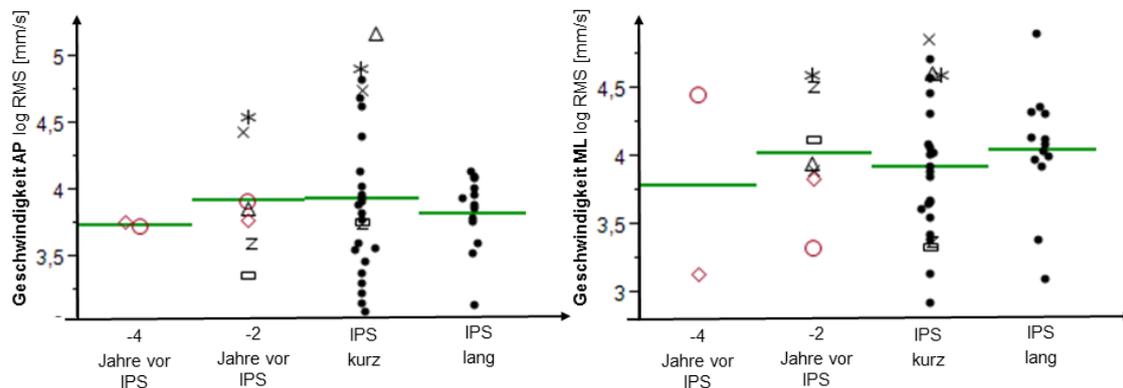


Abbildung 21. Darstellung des Parameters Geschwindigkeit in AP und ML Richtung.

Der Parameter Beschleunigung zeigte einen U-förmigen Verlauf zwischen den Gruppen etwa 2 Jahre vor IPS, IPS kurz und IPS lang sowohl in AP und ML Richtung (siehe Abbildung 22).

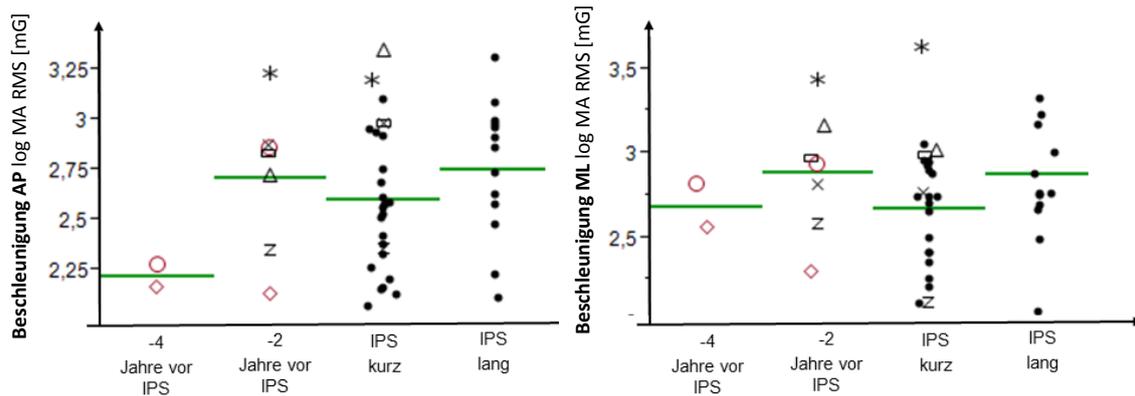


Abbildung 22. Darstellung des Parameters Beschleunigung in AP und ML Richtung.

Der Parameter Jerk zeigte einen U-förmigen Verlauf zwischen den Gruppen 2 – 0 Jahre prä IPS, IPS kurz und IPS lang sowohl in AP und ML Richtung (siehe Abbildung 23).

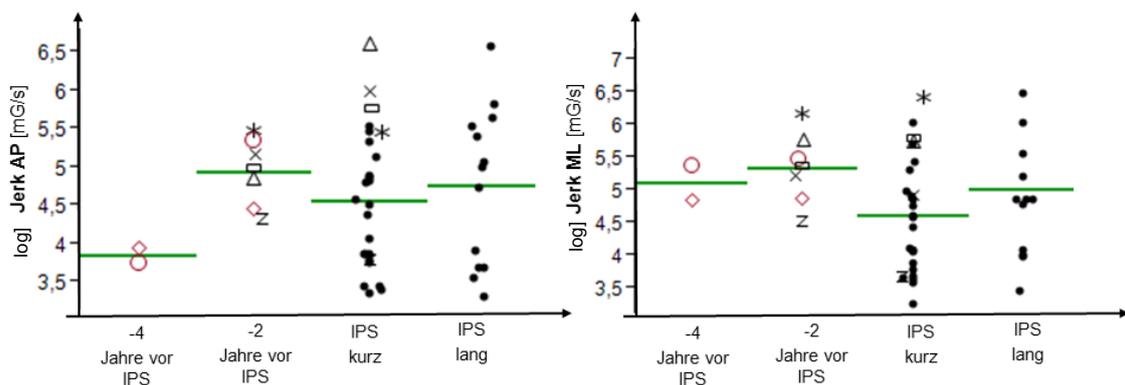


Abbildung 23. Darstellung des Parameters Jerk in AP und ML Richtung.

Der Parameter MPF zeigte einen abnehmenden Verlauf von Gruppe etwa 2 Jahre vor IPS, IPS kurz und IPS lang (siehe Abbildung 24).

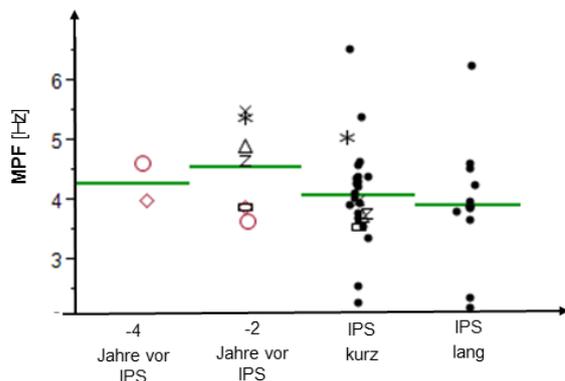


Abbildung 24. Darstellung des Parameters MPF.

3.2. Statisches Gleichgewicht an der selbstgewählten Grenze der Stabilität: der instrumentierte Test der Funktionellen Reichweite zur Unterscheidung von Kontrollen, Personen mit Prodromalmarker für IPS, und IPS-Patienten

3.2.1. Demographische und Klinische Parameter

Zwischen den 3 Gruppen (vgl. Tabelle 1) fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht sowie kognitiver Leistung im MMSE. IPS Patienten hatten signifikant höhere UPDRS und BDI Werte. Kontrollen wiesen niedrigere UPDRS Werte als HRP auf. Der UPDRS bildete hierbei die Schwere der motorischen Symptome ab, der BDI das Ausmaß der Depressivität.

IPS Patienten und HRP hatten vergleichbare Werte bezüglich der Hyperechogenität der Substantia nigra, wobei beide sich signifikant gegenüber den Kontrollen unterschieden ($p < 0.017$).

Da in diesem Teil der Arbeit ein modellbasierter Ansatz gewählt wurde, in dem die Unterschiede zwischen IPS Patienten und Kontrollen die Grundlage für die nachfolgenden Analysen stellen, sind die Tabellen und Abbildungen nach diesem Schema aufgebaut und unterscheiden sich zu Punkt 3.1.

Tabelle 5. Darstellung der demographischen und klinischen Daten.

	IPS Patienten (N=13)	Kontrollen (N=13)	HRP (N=31)	p-Wert
Alter [Jahre]	65.0 (9.4)	63.9 (7.3)	62.6 (5.0)	0.53
Geschlecht, N männlich (%)	8 (62)	7 (54)	23 (74)	0.38
Grösse [m]	1.73 (0.08)	1.71 (0.09)	1.74 (0.06)	0.64
Gewicht [kg]	77 (11)	72 (6)	78 (12)	0.23
BMI [kg/m²]	25.6 (2.8)	24.6 (1.9)	25.8 (3.2)	0.44
MMSE (0-30)	29.3 (0.9)	29.7 (0.5)	29.1 (0.8)	0.10
BDI (0-63)	9.6 (8.3)	2.9 (3.6) *	5.7 (4.8)	0.01
UPDRS III (0-129)	26.8 (11.0)	0.2 (0.6) *	3.0 (3.0) *#	< 0.0001
SN+ [cm²]	0.24 (0.04)	0.12 (0.03) *	0.26 (0.05) *#	< 0.0001
AAO [Jahre]	60.5 (8.9)			
Krankheits- dauer [Jahre]	4.5 (2.8)			

Legende: Angaben mit Mittelwert und mit Standardabweichung oder Anzahl und Häufigkeit. Die p-Werte wurden mittels ANOVA und post-hoc-Student's T-Test berechnet oder mit Pearson's Chi Quadrat-Test. AAO, *age at onset*, Krankheitsbeginn; BDI, Beck'scher Depressionsinventar; BMI, Body Mass Index; HRP, Hochrisikopersonen für Parkinson; MMSE, Mini-Mental State Examination Test; SN+, Hyperechogenität der Substantia Nigra; UPDRS III, Motorischer Teil der Unified Parkinson Disease Rating Scale. *p<0.017 im Vergleich zu IPS Patienten; #p<0.017 verglichen mit Kontrollen.

3.2.2. Unterschiede zwischen IPS Patienten und Kontrollen

IPS Patienten unterschieden sich von Kontrollen in den folgenden Parametern: FR Reichweite sowie Beschleunigung in anterior-posteriorer (AP) und medio-lateraler (ML) Richtung (vgl. Tabelle 2). Keine signifikanten p-Werte ($p > 0.05$) ergaben sich für die Parameter Fläche, Geschwindigkeit in AP und ML, Jerk in AP und ML und MPF.

Im Vergleich zu den, bei der Untersuchung des statischen Gleichgewichts aus der selbstgewählten Mitte, verwendeten Sway Parametern fand hier nur die Fläche und nicht die Fläche AP und ML Anwendung. Dies geschah aus der

Rationale heraus, dass bei einer Messung in eine vorgegebene Richtung einen „robusteren“ Parameter darstellt.

Tabelle 6. Quantitative Parameter des Tests der Funktionellen Reichweite.

	IPS Patienten (N=13)	Kontrollen (N=13)	p-Wert	HRP (N=31)
FR Reichweite [cm]	24.6 (4.6)	30.7 (5.87)	0.03	29.3 (6.1)
<u>Fläche</u>				
Sway Fläche [log mm ²]	20.3 (36.8)	14.5 (13.5)	0.50	10.3 (14.6)
<u>Geschwindigkeit</u>				
RMS AP [mm/s]	21.8 (30.3)	18.9 (14.6)	0.78	25.0 (21.3)
RMS ML [mm/s]	22.4 (24.7)	17.2 (12.8)	0.50	17.6 (17.0)
<u>Beschleunigung</u>				
MA RMS AP [mG]	455 (189)	582 (146)	0.04	627 (169)
MA RMS ML [mG]	37 (19)	66 (39)	0.02	55 (43)
<u>Jerk</u>				
Log Jerk AP [mG/s]	4.6 (6.3)	4.5 (4.2)	0.97	18.1 (40.2)
Log Jerk ML [mG/s]	9.4 (12.7)	5.8 (7.0)	0.38	9.9 (11.0)
<u>MPF [Hz]</u>	6.1 (0.5)	5.5 (0.5)	0.40	6.0 6.1 (0.3)

Legende: Darstellung mit Mittelwert (Standardabweichung). Die Werte der IPS Patienten und Kontrollen wurden mittels Student's T-Test verglichen. Die Werte der HRP Gruppe sind aus Vergleichsgründen mitabgebildet.

In Abbildung 25 sind die Funktionelle Reichweite sowie die Beschleunigung in AP und ML für die 3 untersuchten Gruppen aufgetragen. Sowohl in der FR

Reichweite wie auch in der Beschleunigung ML wiesen Kontrollen die höchsten Werte auf, wohingegen bei der Beschleunigung in AP Richtung die HRP höhere Werte als IPS Patienten und auch Kontrollen aufwiesen.

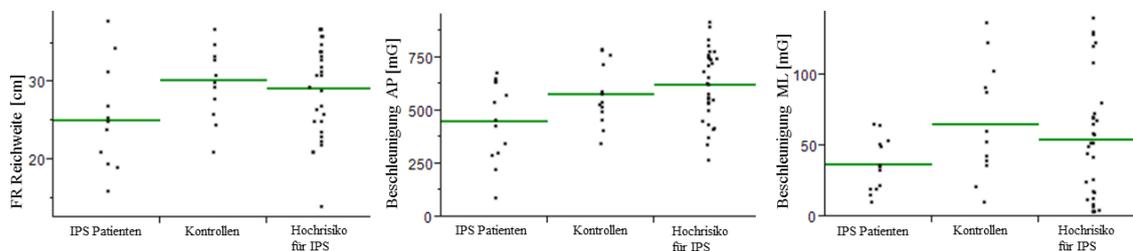


Abbildung 25. Graphische Darstellung der signifikant unterschiedlichen Parameter zwischen IPS Patienten und Kontrollen. Die Werte der HRP (Hochrisiko Gruppe für IPS) sind zum Vergleich mitabgetragen.

3.2.3. Unterscheidung zwischen Hochrisikopersonen für IPS und gesunden Kontrollen – ein modellbasierter Ansatz

Die drei obig erwähnten signifikant unterschiedlichen Parameter – zwischen IPS und Kontrollen – wurden über einen modellbasierten Ansatz darauf getestet, inwiefern eine Differenzierung zwischen HRP und Kontrollen möglich ist. Der Einschluss dieser Werte ergab eine AUC von 0.70 mit einer Spezifität von 70% und einer Sensitivität von 77% (siehe Tabelle 7).

Da in Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe Unterschiede im Jerk – sowohl in AP und ML Richtung – zwischen HRP und Kontrollen gezeigt wurden, schlossen wir diese zusätzlich in unseren explorativen, modellbasierten Ansatz ein. In Abbildung 26 sind die Jerk Parameter im Vergleich zwischen IPS, HRP und Kontrollen aufgetragen. Bemerkenswert waren die hohen Jerk Werte der HRP Gruppe - insbesondere in die AP Richtung – , verglichen mit den IPS Patienten und Kontrollen.

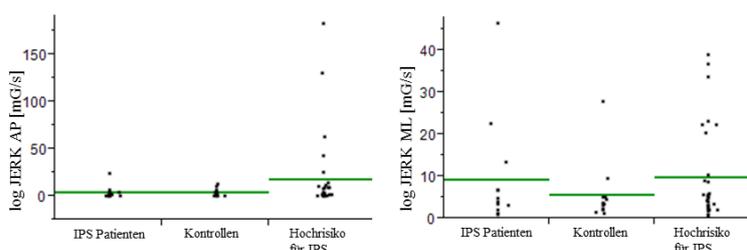


Abbildung 26. Graphische Darstellung der JERK Parameter, welche zusätzlich auf Grund von Vorarbeiten in das Modell eingeschlossen wurden.

Der Einschluss von Jerk AP und ML verbesserte die AUC auf 0.77 bei einer Spezifität von 85% sowie 74% Sensitivität.

In Tabelle 7 sind die AUC, Sensitivität und Spezifität der einzelnen Parameter und additiven Modelle abgetragen.

Tabelle 7. Area under the curve (AUC), Sensitivität und Spezifität der Parameterkombinationen, welche signifikant zwischen IPS Patienten und Kontrollen verschieden sind bzw. welchen in Vorarbeiten von Maetzler et al. (2012b) bei HRP als verändert aufgezeigt werden konnten.

	AUC	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
FR	0.51	41	75
AP	0.56	55	66
ML	0.61	70	58
FR + A AP	0.60	77	66
FR + A ML	0.63	51	83
FR+ A AP + A ML	0.70	77	70
FR + A AP + A ML + JERK AP + JERK ML	0.77	74	85

Legende: Testung auf Diskriminationsfähigkeit zwischen HRP und Kontrollen. AP, anterior-posterior; A AP, Beschleunigung in anterior-posteriore Richtung, A ML, Beschleunigung in mediolaterale Richtung; FR, Funktionelle Reichweite; ML, mediolateral.

Abbildung 27 stellt das Modell mit der höchsten AUC und besten Voraussage hinsichtlich Sensitivität und Spezifität von der o.g. Kombination von iFR Parametern für die Differenzierung von HRPD gegenüber Kontrollen graphisch dar.

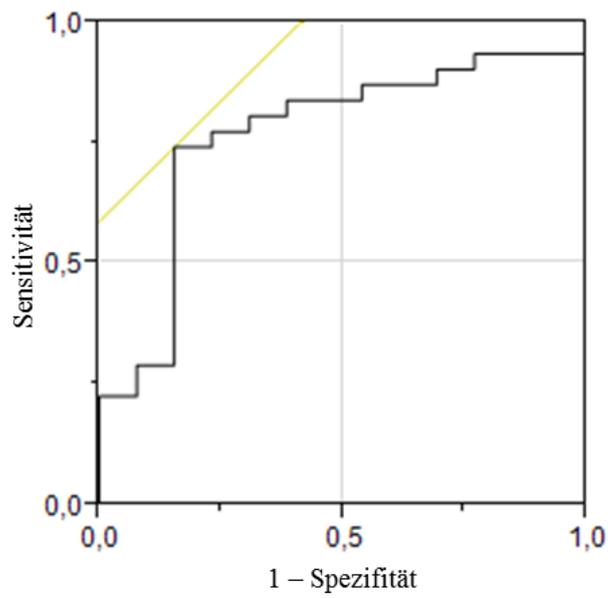


Abbildung 27. Darstellung der *Area under the curve* (AUC) von 0,77, welches einer Spezifität von 85%, und einer Sensitivität von 74% für die Trennung zwischen HRP und gesunden Kontrollen entspricht.

4. Diskussion

Das IPS beginnt Jahre, wenn nicht Jahrzehnte bevor eine klinische Diagnose möglich ist. Eine frühere Diagnose würde sowohl die Möglichkeit einer kausalen, neuroprotektiven Therapie bieten, als auch ein tieferes Verständnis der Erkrankung bewirken können. Marker bzw. Parameter, welche in der prodromalen Phase der Erkrankung HRP bzw. diejenigen, die ein IPS entwickeln werden, von gesunden Kontrollen zu unterscheiden vermögen, stellen eine große Chance für die zukünftige Definition einer Population für potentiell neuroprotektive Therapie dar.

In der prodromalen Phase des IPS finden sich motorische „Frühzeichen“, welche der Erkrankung vorangehen^{24,30,118,126}. Inertiale Sensorsysteme stellen eine kostengünstige und einfache Möglichkeit dar, Veränderungen der Motorik und des Gleichgewichts, wie z.B. der posturalen Stabilität^{63,173} zu erfassen.

Die vorliegende Arbeit stellte die Testung des statischen Gleichgewichts, an der selbstgewählten Mitte anhand der Sway Parameter der Baseline-Untersuchung, einer großen Studie zur Früherkennung von IPS und Alzheimer vor. Die Unterteilung der Kohorte erfolgte nach 0, 1, 2 und 3 PM im Vergleich zu IPS Patienten. Dieser Ansatz sollte mögliche Tendenzen in Richtung eines Progresses bzw. Unterschiede der 3 PM Gruppen darstellen können. Des Weiteren wurde die Testung des statischen Gleichgewichts in der selbstgewählten Mitte - mittels inertialer Sensoren - von 7 Konvertierern bis zu 4 Jahre vor der klinischen Diagnose des IPS dargestellt und beschrieben. Dies stellt unseres Wissens den ersten uns bekannten Ansatz dar, die Sway Pattern im Progress des IPS ab einem sehr frühen, präklinischen Zeitpunkt abzubilden. Zusätzlich untersuchten wir als erste die Anwendung eines instrumentierten Tests der Funktionellen Reichweite – als Testung des statischen Gleichgewichts an der selbstgewählten Grenze - als Möglichkeit HRP von gesunden Kontrollen zu unterscheiden. Das Ziel der vorliegenden Arbeiten war es, durch die Analysen einen Beitrag zur Selektion von Parametern zu leisten, welche für die Früherkennung des IPS Verwendung finden könnten.

Im Folgenden sollen zunächst die Ergebnisse der Messung des statischen Gleichgewichts an der selbstgewählten Mitte mittels Sway Parameter aus der TREND-Studie sowie die Sway Pattern der Konvertierer aus derselben im Vergleich zu IPS Patienten, mit kürzerem und längerem Krankheitsverlauf diskutiert werden. Im 2ten Teil der Diskussion werden die Ergebnisse des iFR dargestellt.

4.1. Statisches Gleichgewicht an der selbstgewählten Mitte: Sway in einer grossen Kohorte mit und ohne Prodromalmarker für IPS, IPS-Patienten sowie IPS-Konvertierer

4.1.1. Vergleich der Sway Parameter zwischen den Gruppen mit 0, 1, 2, 3 Prodromalmarkern und IPS Patienten

Im Vergleich der Gruppen mit 0, 1, 2 und 3 PM ergaben sich Unterschiede in Bezug auf die Parameter Fläche AP sowie MPF. Die Parameter unterschieden sich jeweils zwischen der Gruppe mit IPS und den Gruppen mit 0, 1 und 2 PM. Bezüglich der Fragestellung, inwiefern sich Probanden mit einem erhöhten Risiko für IPS – in dieser Kohorte insbesondere die 3 PM Gruppe^{33,34,206} – mittels Sway Parameter von Probanden mit einem niedrigeren Risiko für IPS – insbesondere die 0 als auch sicher z.T. die 1 PM Gruppe – abgrenzen lassen, wurde z.T. explorativ ein post-hoc Student's T-Test durchgeführt. Es zeigten sich Trends hin zu einem Unterschied zwischen der 3 PM Gruppe zu 0,1 und 2 PM hinsichtlich der Parameter Fläche AP, Geschwindigkeit AP sowie MPF.

Es liegen bislang nur sehr wenige Arbeiten vor, die mittels quantitativer Bewegungsanalyse in HRP systematisch das statische Gleichgewicht abgebildet haben. Vorarbeiten von Mancini und Kollegen zeigten, dass die Sway Parameter Fläche, Geschwindigkeit und Jerk in ML Richtung zwischen IPS Patienten direkt zu Diagnosezeitpunkt, sowie 6 und 12 Monate danach sich jeweils untereinander als auch gegenüber Kontrollen unterschieden. Diese Befunde passen bezüglich Fläche und Geschwindigkeit gut zu den Ergebnissen in unserer Kohorte. Insbesondere bei der Fläche in AP Richtung schien ein linearer Zusammenhang zu bestehen. Eine andere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass sowohl die Parameter Fläche als auch Geschwindigkeit mit der

Schwere des Krankheitsverlaufes beim klinisch diagnostizierten IPS zusammenhängen¹⁹⁴. Interessant ist dieser Befund, wenn der UPDRS Wert der PM Gruppen in die Überlegungen miteinbezogen wurde. Je mehr PM eine Gruppe hatte, desto höher war ihr mittlerer UPDRS Score. Dieser Befund mag z.T. durch den zunehmenden Anteil depressiver Probanden in den Gruppen mit aufsteigender Anzahl von PM mitbedingt sein – Depression kann auch motorische Auswirkungen u.a. im Sinne einer Bewegungsverarmung oder Verlangsamung haben^{207,208}-, es liegt jedoch nahe, dass sich dahinter noch weitere Aspekte „verbergen“. So könnte die Zunahme der motorischen Auffälligkeiten zusammen mit der Zunahme der PM sowohl eine größere „Ähnlichkeit“ im Sinne eines *konstitutionellen Markers* – welcher unveränderliche Anlagen charakterisiert, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu erkranken einhergehen – im Hinblick auf die IPS Erkrankung darstellen. Dies würde bedeuten, dass die Probanden, welche mehr PM für ein IPS aufweisen, den „wahren“ IPS Patienten z.T. ähnlich sind, ohne jedoch von der Erkrankung betroffen zu sein. Der Befund könnte allerdings auch im Sinne eines *State Markers* – welcher den Verlauf einer Erkrankung abbildet – interpretiert werden. Die Gruppe der 2 und 3 PM würden in einem solchen Modell quasi als „Vorstufen“ der Erkrankung eingeordnet werden.

In letzterem Modell würden die Sway Parameter Fläche AP, Geschwindigkeit AP und MPF in dem durchgeführten Tests des statischen Gleichgewichts an der selbstgewählten Mitte als diejenigen Parameter gewertet werden, welche das größte Potential zur Differenzierung zwischen HRP und gesunden Kontrollen bergen würden. Wie sensitiv diese Modelle wären – und inwieweit diese mit weiteren Tests, z.B. dem iFR kombiniert werden könnten, muss in weiteren Untersuchungen analysiert werden. Es ist gut möglich, dass die Parameter unterschiedliche Phasen der prodromalen Phase des IPS mehr oder weniger gut beschreiben, bzw. z.T. - wie bei Fläche und Geschwindigkeit gezeigt – v.a. um den Zeitpunkt der klinischen Diagnose relevante „Schwankungen“ zeigen.

Vorarbeiten zu Sway Parametern ⁶⁰ postulieren einen stärkeren Einfluss der Parameter in ML Richtung als die AP Richtung auf die posturale (In-)Stabilität. Diesen Effekt konnten wir in unseren Daten nicht beobachten, vielmehr schienen im Gegenteil die Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen in AP Richtung stärker ausgeprägt zu sein. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass diese Ergebnisse aus Untersuchungen an IPS Patienten stammen, welche im Gegensatz zu Kontrollen eine Gleichgewichtsstrategie aus der Hüfte heraus zu wählen scheinen ^{169,209,210}. Gesunde Kontrollen bevorzugen offensichtlich eine Gleichgewichtsstrategie aus der Knöchelebene heraus ^{169,185,211}. Unsere Kohorte befindet sich im Vergleich dazu in einem Stadium, wo potentielle konstitutionellen Marker vorhanden sind und sich vermutlich einige unserer Probanden in einem Prodromalstadium des IPS befinden. Es erscheint wahrscheinlich, dass eine Verschiebung der Gleichgewichtsstrategie erst im Verlauf der Erkrankung zu Tage tritt und zu Beginn bzw. in der Prodromalphase der Erkrankung andere Sway Parameter sensitiv für Veränderungen sind, als im späteren Verlauf. Eine weitere Erklärung könnten die zwischen dieser und den Voruntersuchungen unterschiedlichen Assessment-Strategien sein. So untersuchten Mancini und Kollegen (2011) ihre Probanden im Parallelstand, wohingegen wir unsere Kohorte im Semitandem Stand untersuchten. Insofern könnte dies auch den Unterschied zwischen einer bequemen und gewohnten Haltung (Parallelstand) und einer fordernden Untersuchungsposition (Semitandem) darstellen.

Des Weiteren sind die vorliegenden Untersuchungen hinweisend darauf, dass z.T. ein U-förmiger Verlauf der Sway Parameter über die Phase der prodromalen Krankheitsphase ⁶³ vorliegt. Dies lassen z.B. die (Verlaufs-) Parameter Geschwindigkeit AP, Beschleunigung AP sowie Jerk ML vermuten (vergleiche Abbildungen 16-18). Ein statistischer Trend lässt sich allerdings nur bei Geschwindigkeit AP absehen. Inwieweit dieser Verlauf die Aktivierung von Kompensationsmechanismen, die eigentliche Pathophysiologie der Neurodegeneration oder aber eine Verbesserung der Symptomatik, z.B. auf Grund einer gut eingestellten dopaminergen Therapie abbildet, bleibt zu diesem Zeitpunkt offen.

Schließlich lässt sich festhalten, dass Unterschiede zwischen formal gesunden Probanden allein durch besonders fordernde Aufgaben – in diesem Falle durch das Stehen auf wackeligem Untergrund (Schaumstoffmatte) mit geschlossenen Augen – sowie mittels sensitiver und quantitativer Messsysteme erfassbar sind. Somit lässt sich hieraus für kommende Studien die Rationale ableiten, dass insbesondere fordernde Aufgaben Verwendung finden sollten, um Deckeneffekte zu vermeiden, welche einer Differenzierung der Kohorte entgegenstehen, .

4.1.2. Sway Parameter der 7 Konvertierer

Die vorliegende Arbeit stellte die Sway Parameter von 7 Konvertierern bis zu 4 Jahre vor Zeitpunkt der klinischen IPS Diagnose vor. Die Darstellung der Sway Charakteristika erfolgte aufgrund dieser kleinen Anzahl von eingeschlossenen Personen deskriptiv anhand der graphisch abgetragenen Muster und die Ergebnisse sollten daher auch mit besonderer Vorsicht interpretiert werden. Dabei zeigten die Parameter Fläche sowohl in AP und ML Richtung, Geschwindigkeit AP, sowie MPF einen linearen Verlauf. Diese Befunde waren im Einklang mit den Ergebnissen der 0, 1, 2 und 3 PM Gruppe, in denen zu diesen Parametern die deutlichsten Unterschiede sowohl zwischen IPS und Kontrollen, als auch der 3 PM Gruppe zu 0 PM ergaben.

Ein U-förmiger Verlauf wurde für die Parameter Beschleunigung AP und ML, sowie Jerk AP und ML beobachtet, sodass auch hier wiederum bestätigt werden konnte ^{63,174,179}, dass offensichtlich nicht alle Sway Parameter einem linearen Verlauf folgen, sondern Schwankungen im Progress des IPS auch hierüber abgebildet werden. Insbesondere r ist hier ein Effekt durch die dopaminerge Medikation als Erklärung denkbar, allerdings gibt es Hinweise, dass dopaminerge Medikation auf das statische Gleichgewicht wenig ¹⁹⁴ oder gar keinen Einfluss hat ¹⁸⁶.

Interessant stellten sich des Weiteren die demographischen und klinischen Ausgangswerte der Konvertierer dar. Es fällt auf, dass viele der dargestellten Risikomarker zufällig in unserer Konvertierer Gruppe auftreten. Diese Befunde unterstützen die Aussagen der Fachliteratur, dass eine Hyperechogenität der

Substantia Nigra mit einem deutlich erhöhten Risiko für ein zukünftiges IPS einhergeht⁷³ und dieses Risiko gemeinsam mit weiteren Markern wie dem höheren Lebensalter^{34,212} potenziert wird. Insbesondere schien das Vorliegen einer RBD, welche bei knapp der Hälfte der Konvertierer vorlag, als PM ein besonders Gewicht zu haben. Dies bestätigen bestehende Studien^{71,89,94}.

Die Werte der 7 Konvertierer stützen die Analysen zwischen 0, 1, 2 und 3 PM zu IPS Patienten extrahierten Sway Parameter, welche die Fläche und MPF als wertvolle Parameter zur Unterscheidung und Differenzierung der Gruppen herausstellten. Auch im Verlauf des IPS scheinen diese als prognostisch wertvoll und zur Unterscheidung von HRP zu Kontrollen und zu IPS Patienten geeignet. Fläche und MPF weisen einen linearen Verlauf auf und lassen damit vermuten, dass sich das statische Gleichgewicht im Verlauf der prodromalen IPS Phase hin zur klinischen Phase verändert. Longitudinale Untersuchungen sind nötig, um den prädiktiven und prognostischen Wert dieser Parameter eindeutig zu klären und bei bestätigter Sensitivität und Spezifität diese in Untersuchungspanels zur Identifikation von HRP zu integrieren. Es dürfte unseren Untersuchungen zufolge, dabei besonders Sinn machen, unter fordernden Bedingungen zu untersuchen.

4.1.3. Grenzen und Einschränkungen

Im Folgenden sollen Grenzen und Einschränkungen der Analyse des statischen Gleichgewichts im Rahmen der TREND-Studie benannt werden.

Wie zum Teil bereits durch die Darstellung der Gruppeneinteilung der 7 Konvertierer verdeutlicht, stellen die PM Gruppen keine „fixen“ Gegebenheiten dar, sondern sind zum aktuellen Wissensstand die bestmögliche Operationalisierung des jeweiligen PM: Depression, Hyposmie und RBD. Dieser Umstand spiegelt die Gegebenheiten in klinischen Studien wieder: Probanden sind an den Untersuchungstagen mehr oder weniger fit, sie geben über den Lauf der Zeit inkonsistente Antworten, Diagnosekriterien ändern sich im Laufe der Zeit etc.. Somit ist in einer prospektiven klinischen Studie damit zu rechnen, dass der beobachtete Verlauf vielen nicht zu kontrollierenden und oft auch nicht erfassten Einflüssen unterliegt^{70,87,196}. Gruppenwechsler (siehe Tabelle 3)

erschweren die Abgrenzung und eindeutige Charakterisierung der PM Gruppen und sind für Konsistenz und Retest-Reliabilität problematisch. Dennoch stellt eine solche Einteilung eine notwendige Voraussetzung dar, um auf Unterschiede testen zu können. Wir glauben, dass der longitudinale Charakter und die Gesamtstichprobenanzahl langfristig dazu ausreichen wird, um die Frage der Relevanz von quantitativer Testung des statischen Gleichgewichts, wie in dieser Arbeit durchgeführt, adäquat beantworten zu können.

Für die analysierten Sway Parameter existieren bislang keine Werte zur Retest-Reliabilität, welche auszusagen vermöchten, wie konsistent die Parameter im intraindividuellen Verlauf sich darstellen, um interindividuelle Unterschiede angemessen interpretieren zu können. Schließlich ist es denkbar, dass die Tagesform des einzelnen Probanden einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die Parameter aufweist. Im Rahmen eines Forschungssemesters führte die Promovendin eine Retest-Reliabilitäts-Studie des vorgestellten Assessments des statischen Gleichgewichts an 30 IPS Patienten und 30 gesunden Kontrollen durch. Die Datenauswertung erfolgte in Kooperation mit der Universität Bologna. Diese ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen. Sobald diese Daten zur Verfügung stehen, kann eine Reevaluation der Ergebnisse bezüglich der Konsistenz der Parameter stattfinden.

Lamoth und Kollegen (2009) wiesen nach, dass Sway Parameter den Grad der körperlichen Fitness mitabbilden können. Dies ist in unseren Daten nicht mitberücksichtigt. Es erscheint möglich, dass in den Daten nicht allein der Unterschied der Anzahl an PM, sondern auch weitere Unterschiede, wie die sportliche Aktivität, mitenthalten sind. Auf Grund der Größe unserer Stichprobe kann jedoch davon ausgegangen werden, dass diese Effekte eher im Zufallsbereich liegen, da sich diese über die Gruppen nivellieren sollten. Dies gilt natürlich nicht für die deskriptiven Analysen der 7 Konvertierer.

Letztlich sind die Aussagen der vorliegenden Arbeit insbesondere dadurch eingeschränkt, als die Daten sich – mit Ausnahme der Konvertierer – auf Analysen von Querschnittsdaten beziehen. Dennoch tragen Sie Ihren Teil zum tieferen Verständnis der Analysen mittels Sway Parameter bei und bieten einen

ersten Ansatzpunkt, die hieraus gewonnenen Erkenntnisse in den bereits laufenden und den geplanten longitudinalen Untersuchungen weiter zu untersuchen. Gerade prospektive longitudinale Untersuchungen - wie die TREND-Studie - ermöglichen langfristig die genauere Untersuchung der prodromalen IPS-Phase und bieten das Potential neues Wissen zu schaffen. Zusätzlich werden in der TREND-Studie viele weitere Parameter erhoben (siehe auch www.trend-studie.de), sodass auch Assoziationen von z.B. Gleichgewichtsparametern mit dem Lebensstil, Diabetes und orthopädischen Erkrankungen getestet werden können.

4.2. Statisches Gleichgewicht an der selbstgewählten Grenze der Stabilität: der instrumentierte Test der Funktionellen Reichweite zur Unterscheidung von Kontrollen, Personen mit Prodromalmarker für IPS und IPS-Patienten

Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein iFR das Potential birgt, HRP mit mittlerer Trennschärfe, Sensitivität und Spezifität von Kontrollen zu unterscheiden.

4.2.1. Unterschiede zwischen IPS Patienten und Kontrollen

Unterschiede zwischen IPS Patienten und Kontrollen zeigten sich in der Distanz des FR, sowie in der Beschleunigung sowohl in AP und ML Richtung.

Unterschiede in der FR wurden bereits durch Smithson und Kollegen (1998) nachgewiesen, welche bei 20 IPS-Patienten im Mittel um 4 Zentimeter reduzierte Werte gegenüber 10 Kontrollen feststellten. Die FR wurde von Duncan (1990) als Testinstrument für Gleichgewicht und posturale Stabilität eingeführt, wobei Werte unter 25 als hinweisend auf eine erhöhte Sturzneigung interpretiert werden können ^{191,213–215}.

Die reduzierte FR bei IPS Patienten kann somit zum einen als prädiktiver Wert für ein erhöhtes Sturzrisiko ¹⁸⁸ gesehen werden, welches in Studien für das IPS beschrieben wurde ^{179,215,216}. Zum anderen weisen IPS Patienten einen erhöhten Muskeltonus sowie Hypo- und Bradykinese auf, die verringerte motorische Antworten mitbedingen ^{14,165} und somit zu verminderter FR-Distanz beitragen könnten. Demirci und Kollegen (1997) beschrieben die Fehleinschätzung der zurückgelegten Strecke / Bewegung bei IPS Patienten,

welche zu einem verringerten FR insofern beitragen könnte. In Ihren Untersuchungen an 12 IPS Patienten und 13 Kontrollen sollten Probanden in Zentimetern einzuschätzen (verbal und visuell) wie weit sie sich maximal strecken könnten. Danach sollten die Probanden diese Aufgabe durchführen. Hierbei zeigte sich, dass die IPS Patienten eine deutliche Differenz zwischen der vorhergesagten und tatsächlich ausgeführten Distanz im Vergleich zu Kontrollen aufwiesen ($p > 0.0001$), obwohl sie bei der Durchführung angaben, sie würden sich um circa den Distanzbetrag wie vorhergesagt nach vorne strecken. Es scheint, dass IPS Patienten ihre bereits zurückgelegte Strecke überschätzen bzw. ihre selbstwahrgenommenen Grenze der Stabilität sich bei vorherigen Einschätzung zur Durchführung deutlich unterscheidet. Dies ist im Einklang mit den Befunden von Kamata und Kollegen (2007). Sie beschrieben bei IPS Patienten, dass diese ihre Grenzen der Stabilität bei anamnestischer Befragung deutlich überschätzen und in der ausführenden Übung deutlich hinter ihrer vorab selbst prognostizierten Leistung zurück bleiben. Sie vermuten, dass dies etwas damit zu tun hat, dass der „Bewegungsradius“ der IPS Patienten kleiner wird und Größendimensionen durch die Krankheit mitbedingt verändert wahrgenommen werden. Somit ist die bei IPS verminderte FR Distanz durch diese zwei Prozesse und deren Interaktion beeinflusst.

Der im Vergleich zu gesunden Kontrollen reduzierte Sway Parameter Beschleunigung – sowohl in AP und ML Richtung – kann, zumindest zum Teil, auf die zunehmende Bewegungsverarmung der IPS Patienten zurückgeführt werden. Dieser von uns erhobene Befund ist konsistent mit den Arbeiten anderer Arbeitsgruppen^{173,211}, welche u.a. reduzierte Werte der Beschleunigung bereits bei IPS Patienten in frühen klinischen Stadien im Vergleich zu Kontrollen fanden. Er deckt sich des Weiteren mit eigenen Vorarbeiten⁶³, welche sogar Veränderungen der Beschleunigungen bei HRP beschreiben. Des Weiteren könnten diese Befunde auch ein Ausdruck der veränderten Bewegungsstrategie bei IPS sein. Ältere gesunde Erwachsene bevorzugen vermutlich eine Bewegungsstrategie aus den Knöcheln heraus, wohingegen IPS Patienten eher eine „Hüftstrategie“ verfolgen (s.o.)^{132,210}. Es wird postuliert, dass diese Strategie zu einer Wahrnehmung von „mehr

Sicherheit“ führt, jedoch geht diese mit einer Reduktion des Bewegungsumfangs und der Agilität einher¹⁸⁵.

Wurden alle obig erwähnten 3 signifikant unterschiedlichen Faktoren in ein Modell eingeschlossen, so konnten diese 3 Parameter bei einer AUC von 0.70 mit einer Sensitivität von 77, und einer Spezifität von 70 Prozent HRP von Kontrollen trennen.

Diese Trennung ist zwar nur von „mittlerer“ Güte, zeigt jedoch, dass diese 3 Parameter Unterschiede zwischen den Gruppen aufzeigen.

4.2.2. Unterscheidung zwischen Hochrisikopersonen für IPS und gesunden Kontrollen

Wurden zu obig beschriebenen Parametern auf Grund eigener Vorarbeiten (in denen gezeigt wurde, dass Jerk ein guter Parameter für die? ist⁶³) die Parameter Jerk in AP und ML Richtung in unseren modellbasierten Ansatz zur Unterscheidung der HRP von Kontrollen hinzugefügt, so ergab sich bei einer AUC von 0.77 eine Sensitivität von 74, und eine Spezifität von 85 Prozent.

Dies zeigt auf, dass die Hinzunahme des Parameters Jerk insbesondere einen Einfluss auf die Verbesserung der Spezifität hat. Insbesondere Jerk AP deutet dabei auf einen zu vermutenden U-förmigen Verlauf von Kontrollen über HRP zu IPS hin: die HRP weisen höhere Jerk AP Werte als IPS Patienten und Kontrollen auf, dies gilt auch für Jerk ML, wenn auch weniger ausgeprägt. Der potentiell U-förmige Verlauf bestimmter Sway Parameter wurde bereits in Vorarbeiten⁶³ vermutet und konnte hier wiederum bestätigt werden. Auch die Beschleunigung AP scheint potentiell U-förmig zu verlaufen.

Ein U-förmiger Verlauf eines Parameters kann ein Hinweis auf z.B. eine Kompensationsstrategie sein (schließlich erreichen z.B. die HRP fast den gleichen FR Wert wie Kontrollen). Des Weiteren sei auch insbesondere die Möglichkeit eines Effektes des durch die Medikation behobenen dopaminergen Defizits zu denken^{58,181,209}. Rocchi und Kollegen (2002) zeigten, dass u.a. die Sway Parameter Fläche, Geschwindigkeit und Beschleunigung Veränderungen durch die Einnahme von Levodopa erfahren. Dabei nimmt die Fläche unter dopaminergem Medikation zu, wohingegen Geschwindigkeit und

Beschleunigung der untersuchten 6 IPS Patienten unter Medikation abnehmen und sich den Werten der 11 Kontrollen annäherten.

Ein Panel an Parametern – und kein einzelner Parameter für sich allein – liefert offensichtlich den besten Ansatz zur Unterscheidung von HRP und Kontrollen. Diese Beobachtung deutet an, dass ein Netzwerk bzw. miteinander verbundene Parameter bei HRP verändert sind ¹²⁷. Insbesondere vom Standpunkt der Betrachtung der Sway Parameter als Biomarker – verstanden als Messgröße eines biologischen Prozesses, für den dieser prognostisch-diagnostische Aussagekraft besitzt – erscheint die Betrachtung eines Parameter Panels sinnvoll, um die HRP abzugrenzen. Ein ebensolcher Ansatz wurde bereits in Studien, welche IPS Patienten von Kontrollen mittels biomechanischer ^{119,131,161,217} und biochemischer ^{25,27,218–223} Ansätze zu unterscheiden versuchten, dargelegt.

Das häufigste Pro-Argument eines solchen Ansatzes ist die Berücksichtigung von Kompensationsmechanismen, welche in einer chronisch progredienten Erkrankung wie dem IPS eine bedeutende Rolle zukommen ³⁶. In Bezug auf den iFR kann dieser als motivationsabhängige Aufgabe eingeschätzt werden. Ist eine HRP besonders motiviert und streckt sich „wirklich“ soweit sie nur kann, wird die FR Distanz ggf. der einer Kontrollperson entsprechen. Dann werden jedoch die Korrekturmechanismen dieser Person maximal gefordert sein und werden sich in Veränderungen der Sensor-basierten Sway Parameter wie Beschleunigung und Jerk widerspiegeln. Im Gegensatz dazu wäre die FR Distanz – wenn die HRP sich entschließt, z.B. kein Risiko zu stürzen einzugehen und ihre Grenzen als gering einschätzt, bzw. bewusst so wahrnimmt – ähnlich der eines IPS Patienten, wobei dann z.B. die Beschleunigungsparameter “Kontrollen-ähnlich“ sein dürften. Genau diese Mitberücksichtigung durch das im iFR inhärente Korrektursystem dürfte am ehesten zu der in dieser Arbeit beobachteten Erhöhung der Spezifität des Tests führen.

4.2.3. Grenzen und Einschränkungen

Im Folgenden soll auf die Grenzen und Einschränkungen der hier vorgestellten Studie zum iFR eingegangen werden.

Als erstes sei das Querschnitts-Design der Studie genannt. Die Befunde konnten bislang noch nicht longitudinal durch den Einschluss von Konvertierern bzw. durch die Replikation der Ergebnisse zu einem weiteren Messzeitpunkt bestätigt werden. Diese Erhebungen – bzw. Analysen – auch im Rahmen weiterer Studien werden angestrebt, bzw. sind z.T. schon initiiert und können in den Longitudinalstudien (wie z.B. TREND) durchgeführt werden. Wir empfinden aber auch die hier vorliegenden Querschnitts-Daten als wichtigen Beitrag zu dem wissenschaftlich hochdynamischen Thema, da die hier vorliegenden Ergebnisse, z.B. die Sinnhaftigkeit des Einschlusses dieser einfachen Testung in laufende Studien belegen. Zu dieser Thematik soll nochmals betont werden, dass aktuell keine „perfekte“ Definition einer HRP existiert. Die hier aufgeführten Personen wurden anhand der besten zum Selektionszeitpunkt bestehenden wissenschaftlichen Evidenz ausgewählt und berücksichtigen das offensichtlich zunehmende Risiko bei Vorliegen von mehreren RM und PM im Vergleich zu einzelnen RM / PM ^{33,34,76}. Dies ist eines der besten aktuell verfügbaren Modelle für die Definition einer solchen Kohorte. Dieselbe wird sich aber nicht als zu „100 Prozent korrekt“ herausstellen.

Es ist bislang nicht vollständig untersucht, ob die verringerten bzw. als verringert eingeschätzten Grenzen der Stabilität bei IPS Patienten einen Kompensationsmechanismus darstellen ^{29,224} oder pathophysiologisch mit der Verringerung der posturalen Stabilität assoziiert sind ^{56,173,225,226}. Es könnte sein, dass die zugrunde liegenden Mechanismen bei IPS Patienten andere sind als bei HRP. Dennoch muss letztlich in aktuellen Studien das „klinisch diagnostizierte IPS“ den Endpunkt der untersuchten prodromalen Phase darstellen ^{24,70,108,196}. Gerade da die Veränderungen von der präklinischen hin zur klinischen Phase nicht immer linear verlaufen ²⁸, schlossen wir in unser Modell diejenigen Parameter ein, welche in vorherigen Studien als bedeutsam und verändert bei HRP nachgewiesen werden konnten ⁶³. Insofern mögen viele

Punkte noch nicht eindeutig geklärt sein, wir glauben jedoch, dass ein solcher Ansatz unter Einbezug der vielversprechendsten Parameter am ehesten das Potential besitzt, neues Wissen zu schaffen und Hypothesen zu überprüfen. Den Wert solcher Ansätze unterstreicht auch eine aktuelle Analyse von Schrag und Kollegen (2014). Anhand der Gesundheitsdaten von 8166 IPS Patienten und 46755 Personen ohne IPS Diagnosen aus Registerkarteien konnten sie potentielle präklinische Marker, welche sich vor der Diagnose finden lassen, extrahieren. So zeigten sich bei den IPS Patienten (N=4769) 5 Jahre vor Diagnose im Vergleich zu Kontrollen (N=25 544), neben der erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Tremor (RR 13.70, 95% CI 7.82–24.31), Verstopfung (24, 2.04–2.46), niedrigem Blutdruck (3.23, 1.85–5.52), erektile Dysfunktion (1.30, 1.11–1.51), Blasenstörungen (1.96, 1.34–2.80), Schwindel (1.99, 1.67–2.37), Ermüdung (1.56, 1.27–1.91), Depression (1.76, 1.41–2.17) sowie vermehrter Ängstlichkeit und Sorgen (1.41, 1.09–1.79) die für diese Arbeit wichtige erhöhte Inzidenz von Gleichgewichtsstörungen (2.19, 1.09–4.16). Diese Befunde unterstreichen erstens, dass (möglicherweise multiple) PM Jahre vor Diagnosestellung auftreten. Zweitens zeigte die Studie aber auch, dass Gleichgewichtsprobleme sogar selbst von den Betroffenen Jahre vor IPS Diagnose bemerkt werden ²²⁷. Umso wichtiger stellt sich eine systematische und quantitative Erfassung derselben dar.

Folgender Punkt muss auch noch beachtet werden: Die hier vorgestellte Untersuchung ist in exakt dieser Ausführung (=Messung der Sway Parameter an der Grenze der Stabilität) bislang nicht validiert. Allerdings konnten Mancini und Kollegen (2012) zeigen, dass die Messung der Sway Parameter während dem ruhigen Stehen (an der selbstwahrgenommenen Mitte) mittels inertialer Sensoren mit der Posturgraphie mittels Druckmessplatten vergleichbar ist. Somit stellen Untersuchungen mittels Accelerometer einen sinnvollen Ansatz dar den CoM während dem statischen Gleichgewicht zu erfassen, bzw. bilden damit den vermutlich relevanteren Messparameter ab (COM) als die Druckmessplatten (COP) ^{121,122,174}. Da unser Ansatz im Prinzip mit den

Untersuchungen während dem ruhigen Stehen in der selbstwahrgenommenen Mitte vergleichbar ist, argumentieren wir, dass die während dieser Untersuchung erhobenen Parameter indirekt das „Verhalten“ im Sinne eines Korrektursystems (s.o.) sehr wohl adäquat an den Grenzen der Stabilität beschreiben können.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der iFR keine eindeutige Differenzierung zwischen kompensatorisch oder degenerativ bedingten Veränderungen zulässt. Durch die Kombination von quantitativen Sensordaten und der FR Distanz (iFR) besteht allerdings die Möglichkeit, Einflüsse durch Motivation und eine Unter-/Überschätzung der selbstwahrgenommene Grenzen der Stabilität zu korrigieren. Des Weiteren unterstreichen die vorgelegten Befunde, dass es herausfordernde motorische Aufgaben sind, die u.a. das Potential bergen die IPS Konvertierer zu identifizieren. Es ist daher anzunehmen, dass der iFR einen Beitrag zu einer Untersuchungsbatterie für HRP in künftigen Studien leisten kann. In Zusammenschau mit weiteren Tests dürfte er zu einem akzeptablen positiv prädiktiven Wert für die Entwicklung eines IPS beitragen.

4.3. Ausblick und eigene Stellungnahme

“There appears to be sufficient reason for hoping that some remedial process may be long be discovered, by which at least, the progress of the disease may be stopped.”

Dieser Ausspruch von James Parkinson in seinem “Essay on the Shaking Palsy” trifft zum Teil fast 200 Jahre später noch zu. Zwar kann der Verlauf der Erkrankung verändert werden, allerdings ist der aktuelle Forschungsstand nicht in der Lage vorherzusagen, welches Individuum ein IPS entwickeln wird und welches nicht. Dabei spielen RM und PM für das IPS eine Rolle, ein eindeutiges Pattern ließ sich jedoch bislang von der aktuellen Forschung nicht bestimmen und sind weiterhin Gegenstand intensiver Forschung ^{87,127}.

Gerade in klinischen Studien steht jedoch nie alleine ein Ziel wie die Früherkennung an erster Stelle, es ist vielmehr die Wahrnehmung des Individuums bzw. des Patienten in seiner Gesamtheit, welche es ermöglicht, assoziierte Faktoren sowie Kausalzusammenhänge abzubilden. Zunehmend gewinnen Aspekte wie Lebensqualität und Funktionsniveau an Bedeutung ^{8,228}, da die Schwere der Betroffenheit bzw. die Stärke der Ausprägung oft nur einen Bruchteil zum Gefühl der Gesundheit/ Krankheit beiträgt ²²⁹. Vielmehr sind Aspekte wie Teilhabe am gesellschaftlichen Leben ²³⁰, emotionale und psychische Gesundheit ²³¹, ein gutes familiäres Netz oder ein Freundeskreis ^{232,233} entscheidend dafür, wie „krank“ man sich empfindet bzw. es überhaupt wird. Diese verändern nicht allein die Wahrnehmung, sondern fördern Gesundheit und Lebensqualität ²³.

Diese Aspekte verdeutlichen, wie relevant das psychische Wohlbefinden, respektive die Seele, für den Verlauf einer Erkrankung sind. Studien belegen einheitlich, dass Krankheitsverläufe, Wundheilung ²³⁴, Therapieergebnisse ²³⁵ durch positive Kognitionen und Lebenswillen deutlich verbessert bzw. zum Teil erst möglich gemacht werden. Dies bezieht sich allerdings nicht auf den Krankheitsverlauf allein. Ob eine Erkrankung ausbricht oder nicht, ist u.a. durch psychische Umstände mitbedingt. So führt psychischer Stress zu einer schlechteren Abwehrlage des Organismus und führt zu einer Zunahme an

Infektionskrankheiten. Somit sind Auftreten sowie Verlauf einer Erkrankung durch seelische Prozesse beeinflusst. Diese Prozesse sind insbesondere beim IPS bislang oft nicht (mit)beachtet worden.

Gowers beschrieb vor über 100 Jahren, dass langanhaltende Angst und Schock die häufigsten Ursachen des Parkinsons darstellen ²³⁶. Auch bei ehemaligen Soldaten wurden erhöhte IPS Prävalenzen berichtet ²³⁷. Umgangssprachliche Beschreibungen wie „vor Schreck erstarren“, „vor Angst zittern“ sind in vielen Sprachen gebräuchlich und deuten an, dass Angst und Schock Symptome des IPS (nach) machen können. Djamshidian und Lees (2014) beschreiben zwei IPS Patientinnen, deren neurologische IPS Symptomatik nach dem Abbau ihres chronischen Stresses komplett rückläufig war. Auch auf die dopaminerge Medikation –welche vorher gute Effekte erzielt hatte – konnte komplett verzichtet werden ²³⁸. Zou und Kollegen (2013) beschreiben den Fall einer 38-jährigen IPS Patientin, deren Symptomatik plötzlich nach einem akuten Schockereignis auftrat. Nach psychotherapeutischer Intervention besserte sich auch die IPS Symptomatik, bei gesichertem Vorliegen eines IPS und gutem Ansprechen auf dopaminerge Medikation ²³⁹.

Diese Befunde können auf molekularer Ebene untermauert werden. Neue Forschungsergebnisse zeigen, dass Stress nigrostriatale Degeneration mitbedingen kann, sowie zu verminderter dopaminergem Aktivität und erhöhten Cortisol Spiegel führt. Im Rattenmodell konnte die Herausbildung der IPS Syndrome unter Stress gezeigt werden. Die Studien argumentieren, dass der durch Stress hervorgerufene Zelluntergang für die Hypothese physischer bzw. psychischer Traumata in der Ätiologie des IPS argumentiert ²⁴⁰.

Die Erforschung emotionaler Ursachen des IPS bzw. die Therapie des vorliegenden Schock-Erlebnisses sollten in laufende Studien miteinbezogen werden, um die Chance des Aufhaltens des vorgegebenen Krankheitsverlaufes nach James Parkinson (s.o.) nach über 200 Jahren realisieren zu können. Um neues Wissen und Erkenntnis zu gewinnen, müssen oft neue Wege beschritten werden, schließlich gab schon Platon seinen Schülern den Rat mit: „Willst du den Körper heilen, musst du die Seele heilen.“

Meiner Meinung nach gilt es, neue Wege zu beschreiten. Wenn eine Krankheit so viele Menschen betrifft und wir bislang keine Heilungsmöglichkeit haben, müssen wir vielleicht zu dem Ursprungspunkt zurückkehren (vgl. Gowers s.o.)– sofern die Patienten bereit sind, diesen Weg mit uns zu gehen. Zurückzugehen zu dem Moment des Schocks und der Angst, der die Ursache der „Schüttellähmung“ darstellt und den Patienten dabei zu helfen, ihr Trauma, den Moment des Schocks zu erkennen und zu verarbeiten. Wie viel Schreckliches haben die Generationen vor uns erlebt und wie wenig davon ist aufgearbeitet worden: Kriege, Vergewaltigungen, Zerstörungen, Unfälle. Ist es nur Zufall, dass Parkinson besonders häufig in der jüdischen Bevölkerung auftritt? Die Epigenetik hat schon lange bewiesen, dass Angst, Stress und Schock Veränderungen auslösen können, welche jedoch auch wieder rückgängig gemacht werden können. Dieser Schock manifestiert sich nun z.T. als IPS. Es ist nun an uns, mit liebevollem Verständnis und einem hörendem Herz die seelischen Nöte unserer Patienten wahrzunehmen und gemeinsam mit ihnen zu lösen. Herauszufinden, welches Erlebnis den Patienten oder seine Vorfahren so ins Mark erschüttert haben, dass es als IPS zu Tage tritt. Ein Auflösen eines Schocks und einer damit einhergehenden Krankheit ist allein durch Erkennen der Ursache, Verständnis für sich und die Familie, sowie dem Wissen und dem Wunsch zu vergeben, um dadurch frei zu sein, möglich. Dafür bedarf es des Interesses und der Liebe für die Patienten, denen es zu einem selbstbestimmten Leben in Freiheit zu verhelfen gilt.

Schließlich geht es letztlich um die bestmögliche Lösung bzw. Therapie, für den Patienten, bei dem nicht zuletzt seine seelischen und emotionalen Bedürfnisse miteinbezogen sein müssen. Denn, um mit dem Wortlaut von René Dubos zu schließen, der sagte, dass das, was sich im Geist eines Menschen abspielt, sich in seiner Erkrankung widerspiegelt:

„What happens in the mind of man, is always reflected in the disease of his body.“

5. Zusammenfassung

Das idiopathische Parkinson Syndrom (IPS) entwickelt sich bereits Jahrzehnte bevor eine klinische Diagnose möglich ist. Diese prodromale Phase stellt den Interessenschwerpunkt intensiver Forschung dar, die langfristig ermöglichen soll, anhand von Markern bzw. Parametern Hochrisikopersonen für ein IPS (HRP) bzw. diejenigen, die ein IPS entwickeln werden, von gesunden Kontrollen zu unterscheiden. In dieser prodromalen Phase finden sich u.a. motorische „Frühzeichen“, welche dem IPS vorangehen. Diese Veränderungen können mittels inertialer Sensorsysteme sensitiv, reliabel und valide erfasst werden und bieten als quantitative Messsysteme die Möglichkeit, subtile Veränderungen zu objektivieren.

Die vorliegende Arbeit stellt die Anwendung zweier - mittels inertialer Sensoren erhobener - quantitativer Tests des statischen Gleichgewichts in der Prodromalphase des IPS vor. Dafür wurde das statische Gleichgewicht einmal an der selbstgewählten Mitte im Rahmen der TREND-Studie, sowie an der selbstgewählten Grenze der Stabilität in der PMPP-Studie untersucht. Des Weiteren beschreibt diese Arbeit deskriptiv die Ergebnisse der statischen Gleichgewichtstestung in der selbstgewählten Mitte von 7 Konvertierern bis zu 4 Jahre vor der klinischen Diagnose des IPS.

Im Test des statischen Gleichgewichts an der selbstgewählten Mitte zeigten sich Unterschiede zwischen Probanden mit 0, 1, 2 Prodromalmarkern (PM) und IPS Patienten in den Parametern des Schwingungs- und Ausgleichverhaltens (Sway) Fläche und mittlere Leistungsdichte (MPF). Personen mit 3 PM unterschieden sich nicht signifikant von den IPS Patienten. Explorative Analysen zeigten Trends zur Unterscheidung der 3 PM Gruppe zu den Personen mit 0, 1 und tlw. 2 PM auf. Daraus ist zu folgern, dass die Testung des statischen Gleichgewichts an der selbstgewählten Mitte das Potential birgt, anhand einer Auswahl an Parametern, eine Unterscheidung zwischen Hochrisikopersonen für das IPS (HRP) und gesunden Kontrollen langfristig zu ermöglichen. Die deskriptiven Analysen der Sway Daten der 7 Konvertierer im Vergleich zu IPS Patienten mit kürzerem und längerem Krankheitsverlauf

deuten eine lineare Veränderung der Parameter Fläche, Geschwindigkeit und MPF von prodromalem in Richtung klinisch evidenten IPS an. Die Parameter Beschleunigung und Jerk zeigen einen U-förmigen Verlauf an. Daraus ist zu folgern, dass eine Messung des Verlaufs der Erkrankung, anhand einer Auswahl von Sway Parametern, möglich ist. Weitere Untersuchungen und größere Stichproben sind notwendig, um nähere Aussagen über den Verlauf und die Bedeutung einzelner Parameter treffen zu können.

Der Test der Funktionellen Reichweite (FR) unterscheidet für die erreichte Distanz zwischen gesunden Kontrollen und IPS Patienten. Werden die dabei erhobenen Sway Parameter im Sinne eines instrumentierten FR (iFR) als Test des statischen Gleichgewichts an den Grenzen der Stabilität erfasst, so unterscheiden sich Kontrollen und IPS Patienten in der Beschleunigung, sowohl in anterior-posteriore (AP) als auch mediolaterale (ML) Richtung. Werden diese und in Vorab-Analysen als bedeutsam ermittelten Werte in ein Modell zur Unterscheidung zwischen den Kontrollen und HRP herangezogen, so ergibt sich eine AUC von 0.77 mit einer Sensitivität von 77% und Spezifität von 85%. Daraus ist zu folgern, dass der iFR das Potential besitzt – zusammen mit weiteren Assessments – zur Unterscheidung von HRP und gesunden Kontrollen beizutragen.

Unseres Wissens stellt dies die erste Arbeit über den Verlauf der Sway Parameter in der prodromalen Phase des IPS von 7 Konvertierern sowie die erstmalige Anwendung eines instrumentierten Tests der Funktionellen Reichweite dar. Die Ergebnisse zeigen, dass fordernde Gleichgewichtsaufgaben das Potential bergen, mittels inertialer Sensoren HRP von Kontrollen zu unterscheiden sowie Unterschiede detektieren zu können. Bereits jetzt sind mit dem iFR eine Unterscheidung mit mittlerer Sensitivität und Spezifität möglich. Die Integration, dieser mit weiteren Tests der Motorik sowie in Kombination mit weiteren PM und Risikomarkern (RM) zu einem Panel an Untersuchungen, bietet die Chance, HRP früher zu erkennen, longitudinal Veränderungen abzubilden und auf ihre Konsistenz zu überprüfen, sowie

letztendlich Kohorten für die Testung von neuromodulatorischen / -protektiven Substanzen zu generieren.

Schlussendlich stellt diese Arbeit den Ausgangspunkt für weitere quantitative Untersuchungen des statischen Gleichgewichts dar. Weitere, insbesondere longitudinale Untersuchungen sind nötig, um diese Ergebnisse zu replizieren und ihre Bedeutung im Rahmen der prodromalen Phase des IPS abzubilden.

6. Literaturverzeichnis

1. Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A. & Steeves, T. D. L. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* (2014). doi:10.1002/mds.25945
2. De Lau, L. M. L. & Breteler, M. M. B. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet. Neurol.* **5**, 525–35 (2006).
3. Von Reichmann, H. *et al.* [The German Study on the Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD): more than Parkinson]. *MMW Fortschr. Med.* **152 Suppl** , 1–6 (2010).
4. Macleod, A. D., Taylor, K. S. M. & Counsell, C. E. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* **29**, 1615–22 (2014).
5. De Lau, L. M. L., Verbaan, D., van Rooden, S. M., Marinus, J. & van Hilten, J. J. Relation of clinical subtypes in Parkinson's disease with survival. *Mov. Disord.* **29**, 150–1 (2014).
6. De Lau, L. M. L., Verbaan, D., Marinus, J. & van Hilten, J. J. Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features. *Parkinsonism Relat. Disord.* **20**, 613–6 (2014).
7. Müller, T. & Woitalla, D. Quality of life, caregiver burden and insurance in patients with Parkinson's disease in Germany. *Eur. J. Neurol.* **17**, 1365–9 (2010).
8. Schrag, A., Jahanshahi, M. & Quinn, N. How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov. Disord.* **15**, 1112–1118 (2000).
9. Jankovic, J. & Aguilar, L. G. Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **4**, 743–57 (2008).
10. Santibáñez, M., Bolumar, F. & García, A. M. Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. *Occup. Environ. Med.* **64**, 723–32 (2007).
11. Rubinstein, T. C., Giladi, N. & Hausdorff, J. M. The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **17**, 1148–60 (2002).

12. Fasano, A., Daniele, A. & Albanese, A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol.* **11**, 429–42 (2012).
13. Tomlinson, C. L. *et al.* Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **345**, e5004 (2012).
14. Kurlan, R. *et al.* Tai Chi in Parkinson's Disease: A Preliminary Randomized, Controlled, and Rater-Blinded Study. *Adv. Park. Dis.* **04**, 9–12 (2015).
15. Benabid, A. L. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* **13**, 696–706 (2003).
16. Wagle Shukla, A. & Okun, M. S. Surgical treatment of Parkinson's disease: patients, targets, devices, and approaches. *Neurotherapeutics* **11**, 47–59 (2014).
17. Fahn, S. The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. *Mov. Disord.* (2014). doi:10.1002/mds.26102
18. Brichta, L., Greengard, P. & Flajolet, M. Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: targeting neurotransmitter systems. *Trends Neurosci.* **36**, 543–54 (2013).
19. Kempster, P. A., Hurwitz, B. & Lees, A. J. A new look at James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. *Neurology* **69**, 482–5 (2007).
20. Jankovic, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **79**, 368–76 (2008).
21. Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L. & Lees, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **55**, 181–184 (1992).
22. Postuma, R., Lang, A., Gagnon, J., Pelletier, A. & Montplaisir, J. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain* **135**, 1860–70 (2012).
23. Parashos, S. A. *et al.* Measuring disease progression in early Parkinson disease: the National Institutes of Health Exploratory Trials in Parkinson Disease (NET-PD) experience. *JAMA Neurol.* **71**, 710–6 (2014).
24. Siderowf, A. & Stern, M. B. Premotor Parkinson's disease: clinical features, detection, and prospects for treatment. *Ann. Neurol.* **64 Suppl 2**, S139–47 (2008).

25. Morgan, J. C., Mehta, S. H. & Sethi, K. D. Biomarkers in Parkinson's disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **10**, 423–30 (2010).
26. Lerche, S. *et al.* Mild parkinsonian signs in the elderly--is there an association with PD? Cross-sectional findings in 992 individuals. *PLoS One* **9**, e92878 (2014).
27. Mielke, M. M. & Maetzler, W. A 'bird's eye' view on the current status and potential benefits of blood biomarkers for Parkinson's disease. *Biomark. Med.* **8**, 225–7 (2014).
28. Maetzler, W. & Hausdorff, J. M. Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **27**, 627–33 (2012).
29. Maetzler, W., Nieuwhof, F., Hasmann, S. E. & Bloem, B. R. Emerging therapies for gait disability and balance impairment: promises and pitfalls. *Mov. Disord.* **28**, 1576–86 (2013).
30. Lang, A. E. A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. *Mov. Disord.* **26**, 775–83 (2011).
31. Rossi, M., Soto, A., Santos, S., Sesar, A. & Labella, T. A prospective study of alterations in balance among patients with Parkinson's Disease. Protocol of the postural evaluation. *Eur. Neurol.* **61**, 171–6 (2009).
32. Mancini, M., Zampieri, C., Carlson-Kuhta, P., Chiari, L. & Horak, F. B. Anticipatory postural adjustments prior to step initiation are hypometric in untreated Parkinson's disease: An accelerometer-based approach. *Eur. J. Neurol.* **16**, 1028–1034 (2009).
33. Ross, G. W., Abbott, R. D., Petrovitch, H., Tanner, C. M. & White, L. R. Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18 Suppl 1**, S199–202 (2012).
34. Liepelt, I. *et al.* Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population. *Neurobiol. Aging* **32**, 1599–606 (2011).
35. Funke, C., Schneider, S. A., Berg, D. & Kell, D. B. Genetics and iron in the systems biology of Parkinson's disease and some related disorders. *Neurochem. Int.* **62**, 637–52 (2013).
36. Maetzler, W., Liepelt, I. & Berg, D. Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol.* **8**, 1158–71 (2009).
37. Braak, H. *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* **24**, 197–211 (2003).

38. Parkinson, J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **14**, 223–36; discussion 222 (2002).
39. Berardelli, A. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* **124**, 2131–2146 (2001).
40. Gelb, D. J., Oliver, E. & Gilman, S. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Arch. Neurol.* **56**, 33 (1999).
41. Pellicano, C. *et al.* Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **3**, 145–152 (2007).
42. Salarian, A. *et al.* Quantification of tremor and bradykinesia in Parkinson's disease using a novel ambulatory monitoring system. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **54**, 313–22 (2007).
43. Earhart, G. M. & Falvo, M. J. Parkinson disease and exercise. *Compr. Physiol.* **3**, 833–48 (2013).
44. Bowers, D. *et al.* Faces of emotion in Parkinson's disease: micro-expressivity and bradykinesia during voluntary facial expressions. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* **12**, 765–73 (2006).
45. Singleton, A. B., Farrer, M. J. & Bonifati, V. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov. Disord.* **28**, 14–23 (2013).
46. Hallett, M. Tremor: pathophysiology. *Parkinsonism Relat. Disord.* **20 Suppl 1**, S118–22 (2014).
47. Wolz, M. *et al.* Accurate detection of Parkinson's disease in tremor syndromes using olfactory testing. *Eur. Neurol.* **72**, 1–6 (2014).
48. Mure, H. *et al.* Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects. *Neuroimage* **54**, 1244–53 (2011).
49. Kim, J.-S. *et al.* Transcranial sonography (TCS) in Parkinson's disease (PD) and essential tremor (ET) in relation with putative premotor symptoms of PD. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **54**, e436–9
50. Błaszczyk, J. W., Orawiec, R., Duda-Kłodowska, D. & Opala, G. Assessment of postural instability in patients with Parkinson's disease. *Exp. brain Res.* **183**, 107–14 (2007).
51. Bronte-Stewart, H. M. Postural instability in idiopathic Parkinson's disease: the role of medication and unilateral pallidotomy. *Brain* **125**, 2100–2114 (2002).

52. Chastan, N., Debono, B., Maltête, D. & Weber, J. Discordance between measured postural instability and absence of clinical symptoms in Parkinson's disease patients in the early stages of the disease. *Mov. Disord.* **23**, 366–72 (2008).
53. Bloem, B. R., Beckley, D. J., van Hilten, B. J. & Roos, R. A. C. Clinimetrics of postural instability in Parkinson's disease. *J. Neurol.* **245**, 669–673 (1998).
54. Smania, N. *et al.* Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurorehabil. Neural Repair* **24**, 826–34 (2010).
55. Goetz, C. G. *et al.* Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov. Disord.* **19**, 1020–8 (2004).
56. Van Wegen, E. E., van Emmerik, R. E., Wagenaar, R. C. & Ellis, T. Stability boundaries and lateral postural control in parkinson's disease. *Motor Control* **5**, 254–69 (2001).
57. Muller, J. *et al.* Progression of Hoehn and Yahr stages in parkinsonian disorders: A clinicopathologic study. *Neurology* **55**, 888–891 (2000).
58. Nova, I. C., Perracini, M. R. & Ferraz, H. B. Levodopa effect upon functional balance of Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat. Disord.* **10**, 411–5 (2004).
59. Munhoz, R. P. *et al.* Evaluation of the pull test technique in assessing postural instability in Parkinson's disease. *Neurology* **62**, 125–127 (2004).
60. Mancini, M. *et al.* Trunk accelerometry reveals postural instability in untreated Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **17**, 557–62 (2011).
61. Evans, J. R. *et al.* The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **82**, 1112–8 (2011).
62. Herman, T., Weiss, A., Brozgol, M., Giladi, N. & Hausdorff, J. M. Identifying axial and cognitive correlates in patients with Parkinson's disease motor subtype using the instrumented Timed Up and Go. *Exp. Brain Res.* (2013). doi:10.1007/s00221-013-3778-8
63. Maetzler, W. *et al.* Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease. *PLoS One* **7**, e32240 (2012).

64. Suarez, H. *et al.* Postural control and sensory perception in patients with Parkinson's disease. *Acta Otolaryngol.* **129**, 354–60 (2009).
65. (UK), N. C. C. for C. C. Diagnosing Parkinson's disease. (2006).
66. Geminiani, G. *et al.* Interobserver reliability between neurologists in training of Parkinson's disease rating scales. A multicenter study. *Mov. Disord.* **6**, 330–5 (1991).
67. Lerche, S. *et al.* Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. *J. Neurol.* **261**, 180–7 (2014).
68. Walter, U. *et al.* Potential impact of self-perceived prodromal symptoms on the early diagnosis of Parkinson's disease. *J. Neurol.* **260**, 3077–85 (2013).
69. Gaenslen, A., Swid, I., Liepelt-Scarfone, I., Godau, J. & Berg, D. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **26**, 653–8 (2011).
70. Gaenslen, A. *et al.* Prodromal features for Parkinson's disease--baseline data from the TREND study. *Eur. J. Neurol.* **21**, 766–72 (2014).
71. Postuma, R. B. *et al.* Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **27**, 617–26 (2012).
72. Gowers, R. A manual of diseases of the nervous system. *J. Nerv. Ment. Dis.* **14**, 123–125 (1887).
73. Berg, D. *et al.* Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Arch. Neurol.* **68**, 932–7 (2011).
74. Stern, M. B. & Siderowf, A. Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted? *Mov. Disord.* **25 Suppl 1**, S89–93 (2010).
75. Barbeau, A. Etiology of Parkinson's disease: A research strategy. *Can. J. Neurol. Sci.* **11**, 24–8 (1984).
76. Siderowf, A. *et al.* Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Mov Disord* **27**, 406–412 (2012).
77. Schweitzer, K. J. *et al.* Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity. *J. Neural Transm.* **114**, 1167–71 (2007).

78. Ruprecht-Dörfler, P. *et al.* Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroimage* **18**, 416–22 (2003).
79. Gasser, T. Update on the genetics of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **22 Suppl 1**, S343–50 (2007).
80. Berg, D. *et al.* Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **28**, 216–9 (2013).
81. Behnke, S., Schröder, U. & Berg, D. Transcranial sonography in the premotor diagnosis of Parkinson's disease. *Int. Rev. Neurobiol.* **90**, 93–106 (2010).
82. Liepelt, I. *et al.* Substantia nigra hyperechogenicity assessed by transcranial sonography is related to neuropsychological impairment in the elderly population. *J. Neural Transm.* **115**, 993–9 (2008).
83. Mahlke, P. *et al.* Substantia nigra hyperechogenicity as a marker for Parkinson's disease: a population-based study. *Neurodegener. Dis.* **12**, 212–8 (2013).
84. Prestel, J., Schweitzer, K. J., Hofer, A., Gasser, T. & Berg, D. Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **21**, 1763–5 (2006).
85. Brooks, D. J. Parkinson's disease: diagnosis. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18 Suppl 1**, S31–3 (2012).
86. Bouwmans, A. E. P., Vlaar, A. M. M., Mess, W. H., Kessels, A. & Weber, W. E. J. Specificity and sensitivity of transcranial sonography of the substantia nigra in the diagnosis of Parkinson's disease: prospective cohort study in 196 patients. *BMJ Open* **3**, e002613– (2013).
87. Berg, D. *et al.* Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. *Lancet Neurol.* **12**, 514–24 (2013).
88. Berg, D. *et al.* Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **29**, 454–62 (2014).
89. Postuma, R. B. Prodromal Parkinson's disease - Using REM sleep behavior disorder as a window. *Parkinsonism Relat. Disord.* **20 Suppl 1**, S1–4 (2014).
90. Mahowald, M. W. & Schenck, C. H. REM sleep behaviour disorder: a marker of synucleinopathy. *Lancet Neurol.* **12**, 417–9 (2013).

91. Nomura, T., Inoue, Y., Kagimura, T., Uemura, Y. & Nakashima, K. Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in Parkinson's disease patients. *Sleep Med.* **12**, 711–3 (2011).
92. Poryazova, R., Oberholzer, M., Baumann, C. R. & Bassetti, C. L. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based survey. *J. Clin. Sleep Med.* **9**, 55–9A (2013).
93. Postuma, R. B. *et al.* Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* **72**, 1296–300 (2009).
94. Postuma, R. B., Gagnon, J.-F., Vendette, M. & Montplaisir, J. Y. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease. *Mov. Disord.* **24**, 2225–32 (2009).
95. Ishihara, L. & Brayne, C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* **113**, 211–20 (2006).
96. Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H. & Mackay-Sim, A. Normative data for the 'Sniffin' Sticks' including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **264**, 237–43 (2007).
97. Fark, T. & Hummel, T. Olfactory disorders: distribution according to age and gender in 3,400 patients. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **270**, 777–9 (2013).
98. Hawkes, C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Adv. Otorhinolaryngol.* **63**, 133–51 (2006).
99. Baba, T. *et al.* Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain* **135**, 161–9 (2012).
100. Galvin, J. E. Dementia screening, biomarkers and protein misfolding: Implications for public health and diagnosis. *Prion* **5**, 16–21
101. Wang, J., Hoekstra, J. G., Zuo, C., Cook, T. J. & Zhang, J. Biomarkers of Parkinson's disease: current status and future perspectives. *Drug Discov. Today* **18**, 155–62 (2013).
102. Haehner, A., Hummel, T. & Reichmann, H. Olfactory loss in Parkinson's disease. *Parkinsons. Dis.* **2011**, 450939 (2011).
103. Lang, C. J. G. *et al.* Taste in dementing diseases and parkinsonism. *J. Neurol. Sci.* **248**, 177–84 (2006).

104. Sherer, T. B. Biomarkers for Parkinson's disease. *Sci. Transl. Med.* **3**, 79ps14 (2011).
105. Müller, A., Reichmann, H., Livermore, A. & Hummel, T. Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J. Neural Transm.* **109**, 805–11 (2002).
106. Haxel, B. R. *et al.* Comparison of subjective olfaction ratings in patients with and without olfactory disorders. *J. Laryngol. Otol.* **126**, 692–7 (2012).
107. Liepelt-Scarfone, I. *et al.* Evaluation of Progression Markers in the Premotor Phase of Parkinson's Disease: The Progression Markers in the Premotor Phase Study. *Neuroepidemiology* **41**, 174–182 (2013).
108. Berg, D. & Bandmann, O. Biomarkers for PD: How can we approach complexity? *Neurology* **80**, 608–9 (2013).
109. Ponsen, M. M., Stoffers, D., Twisk, J. W. R., Wolters, E. C. & Berendse, H. W. Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. *Mov. Disord.* **24**, 1060–5 (2009).
110. Schubert, C. R. *et al.* Odor identification and cognitive function in the Beaver Dam Offspring Study. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **35**, 669–76 (2013).
111. Brønneck, K., Alves, G., Aarsland, D., Tysnes, O.-B. & Larsen, J. P. Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology* **25**, 114–24 (2011).
112. Fine, E. M., Delis, D. C., Paul, B. M. & Filoteo, J. V. Reduced verbal fluency for proper names in nondemented patients with Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **33**, 226–33 (2011).
113. Gasca-Salas, C. *et al.* Longitudinal Assessment of the Pattern of Cognitive Decline in Non-Demented Patients with Advanced Parkinson's Disease. *J. Parkinsons. Dis.* (2014). doi:10.3233/JPD-140398
114. Rodríguez-Ferreiro, J., Cuetos, F., Herrera, E., Menéndez, M. & Ribacoba, R. Cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia. *Mov. Disord.* **25**, 2136–41 (2010).
115. Liepelt-Scarfone, I., Jamour, M. & Maetzler, W. Co-occurrence of parkinsonism and dementia in clinical practice: relevant differential diagnoses. *Z. Gerontol. Geriatr.* **45**, 23–33 (2012).

116. Hasmann, S. E. *et al.* Instrumented functional reach test differentiates individuals at high risk for Parkinson's disease from controls. *Front. Aging Neurosci.* **6**, 286 (2014).
117. Berg, D. *et al.* Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. *Mov. Disord.* **25**, 1464–9 (2010).
118. Lees, A. J. When did Ray Kennedy's Parkinson's disease begin? *Mov. Disord.* **7**, 110–6 (1992).
119. Maetzler, W., Domingos, J., Srulijes, K., Ferreira, J. J. & Bloem, B. R. Quantitative wearable sensors for objective assessment of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **00**, 1–10 (2013).
120. Louter, M. *et al.* Accelerometer-based quantitative analysis of axial nocturnal movements differentiates patients with Parkinson's disease, but not high-risk individuals, from controls. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* jnnp-2013-306851– (2014). doi:10.1136/jnnp-2013-306851
121. Moe-Nilssen, R. & Helbostad, J. L. Trunk accelerometry as a measure of balance control during quiet standing. *Gait Posture* **16**, 60–8 (2002).
122. Lindemann, U., Moe-Nilssen, R., Nicolai, S. E., Becker, C. & Chiari, L. Assessment of balance in unsupported standing with elderly inpatients by force plate and accelerometers. *Aging Clin. Exp. Res.* **24**, 37–41 (2012).
123. Yang, C.-C. & Hsu, Y.-L. A review of accelerometry-based wearable motion detectors for physical activity monitoring. *Sensors (Basel)*. **10**, 7772–88 (2010).
124. Hobert, M. A., Maetzler, W., Aminian, K. & Chiari, L. Technical and clinical view on ambulatory assessment in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* **130**, 139–47 (2014).
125. Chaudhuri, K. R., Healy, D. G. & Schapira, A. H. V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet. Neurol.* **5**, 235–45 (2006).
126. Tolosa, E. & Pont-Sunyer, C. Progress in defining the premotor phase of Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **310**, 4–8 (2011).
127. Gerlach, M. *et al.* Biomarker candidates of neurodegeneration in Parkinson's disease for the evaluation of disease-modifying therapeutics. *J. Neural Transm.* **119**, 39–52 (2012).
128. Chen, H. *et al.* Research on the Premotor Symptoms of Parkinson's Disease: Clinical and Etiological Implications. (2013).

129. Najafi, B. *et al.* Ambulatory system for human motion analysis using a kinematic sensor: monitoring of daily physical activity in the elderly. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **50**, 711–23 (2003).
130. Ow, S.-Y. & Dunstan, D. E. A brief overview of amyloids and Alzheimer's disease. *Protein Sci.* **23**, 1315–31 (2014).
131. Van der Kooij, H., van Asseldonk, E. H. F., Geelen, J., van Vugt, J. P. P. & Bloem, B. R. Detecting asymmetries in balance control with system identification: first experimental results from Parkinson patients. *J. Neural Transm.* **114**, 1333–7 (2007).
132. Colnat-Coulbois, S. *et al.* Management of postural sensory conflict and dynamic balance control in late-stage Parkinson's disease. *Neuroscience* **193**, 363–9 (2011).
133. Mariani, B., Rouhani, H., Crevoisier, X. & Aminian, K. Quantitative estimation of foot-flat and stance phase of gait using foot-worn inertial sensors. *Gait Posture* **37**, 229–34 (2013).
134. Yang, Y.-R., Lee, Y.-Y., Cheng, S.-J., Lin, P.-Y. & Wang, R.-Y. Relationships between gait and dynamic balance in early Parkinson's disease. *Gait Posture* **27**, 611–5 (2008).
135. Najafi, B., Helbostad, J. L., Moe-Nilssen, R., Zijlstra, W. & Aminian, K. Does walking strategy in older people change as a function of walking distance? *Gait Posture* **29**, 261–6 (2009).
136. Shany, T., Redmond, S. J., Narayanan, M. R. & Lovell, N. H. Sensors-Based Wearable Systems for Monitoring of Human Movement and Falls. *IEEE Sens. J.* **12**, 658–670 (2012).
137. Tao, W., Liu, T., Zheng, R. & Feng, H. Gait analysis using wearable sensors. *Sensors (Basel)*. **12**, 2255–83 (2012).
138. Son, D. *et al.* Multifunctional wearable devices for diagnosis and therapy of movement disorders. *Nat. Nanotechnol.* **9**, 397–404 (2014).
139. Knudson, D. V. *Qualitative Diagnosis of Human Movement: Improving Performance in Sport and Exercise.* (2013).
140. Palmerini, L., Mellone, S., Avanzolini, G., Valzania, F. & Chiari, L. Quantification of motor impairment in Parkinson's disease using an instrumented timed up and go test. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* **21**, 664–73 (2013).
141. Zampieri, C., Salarian, A., Carlson-Kuhta, P., Nutt, J. G. & Horak, F. B. Assessing mobility at home in people with early Parkinson's disease

- using an instrumented Timed Up and Go test. *Parkinsonism Relat. Disord.* **17**, 277–80 (2011).
142. Senden, R., Meijer, K., Heyligers, I. C., Savelberg, H. H. C. M. & Grimm, B. Importance of correcting for individual differences in the clinical diagnosis of gait disorders. *Physiotherapy* **98**, 320–4 (2012).
 143. Fletcher, P. C. & Hirdes, J. P. Risk factor for accidental injuries within senior citizens' homes: analysis of the Canadian Survey on Ageing and Independence. *J. Gerontol. Nurs.* **31**, 49–57 (2005).
 144. Fletcher, P. C., Berg, K., Dalby, D. M. & Hirdes, J. P. Risk factors for falling among community-based seniors. *J. Patient Saf.* **5**, 61–6 (2009).
 145. Suttanon, P., Hill, K. D., Said, C. M. & Dodd, K. J. A longitudinal study of change in falls risk and balance and mobility in healthy older people and people with Alzheimer disease. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* **92**, 676–85 (2013).
 146. Ganz, D. A., Bao, Y., Shekelle, P. G. & Rubenstein, L. Z. Will my patient fall? *JAMA* **297**, 77–86 (2007).
 147. Yamada, M. & Ichihashi, N. Predicting the probability of falls in community-dwelling elderly individuals using the trail-walking test. *Environ. Health Prev. Med.* **15**, 386–91 (2010).
 148. Almeida, S. T. De, Soldera, C. L. C., Carli, G. A. De, Gomes, I. & Resende, T. D. L. Analysis of extrinsic and intrinsic factors that predispose elderly individuals to fall. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **58**, 427–33 (2012).
 149. Tiedemann, A., Shimada, H., Sherrington, C., Murray, S. & Lord, S. The comparative ability of eight functional mobility tests for predicting falls in community-dwelling older people. *Age Ageing* **37**, 430–5 (2008).
 150. Griffiths, R. I. *et al.* Automated assessment of bradykinesia and dyskinesia in Parkinson's disease. *J. Parkinsons. Dis.* **2**, 47–55 (2012).
 151. Mera, T. O., Burack, M. A. & Giuffrida, J. P. Objective motion sensor assessment highly correlated with scores of global levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J. Parkinsons. Dis.* **3**, 399–407 (2013).
 152. Haaxma, C. A., Bloem, B. R., Overeem, S., Borm, G. F. & Horstink, M. W. I. M. Timed motor tests can detect subtle motor dysfunction in early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **25**, 1150–6 (2010).

153. Menant, J. C., Latt, M. D., Menz, H. B., Fung, V. S. & Lord, S. R. Postural sway approaches center of mass stability limits in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **26**, 637–43 (2011).
154. Mirelman, A. *et al.* Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation. *Ann. Neurol.* **69**, 193–7 (2011).
155. Mirelman, A. *et al.* Audio-biofeedback training for posture and balance in patients with Parkinson's disease. *J. Neuroeng. Rehabil.* **8**, 35 (2011).
156. Yelnik, A. & Bonan, I. Clinical tools for assessing balance disorders. *Neurophysiol. Clin.* **38**, 439–45 (2008).
157. Pollock, A. S., Durward, B. R., Rowe, P. J. & Paul, J. P. What is balance? *Clin. Rehabil.* **14**, 402–6 (2000).
158. Bloem, B. R. Postural instability in Parkinson's disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **94**, 41–45 (1992).
159. Lord, S. R., Clark, R. D. & Webster, I. W. Postural Stability and Associated Physiological Factors in a Population of Aged Persons. *J. Gerontol.* **46**, M69–M76 (1991).
160. Smithson, F., Morris, M. E. & Iansek, R. Performance on Clinical Tests of Balance in Parkinson's Disease. *Phys. Ther.* 577–592 (1998).
161. Schoneburg, B., Mancini, M., Horak, F. & Nutt, J. G. Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **28**, 1474–82 (2013).
162. Levin, M. F., Michaelsen, S. M., Cirstea, C. M. & Roby-Brami, A. Use of the trunk for reaching targets placed within and beyond the reach in adult hemiparesis. *Exp. Brain Res.* **143**, 171–80 (2002).
163. Frazzitta, G., Pezzoli, G., Bertotti, G. & Maestri, R. Asymmetry and freezing of gait in parkinsonian patients. *J. Neurol.* **260**, 71–6 (2013).
164. Senden, R., Savelberg, H. H. C. M., Grimm, B., Heyligers, I. C. & Meijer, K. Accelerometry-based gait analysis, an additional objective approach to screen subjects at risk for falling. *Gait Posture* **36**, 296–300 (2012).
165. Cancela, J. *et al.* Gait assessment in Parkinson's disease patients through a network of wearable accelerometers in unsupervised environments. *Conf. Proc. ... Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Conf.* **2011**, 2233–6 (2011).

166. Moe-Nilssen, R., Aaslund, M. K., Hodt-Billington, C. & Helbostad, J. L. Gait variability measures may represent different constructs. *Gait Posture* **32**, 98–101 (2010).
167. Tan, D., Danoudis, M., McGinley, J. & Morris, M. E. Relationships between motor aspects of gait impairments and activity limitations in people with Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18**, 117–24 (2012).
168. Jacobs, J. V, Horak, F. B., Van Tran, K. & Nutt, J. G. An alternative clinical postural stability test for patients with Parkinson's disease. *J. Neurol.* **253**, 1404–13 (2006).
169. Horak, F. B. & Nashner, L. M. Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations. *J. Neurophysiol.* **55**, 1369–81 (1986).
170. Bronstein, A. M., Hood, J. D., Gresty, M. A. & Panagi, C. Visual control of balance in cerebellar and parkinsonian syndromes. *Brain* **113** (Pt 3, 767–79 (1990).
171. Horak, F. B., Nutt, J. G. & Nashner, L. M. Postural inflexibility in parkinsonian subjects. *J. Neurol. Sci.* **111**, 46–58 (1992).
172. Horak, F. B., Frank, J. & Nutt, J. Effects of dopamine on postural control in parkinsonian subjects: scaling, set, and tone. *J. Neurophysiol.* **75**, 2380–96 (1996).
173. Mancini, M. *et al.* Postural sway as a marker of progression in Parkinson's disease: a pilot longitudinal study. *Gait Posture* **36**, 471–6 (2012).
174. Lamothe, C. J. C., van Lummel, R. C. & Beek, P. J. Athletic skill level is reflected in body sway: a test case for accelometry in combination with stochastic dynamics. *Gait Posture* **29**, 546–51 (2009).
175. Bloem, B. R., Grimbergen, Y. A. M., van Dijk, J. G. & Munneke, M. The 'posture second' strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **248**, 196–204 (2006).
176. Ickenstein, G. W. *et al.* Static posturography in aging and Parkinson's disease. *Front. Aging Neurosci.* **4**, 20 (2012).
177. Diener, H. C., Dichgans, J., Bacher, M. & Gompf, B. Quantification of postural sway in normals and patients with cerebellar diseases. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **57**, 134–42 (1984).

178. Peterka, R. J. & Benolken, M. S. Role of somatosensory and vestibular cues in attenuating visually induced human postural sway. *Exp. brain Res.* **105**, 101–10 (1995).
179. Frenklach, A., Louie, S., Koop, M. M. & Bronte-Stewart, H. Excessive postural sway and the risk of falls at different stages of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **24**, 377–85 (2009).
180. Mancini, M. *et al.* ISway: a sensitive, valid and reliable measure of postural control. *J. Neuroeng. Rehabil.* **9**, 59 (2012).
181. Rocchi, L., Chiari, L. & Horak, F. B. Effects of deep brain stimulation and levodopa on postural sway in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **73**, 267–74 (2002).
182. Moe-Nilssen, R. Test-retest reliability of trunk accelerometry during standing and walking. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **79**, 1377–85 (1998).
183. Fernie, Q. R., Park, W., Llewellyn, A. & Physician, A. THE RELATIONSHIP OF POSTURAL SWAY IN STANDING TO THE INCIDENCE OF FALLS IN. 11–16 (1982).
184. Mancini, M. & Horak, F. B. The relevance of clinical balance assessment tools to differentiate balance deficits. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* **46**, 239–48 (2010).
185. Horak, F. B., Dimitrova, D. & Nutt, J. G. Direction-specific postural instability in subjects with Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* **193**, 504–521 (2005).
186. Mancini, M., Rocchi, L., Horak, F. B. & Chiari, L. Effects of Parkinson's disease and levodopa on functional limits of stability. *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)* **23**, 450–8 (2008).
187. Duncan, P. W., Weiner, D. K., Chandler, J. & Studenski, S. Functional reach: a new clinical measure of balance. *J. Gerontol.* **45**, M192–7 (1990).
188. Duncan, P. W., Studenski, S., Chandler, J. & Prescott, B. Functional reach: predictive validity in a sample of elderly male veterans. *J. Gerontol.* **47**, M93–8 (1992).
189. Light, K. E. & Rose, D. K. The Functional Reach Test for Balance : Strategies of Elderly Subjects With and Without Disequilibrium. **14**, (1996).
190. Huang, H.-C., Gau, M.-L., Lin, W.-C. & George, K. Assessing risk of falling in older adults. *Public Health Nurs.* **20**, 399–411 (1998).

191. Sousa, N. & Sampaio, J. Effects of progressive strength training on the performance of the Functional Reach Test and the Timed Get-Up-and-Go Test in an elderly population from the rural north of Portugal. *Am. J. Hum. Biol.* **17**, 746–51 (2005).
192. Lin, M.-R., Wolf, S. L., Hwang, H.-F., Gong, S.-Y. & Chen, C.-Y. A randomized, controlled trial of fall prevention programs and quality of life in older fallers. *J. Am. Geriatr. Soc.* **55**, 499–506 (2007).
193. Cattabriga, A. *et al.* Instrumented Functional Reach for Fall Risk Assessment. in *"Cutting Edge Posture Gait Res. 2nd Jt. World Congr. ISPGR / Gait Ment. Funct.* 47 (2013).
194. Nantel, J., McDonald, J. C. & Bronte-Stewart, H. Effect of medication and STN-DBS on postural control in subjects with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18**, 285–9 (2012).
195. Demura, S. & Kitabayashi, T. Comparison of power spectrum characteristics of body sway during a static upright standing posture in healthy elderly people and young adults. *Percept. Mot. Skills* **102**, 467–76 (2006).
196. Berg, D., Marek, K., Ross, G. W. & Poewe, W. Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies. *Mov. Disord.* **27**, 656–65 (2012).
197. Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E. & Kobal, G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem. Senses* **22**, 39–52 (1997).
198. Thorpy, M. J. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics* **9**, 687–701 (2012).
199. Stiasny-Kolster, K. *et al.* The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov. Disord.* **22**, 2386–93 (2007).
200. Morris, J. C., Mohs, R. C., Rogers, H., Fillenbaum, G. & Heyman, A. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol. Bull.* **24**, 641–52 (1988).
201. Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* **12**, 189–98 (1975).

202. Milian, M. *et al.* The Mini-Cog, Clock Drawing Test, and the Mini-Mental State Examination in a German memory clinic: specificity of separation dementia from depression. *Int. Psychogeriatr.* **25**, 96–104 (2013).
203. Reilmann, R. *et al.* Q-motor – Quantitative motor assessments: Potential novel endpoints for clinical trials in pre-manifest and symptomatic Huntington’s disease – 36 months longitudinal results from the multicenter TRACK-HD study. R. Reilmann, S. Bohlen, C. Saß, N. Bechtel, C. Jauffret, A. Sturrock, A. Coleman, J. Read, M. Say, E. t’Hart, S. van den Bogaard, T.P. Archarya, R.I. Scahill, H. Johnson, B. Borowsky, A.J. Tobin, A. Durr, B.R. Leavitt, R.A.C. Roos, J. Stout, G.B. Landwehr **1**, 67–68 (2013).
204. Howitt, D. & Cramer, D. *An Introduction to Statistics in Psychology*. (PearsonPrentice Hall, 2005).
205. Ghasemi, A. & Zahediasl, S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *Int. J. Endocrinol. Metab.* **10**, 486–9 (2012).
206. Liepelt-Scarfone, I. *et al.* Evaluation of progression markers in the premotor phase of Parkinson’s disease: the progression markers in the premotor phase study. *Neuroepidemiology* **41**, 174–82 (2013).
207. Lord, S., Galna, B., Coleman, S., Burn, D. & Rochester, L. Mild depressive symptoms are associated with gait impairment in early Parkinson’s disease. *Mov. Disord.* **28**, 634–9 (2013).
208. Bazin, N. & Bratu, L. Depression in the elderly: prodroma or risk factor for dementia? A critical review of the literature. *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* **12**, 289–297 (2014).
209. Beuter, A., Hernández, R., Rigal, R., Modolo, J. & Blanchet, P. J. Postural sway and effect of levodopa in early Parkinson’s disease. *Can. J. Neurol. Sci.* **35**, 65–8 (2008).
210. Runge, C. ., Shupert, C. ., Horak, F. . & Zajac, F. . Ankle and hip postural strategies defined by joint torques. *Gait Posture* **10**, 161–170 (1999).
211. Baston, C., Mancini, M., Schoneburg, B., Horak, F. & Rocchi, L. Postural strategies assessed with inertial sensors in healthy and parkinsonian subjects. *Gait Posture* **40**, 70–5 (2014).
212. Berg, D. *et al.* The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson’s disease. *Eur. J. Neurol.* **20**, 102–8 (2013).
213. Behrman, A. L., Light, K. E., Flynn, S. M. & Thigpen, M. T. Is the functional reach test useful for identifying falls risk among individuals with Parkinson’s disease? *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **83**, 538–542 (2002).

214. Thomas, J. I. & Lane, J. V. A pilot study to explore the predictive validity of 4 measures of falls risk in frail elderly patients. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **86**, 1636–40 (2005).
215. Dibble, L. E. & Lange, M. Predicting falls in individuals with Parkinson disease: a reconsideration of clinical balance measures. *J. Neurol. Phys. Ther.* **30**, 60–7 (2006).
216. Kamata, N. *et al.* Overestimation of stability limits leads to a high frequency of falls in patients with Parkinson's disease. *Clin. Rehabil.* **21**, 357–61 (2007).
217. Zijlstra, A., Mancini, M., Lindemann, U., Chiari, L. & Zijlstra, W. Sit-stand and stand-sit transitions in older adults and patients with Parkinson's disease: event detection based on motion sensors versus force plates. *J. Neuroeng. Rehabil.* **9**, 75 (2012).
218. Bogdanov, M. *et al.* Metabolomic profiling to develop blood biomarkers for Parkinson's disease. *Brain* **131**, 389–96 (2008).
219. Farooqui, T. & Farooqui, A. A. Lipid-mediated oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Parkinsons. Dis.* **2011**, 247467 (2011).
220. Morris, T. R. *et al.* A comparison of clinical and objective measures of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18**, 572–7 (2012).
221. Mielke, M. M. *et al.* Plasma ceramide and glucosylceramide metabolism is altered in sporadic Parkinson's disease and associated with cognitive impairment: a pilot study. *PLoS One* **8**, e73094 (2013).
222. Reeve, A. *et al.* The impact of pathogenic mitochondrial DNA mutations on substantia nigra neurons. *J. Neurosci.* **33**, 10790–801 (2013).
223. Subramaniam, S. R. & Chesselet, M.-F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.* **106-107**, 17–32 (2013).
224. Demirci, M., Grill, S., McShane, L. & Hallett, M. A mismatch between kinesthetic and visual perception in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* **41**, 781–8 (1997).
225. Bartolić, A., Pirtosek, Z., Rozman, J. & Ribaric, S. Postural stability of Parkinson's disease patients is improved by decreasing rigidity. *Eur. J. Neurol.* **12**, 156–9 (2005).

226. Horak, F. B. & Mancini, M. Objective biomarkers of balance and gait for Parkinson's disease using body-worn sensors. *Mov. Disord.* **28**, 1544–51 (2013).
227. Schrag, A., Horsfall, L., Walters, K., Noyce, A. & Petersen, I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol.* **14**, 57–64 (2014).
228. Schrag, A. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **69**, 308–312 (2000).
229. Karlsen, K. H. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **69**, 584–589 (2000).
230. Hawton, A. *et al.* The impact of social isolation on the health status and health-related quality of life of older people. *Qual. Life Res.* **20**, 57–67 (2011).
231. Fayers, P. & Machin, D. *Quality of Life: The Assessment, Analysis and Interpretation of Patient-reported Outcomes.* (2013).
232. Mundt, M. P. & Zakletskaia, L. I. That's what friends are for: adolescent peer social status, health-related quality of life and healthcare costs. *Appl. Health Econ. Health Policy* **12**, 191–201 (2014).
233. Bowling, A. What things are important in people's lives? A survey of the public's judgements to inform scales of health related quality of life. *Soc. Sci. Med.* **41**, 1447–1462 (1995).
234. Seebach, C. L. *et al.* Examining the role of positive and negative affect in recovery from spine surgery. *Pain* **153**, 518–25 (2012).
235. Denollet, J. & De Vries, J. Positive and negative affect within the realm of depression, stress and fatigue: the two-factor distress model of the Global Mood Scale (GMS). *J. Affect. Disord.* **91**, 171–80 (2006).
236. Salganik, I. & Korczyn, A. Risk factors for dementia in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* **53**, 343–7 (1990).
237. Gibberd, F. B. & Simmonds, J. P. Neurological disease in ex-Far-East prisoners of war. *Lancet* **2**, 135–7 (1980).
238. Djamshidian, A. & Lees, A. J. Can stress trigger Parkinson's disease? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **85**, 878–81 (2014).

239. Zou, K., Guo, W., Tang, G., Zheng, B. & Zheng, Z. A Case of early onset Parkinson's disease after major stress. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **9**, 1067–9 (2013).
240. SMITH, A., CASTRO, S. & ZIGMOND, M. Stress-induced Parkinson's disease: a working hypothesis. *Physiol. Behav.* **77**, 527–531 (2002).

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Promovendin führte gemeinsam mit einer weiteren Doktorandin die quantitative Bewegungsanalyse im Rahmen der ersten Follow-up Untersuchung der Trend-Studie bei 1102 Probanden durch. Die Untersuchungen fanden von Februar bis April 2011, August bis Anfang Oktober 2011 sowie Februar bis April 2012 in Tübingen statt. Des Weiteren war die Promovendin für die Weiterverarbeitung der quantitativen Daten, insbesondere das Hochladen auf den Server der Firma, welche off-line mittels Algorithmus diese auswertete, sowie die Anforderung der Ergebnisse und Kontrolle derselben, gemeinsam mit weiteren Mitgliedern der AG Funktionelle Neurogeriatrie zuständig.

Im Rahmen des IZFK Promotionsstipendiums von April 2012 bis März 2013 arbeitete die Promovendin an der Modep-Studie mit und half bei der Untersuchung der IPS Probanden, insbesondere bei der quantitativen Bewegungsmessung. Sie erlernte dabei auch die Durchführung neuropsychologischer Testverfahren, die Riechtestung, Farbsehtestung sowie die Durchführung und Auswertung der Fragebögen und relevanten motorischen Skalen (UPDRS, H & Y). Während des Forschungssemesters (WS 2012/13) führte die Promovendin eine Retest-Reliabilitätsstudie durch um intraindividuelle Unterschiede der Sway Parameter bei IPS Patienten (N=30) und gesunden Kontrollen (N=30) besser quantifizieren zu können. Das Design der Studie, die Rekrutierung, Erhebung sowie die Erfassung und detaillierte Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie (gesunde Kontrollen durften keine Depression, RBD, Hyposmie und Sn+ aufweisen) wurden von der Promovendin alleine durchgeführt. Die Auswertung der Daten erfolgt in Kooperation mit der Universität Bologna und ist noch nicht abgeschlossen.

In der zweiten Follow-up Untersuchung war die Promovendin mitverantwortlich für die Durchführung der Riechtestung sowie der quantitativen Motorik in dem Sie diese Untersuchungen vorbereitete und die Doktoranden gemeinsam mit Prof. Maetzler supervidierte.

Für die vorliegende Doktorarbeit analysierte die Promovendin eigenständig die Sway Parameter aus der Messung des statischen Gleichgewichts der Baseline

Untersuchung der TREND-Studie. Des Weiteren war die Promovendin seit dem Forschungssemester zusammen mit Markus Hobert und Ulrike Sünkel an der Entwicklung einer wissenschaftlich fundierten Gruppeneinteilung der PM beteiligt.

Nach dem Besuch des ISPGR Kongresses in Akita 2013 entwickelte die Promovendin gemeinsam mit Prof. Maetzler die Idee zur Analyse der Sway Parameter im Rahmen des Tests der Funktionellen Reichweite. Hierfür fanden die Daten der von Frau Dr. Liepelt-Scarfone betreuten PMPP-Studie unter der Studienleitung von Frau Prof. Berg Verwendung. Das Datenmanagement und die Datenaufbereitung sowie Analyse wurden von der Promovendin durchgeführt. Die hier dargestellten Ergebnisse sind bereits als Publikation veröffentlicht worden ¹¹⁶.

Des Weiteren beschäftigte sich die Promovendin in Zusammenhang mit der quantitativen Bewegungsanalyse mit den Themengebieten: Stürze in der TREND-Kohorte, der Test der Funktionellen Reichweite in der Trend-Kohorte sowie dem Thema Frailty.

Zum Teil wurden die hier vorgestellten Daten und weitere von der Promovendin analysierten Daten der TREND-Studie als Kongressbeiträge eingereicht (vgl. 8. Veröffentlichungen).

Des Weiteren befasste sich die Promovendin im Rahmen Ihrer Bachelor- und Masterarbeit mit der Riechtestung im Rahmen der TREND-Studie. Hieraus gingen folgende Arbeiten hervor:

Bachelorarbeit 2013: Normierung der Riechleistung einer Hochrisikokohorte für Neurodegeneration im Rahmen der Tübinger TREND-Studie, Betreuer: Prof. Hautzinger und Dr. Raphael Niebler

Masterarbeit 2014: „Für etwas eine Nase haben“ - subjektive und objektive olfaktorische Dysfunktion in Assoziation zu Affektion, Altern, Prodromal- und Risikomarkern für Neurodegeneration - die TREND-Studie; Betreuer: Prof. Hautzinger und Frau Dr. Liepelt-Scarfone.

8. Veröffentlichungen

8.1. Veröffentlichungen in Peer-Reviewed Journals

Aus der hier vorgestellten Arbeit und der Mitarbeit der Promovendin in der TREND-Studie gingen die untenstehenden Publikationen in Peer-Reviewed Journals hervor. Die Publikation Hasmann et al. (2014) enthält im Wesentlichen die in dieser Arbeit vorgelegten Analysen zum iFR. Identisch bzw. ähnlich zu den dort publizierten Ergebnissen sind somit die Tabellen 5, 6 und 7 sowie die Abbildungen 14, 25, 26 und 27.

Hasmann SE, Berg D, Hobert MA, Weiss D, Lindemann U, Streffer J, Liepelt-Scarfone, I & Maetzler, W. Instrumented functional reach test differentiates individuals at high risk for Parkinson's disease from controls. *Front. Aging Neurosci.* 2014; 6: 286.

Lerche S, Hobert M, Brockmann K, Wurster I, Gaenslen A, **Hasmann S**, Eschweiler, G, Maetzler, W & Berg, D. Mild parkinsonian signs in the elderly--is there an association with PD? Crossectional findings in 992 individuals. *PLoS One* 2014; 9: e92878.

Maetzler W, Nieuwhof F, **Hasmann SE**, Bloem BR. Emerging therapies for gait disability and balance impairment: promises and pitfalls. *Mov. Disord.* 2013; 28: 1576–86.

8.2. Eigene Kongressbeiträge

Aus den hier vorgestellten Ergebnissen sowie weiteren Analysen der Promovendin entstanden folgende Kongressbeiträge:

Hasmann, S.E., Hobert, M.A., Meyer, S.I., Eschweiler, G.W., Berg, D. & Maetzler, W. (2015) Static sway patterns of individuals with increased risk for, and converters to Parkinson's disease - Analysis of 700 participants of the TREND-Study. Vortrag (angenommen) 59. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN), Tübingen.

Hasmann, S.E., Maier, K., Hobert, M.A., Weiss, D., Lindemann, U., Streffer, J., Liepelt-Scarfone, I. & Maetzler, W. (2014). Ein quantitativer Test der Funktionellen Reichweite in einer Hochrisikogruppe für Parkinson. Vortrag, Deutscher Geriatriekongress der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie e.V., Halle.

Hasmann, S.E., Weiss, D., Schaeffer, E., Streffer, J., Liepelt-Scarfone, I., Berg, D., Maetzler, W. & Hobert, M.A. (2014). Der „Five Times Sit to Stand Test“ in einer Hochrisikogruppe für Parkinson. Poster, Deutscher Geriatriekongress der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie e.V., Halle.

Hasmann, S.E., Kleinhans, S., Weiss, D., Schaeffer, E., Streffer, J., Liepelt-Scarfone, I., Berg, D., Maetzler, W. & Hobert, M. (2014). Single and dual tasking in Hochrisikopersonen für Parkinson. Poster, Deutscher Geriatriekongress der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie e.V., Halle.

Hasmann, S.E., Maier, K., Hobert, M.A., Stäbler, J., Kormeier, S., Eschweiler, G., Berg, D. & Maetzler, W. (2014). Analyse von Einflussfaktoren auf die Funktionelle Reichweite in einer Kohorte von 1102 Älteren. Poster, Deutscher Geriatriekongress der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie e.V., Halle.

Hasmann, S.E., Hobert, M.A., Staebler, J., Kormeier, S., Eschweiler, G., Berg, D. & Maetzler, W. (2014). Analysis of factors influencing the functional reach test in a cohort of 1102 elderly. Poster, 3rd Joint World Congress of the International Society for Gait and Posture and Gait and Mental Function, Vancouver, Canada.

Hasmann, S.E., Hobert, M.A., Weiss, D., Bormann, C., Streffer, J., Liepelt-Scarfone, I. & Maetzler, W. (2014). Quantitative functional reach in high risk individuals for Parkinson's disease. Vortrag, 3rd Joint World Congress of the International Society for Gait and Posture and Gait and Mental Function, Vancouver, Canada.

Maetzler, W., Hobert, M.A., Niebler, R., Metzger, F., Eschweiler, G.W., Berg, D. & **Hasmann, S.E.** (2013). Sturz-assoziierte Parameter in der TREND-Studie. Vortrag, 25. Deutscher Geriatriekongress der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie e.V., Hof.

Maetzler, W., Meyer, S.I., Hobert, M.A., Niebler, R., Metzger, F., Eschweiler, G.W., Berg, D. & **Hasmann, S.E.** (2013). Statisches Gleichgewicht von älteren Personen mit 3 Risikofaktoren für Parkinson ist vergleichbar mit dem von Parkinson-Patienten. Deutscher Geriatriekongress der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie e.V., 09/2013

Hasmann, S., Hobert M., Klenk, J., Röben, B., Godau, J., Becker, C., Berg, D. & Maetzler, W.. (2013). Falls-associated parameters in a cohort of 641 elderly.

Poster auf dem 2nd Joint World Congress of the International Society for Gait and Posture and Gait and Mental Function, Akita, Japan..

Hasmann, S., Hobert M., Berg, D.& Maetzler, W.(2013). Individuals with none, one, two, but not three risk factors of Parkinsons´ disease differ significantly to Parkinson´s like deficits in 715 elderly. Vortrag auf dem 2nd Joint World Congress of the International Society for Gait and Posture and Gait and Mental Function, Akita., Japan.

Hasmann, S., Hobert M., Stäbler, J., Eschweiler, G., Fallgatter, A., Berg, D., Maetzler, W.,(2012). Accelerometer-basierte 2-Jahres Verlaufsstudie zur posturalen Stabilität bei über 700 Personen im Alter zwischen 50 und 80 Jahren mit oder ohne Parkinson-Syndrom. Forschungssymposium der Medizinischen Fakultät 2012.

Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne das Mitwirken guter Freunde, lieber Arbeitskollegen sowie unseren vielen interessierten, motivierten und forschungsoffenen Probanden und Patienten der Neurologischen Klinik nicht in dieser Form möglich gewesen.

Insbesondere durch unsere Probanden und Patienten, durch und mit Ihnen, habe ich sehr viel gelernt, mich persönlich und fachlich weiterentwickeln dürfen: sie hatten für meine technischen Ungeschicke Verständnis, gaben Hilfestellungen, weckten mein Interesse, hinterfragten und waren oftmals sicher der Grund, dass ich nach über sechzehn Probanden pro Tag immer noch Freude am Untersuchen hatte. Sie stellten uns nicht nur die vorliegenden und noch weitere Untersuchungsdaten zur Verfügung, sondern teilten ihre Erfahrungen, Geschichten und mehr mit uns.

Über 4 Jahre durfte ich bei Prof. Maetzler, meinem Doktorvater, nun in der Arbeitsgruppe und in der Klinik für Neurologie wissenschaftlich tätig sein. Durch Ihn lernte ich das wissenschaftliche Handwerkszeug kennen und gebrauchen. Seine Sorgfalt, sein Engagement sowie seine Begeisterung für die Forschung gepaart mit Geduld und Offenheit den Lernenden gegenüber, motivierten mich über diesen langen Zeitraum – der wie im Fluge vergangen zu sein scheint. Nicht nur wissenschaftlich sondern auch persönlich hat er mich in dieser wichtigen Phase unterstützt. Von Herzen dafür Dankeschön!

Mein Dank gilt des Weiteren der gesamten AG Funktionelle Neurogeriatrie: den guten Seelen der Arbeitsgruppe: Susanne Nussbaum und Tanja Heger, der alles organisierenden und möglich machenden Corina Maetzler, der engagierten PhD-Studentin Janet van Uem, meinen fleißigen Mitdotorandinnen Jana Stähler und Katrin Maier. Auch danke ich dem wissenschaftsbegeisterten Assistenzarzt und Mitdotoranden Markus Hobert, der geduldig und mit viel Engagement mich für Bewegungsmessung begeisterte, mir die Untersuchungstechniken beibrachte und ein offenes Ohr und guten Rat hatte.

Des Weiteren haben insbesondere Frau Prof. Daniela Berg, Frau Dr. Inga Liepelt-Scarfone und Dr. Raphael Niebler mich wissenschaftlich und persönlich gefördert und hatten immer ein offenes Ohr für meine Fragen und Wünsche, wofür ich immer sehr dankbar sein werde!

Dankeschön an unsere Datenbank- und Programmierexpertin Ulrike Sünkel sowie das gesamte Trend-Studententeam, mit und durch die ich sehr viel lernen durfte, konnte, musste... Die Tiefen von Excel und der Studienorganisation wären mir ohne euch verborgen geblieben!

Dankend erwähnen möchte ich ausdrücklich die Möglichkeiten, die mir durch das IZKF Promotionskolleg der Medizinischen Fakultät geboten wurden. Ohne die finanzielle sowie ideelle Förderung wären diese Arbeiten nicht so umsetzbar gewesen. Gerade der Besuch von Kongressen und Wissenschaftswettbewerben wurde hierdurch entscheidend unterstützt. Im Rahmen des Promotionskollegs und darüber hinaus haben Frau Prof. Knippers, Frau Dr. Rieß und Frau Dr. Montero mir sehr viel beigebracht und diese Arbeit allseits unterstützt.

Ein herzliches Dankeschön an die Korrekturleser, nennenswert meine Mutter und Thorben Groß. Thorben: ohne dich würde die Grammatik dieser Arbeit nicht dem Inhalt entsprechen. Danke für deine gedankliche und rechtschreibmäßige Unterstützung.

Danke sagen möchte ich auch für die Unterstützung meiner Eltern, die guten Wünsche und den festen Glauben meiner Mutter sowie meinen lieben Freunden und Weggefährten die mich in allen Bereichen meines Lebens unterstützen, mir auf die Sprünge halfen, Verständnis für mich hatten und haben, meine Fehler ertragen und verbessern und meinen Horizont erweitern.

Besonders einer lieben Freundin, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite steht und mit mir ihren reichhaltigen Erfahrungsschatz des Lebens teilt, möchte ich von Herzen danken, denn ohne sie wäre alles nicht so gekommen. Vergelt's Gott!