

Aus der Universitätsklinik für Neurologie Tübingen

Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt

Neurodegeneration

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. T. Gasser

**Gleichgewichtsverhalten bei Risikopatienten für die
Parkinson-Erkrankung**

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

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

vorgelegt von

Sinja Irina Meyer

aus Freiburg im Breisgau

2012

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichtstatter: Privatdozent Dr. W. Maetzler

2. Berichtstatter:

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition des Parkinson-Syndroms	1
1.2	Kardinalsymptome des IPS	2
1.2.1	Bradykinese/Hypokinese/Akinese.....	2
1.2.2	Rigor	3
1.2.3	Tremor	3
1.2.4	Posturale Instabilität.....	4
1.2.4.1	Methoden zur Erfassung der posturalen Instabilität.....	5
1.2.4.1.1	Klinische Beurteilung der posturalen Instabilität.....	5
1.2.4.1.2	Posturographie.....	7
1.2.4.1.3	Bisherige Studien zur quantitativen Erfassung der posturalen Instabilität mittels tragbarer Sensoren.....	8
2	Material und Methoden	10
2.1	Die TREND- Studie im Überblick	10
2.1.1	Die Messung der axialen Motorik im Rahmen der TREND-Studie ..	13
2.2	Die MODEP-Studie im Überblick	16
2.2.1	Die Messung der axialen Motorik im Rahmen der MODEP-Studie .	18
2.3	Definition der Gruppen aus den untersuchten Studien	18

2.4 Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Gleichgewichtsuntersuchung.....	20
2.4.1 Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Gleichgewichtsuntersuchung bei Probanden mit keinem und einem Risikofaktor und bei IPS-Patienten.....	20
2.4.2 Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Gleichgewichtsuntersuchung bei Probanden mit keinem, einem, zwei und drei Risikofaktor(en) und IPS-Patienten	22
2.4.3 Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Gleichgewichtsmessung von Probanden mit zwei Risikofaktoren	24
2.5 Quantitative Erfassung des Gleichgewichts: Der <i>Move-Test-Sensor</i> (McRoberts, Den Haag, Niederlande).....	25
2.5.1 Funktion des Sensors	25
2.6 Statistik.....	30
3 Ergebnisse.....	31
3.1 Gruppen mit keinem Risikofaktor (Kontrolle) versus Gruppen mit einem Risikofaktor unter Berücksichtigung von IPS-Patienten	32
3.1.1 Fläche	32
3.1.2 Geschwindigkeit.....	34
3.1.3 Beschleunigung	35
3.1.4 Jerk.....	37
3.1.5 Spektrale Leistungsdichte (SL)	38

3.2 Gruppen mit keinem Risikofaktor (Kontrolle) versus Gruppen mit einem, zwei oder drei Risikofaktor(en) unter Berücksichtigung von IPS-Patienten.....	40
3.2.1 Fläche	40
3.2.2 Geschwindigkeit.....	42
3.2.3 Beschleunigung	44
3.2.4 Jerk.....	46
3.2.5 Spektrale Leistungsdichte (SL)	48
3.3 Gruppen mit zwei Risikofaktoren untereinander	50
3.3.1 Fläche	50
3.3.2 Geschwindigkeit.....	51
3.3.3 Beschleunigung	52
3.3.4 Jerk	54
3.3.5 Spektrale Leistungsdichte (SL)	55
4 Diskussion.....	56
5 Zusammenfassung	70
6 Tabellenverzeichnis	73
7 Abbildungsverzeichnis.....	75
8 Literaturverzeichnis.....	76
9 Danksagung	83

10 Lebenslauf 84

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
ADS	Allgemeine Depressionsskala
BDI	Beck Depressions Inventar
bzw.	beziehungsweise
CERAD	The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
cm	Zentimeter
CoM	Center of Mass
CoP	Center of Pressure
CVJM	christlicher Verein junger Menschen
DemTect	Demenz-Detection-Test
d.h.	das heißt
G	Erdbeschleunigung
GCS	global coordinate system
GDS	Geriatrische Depressionsskala
H&Y	Hoehn&Yahr
Hz	Hertz
ICD 10	International Classification of Diseases 10. Revision
inkl.	inklusive
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
LCS	local coordinate system
m	Meter
Mb.	Morbus
mG	Milli-Erdbeschleunigung
mm	Millimeter
MMSE	Mini-Mental State Examination
MODEP	Modeling Epidemiological Data to study Parkinson disease progression
MPF	Mean Power Frequency
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale

PS	Parkinson-Syndrom
RBD	Rapid Eye Movement Behavior Disorder
REM	Rapid-Eye-Movement
s	Sekunde
SL	spektrale Leistungsdichte
TMT-A	Trail Making Test-A
TMT-B	Trail Making Test-B
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration
TUG	Timed up an go test
UK	United Kingdom
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Definition des Parkinson-Syndroms

Das Parkinson-Syndrom (PS) ist eine degenerative neurologische Erkrankung. Es gibt viele Formen dieses Syndroms, wobei das Idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) die häufigste Variante der Erkrankung darstellt. Bereits 1817 beschrieb James Parkinson die Krankheit mit ihren Kardinalsymptomen Bradykinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität. Inzwischen sind eine Vielzahl an motorischen, kognitiven, vegetativen, sensiblen und psychischen Symptomen bekannt sowie Symptome, die Risikofaktoren für die Entstehung des IPS darstellen.

Mit einer Prävalenz von etwa 0.9% bei den 65-69-Jährigen und 3.7% bei den 75-79-Jährigen [1] ist das IPS eine der häufigsten motorischen Erkrankungen; diese ist jedoch abhängig von der geografischen Region. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter an [1, 2], wodurch das IPS eine immer größere Rolle in einer Gesellschaft mit steigender Lebenserwartung spielt.

Das IPS ist für seine lange präklinische Phase bekannt [3]. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind bereits etwa 60% der Neuronen (Nervenzellen) in der Substantia nigra pars compacta degeneriert [4]. Die Früherkennung der Erkrankung ist daher von großer Bedeutung. Während der präklinischen Phase kommt es z.B. gehäuft zum Auftreten von Depressionen [5], Störungen der Geruchswahrnehmung [6], Störungen des *Rapid-Eye-Movement* (REM)-Schlafes [7] und anderer nicht-motorischer Symptome [8]. Eine vergrößerte Fläche der Hyperechogenität der Substantia nigra in der transkranialen Sonografie dürfte ebenfalls schon bei einer Vielzahl der IPS-Patienten in dieser prodromalen Phase nachweisbar sein [9]. Diese Symptome und Parameter können daher ein Hinweis für eine spätere Entwicklung eines IPS sein. Eine Depression ist z.B. mit einem dreifach erhöhten Risiko für das spätere Auftreten eines IPS verbunden [5]; Personen mit einer Störung der Geruchswahrnehmung haben ein fünffach erhöhtes Risiko [10] und Personen

mit Hyperechogenität der Substantia nigra sogar ein in etwa 18-fach erhöhtes Risiko [9].

1.2 Kardinalsymptome des IPS

Kurz zusammengefasst werden hier die vier Kardinalsymptome des IPS diskutiert, um nachfolgend auf das für diese Arbeit hauptsächlich relevante Kardinalsymptom posturale Instabilität einzugehen.

1.2.1 Bradykinese/Hypokinese/Akinese

Bradykinese bedeutet eine Verlangsamung der Bewegungsabläufe und ist ein Kardinalsymptom des IPS, das oft früh im Krankheitsverlauf in Erscheinung tritt. Nach einem Modell von Beradelli und Kollegen [11] entsteht Bradykinese durch eine Fehlleistung der Basalganglien, welche nicht mehr die kortikalen Mechanismen, die Bewegungen generieren und ausführen, verstärken. Akinese beschreibt die Bewegungsarmut bis hin zur Bewegungslosigkeit, die sich bei IPS-Patienten zum Beispiel durch einen verminderten Gesichtsausdruck oder durch das verminderte Mitschwingen eines Armes beim Gehen ausdrücken kann. Andere Manifestationen der Akinese bei IPS-Patienten sind das „Freezing“ - Phänomen, das eine plötzliche Blockade des Bewegungsablaufes bedeutet sowie die verlängerte Zeit, die IPS-Patienten zur Initiation einer Bewegung benötigen. Hypokinese bedeutet, dass Bewegungsabläufe nicht mehr in der gewünschten Größe ausgeführt, sondern kleiner werden, was sich zum Beispiel an der Handschrift durch das Kleinerwerden der Buchstaben zeigt.

1.2.2 Rigor

Rigor ist das lateinische Wort für Starrheit. Beim IPS zeigen die Muskeln einen gesteigerten Muskeltonus (Spannungszustand der Muskulatur). Er wird durch die unwillkürliche Anspannung der quergestreiften Muskulatur hervorgerufen. Der gesteigerte Muskeltonus wird als Steifheitsgefühl vor allem in den Extremitäten wahrgenommen. Die Extremitäten lassen sich schwer gegen den Widerstand der Muskulatur bewegen. Beim sogenannten „Zahnradphänomen“ lassen sich die Extremitäten nur „ruckelnd“ gegen Widerstand bewegen. Dabei werden die Gelenke der Extremitäten des Patienten passiv vom Untersucher abwechselnd extendiert und flektiert. Je nachdem, ob und wie stark der Rigor ausgeprägt ist, wird er in der am häufigsten für die Klassifikation von Parkinsonsymptomen verwendeten *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) verwendeten semiquantitativen Skala in einen Rangwert zwischen null und vier eingeordnet, wobei null kein Rigor bedeutet und vier ein starker Rigor, der praktisch zu nicht überwindbaren Schwierigkeiten beim Ausführen der Bewegung führt [12]. Der Rigor wird in der passiv bewegten Extremität stärker und ausgeprägter, wenn eine andere Extremität aktiv bewegt wird [13].

1.2.3 Tremor

Tremor bezeichnet eine unwillkürliche, rhythmische Bewegung einer funktionellen Körpereinheit (Oszillation), die durch wechselseitige Kontraktion (Anspannung) entgegengesetzt arbeitender Muskeln – Agonisten und Antagonisten – entsteht [14, 15]. Meist sind die Extremitäten betroffen. Es gibt sowohl einen physiologischen Tremor als auch mehrere pathologische Tremores, die sich in Frequenz und Amplitude unterscheiden. Der niederfrequenter Tremor hat eine Frequenz von zwei bis vier Hertz, der mittelfrequente Tremor eine Frequenz von vier bis sieben Hertz und der hochfrequente Tremor eine Frequenz von über sieben Hertz. Des Weiteren kann der Tremor in Ruhe oder bei Bewegung in Erscheinung treten, so dass zwischen Ruhe- und Aktionstremor unterschieden wird. Bei jeder

Muskelbewegung tritt ein physiologischer Tremor auf. Er ist aufgrund seiner hohen Frequenz von sieben bis zwölf Hertz und seiner niedrigen Amplitude meist nicht sichtbar. Er kann jedoch durch einen Reiz wie Koffein oder Stress provoziert werden und ist dann sichtbar. Der physiologische Tremor hat keinen Krankheitswert und ist reversibel. Unter den pathologischen Tremores tritt der essentielle Tremor, der meist ohne Begleitsymptome erscheint, am häufigsten auf. Beim IPS können verschiedene Formen des Tremors auftreten. Am häufigsten findet sich ein Ruhetremor, der vorwiegend bei entspannter Muskulatur auftritt. Er lässt sich bei 70% der IPS-Patienten [16] feststellen, hat in der Regel etwa vier Hertz und ist meist seitenbetont. Das Auftreten von einem Aktions- und posturalen Tremor schließt jedoch die Diagnose des IPS nicht aus.

1.2.4 Posturale Instabilität

Die posturale Kontrolle wird für unsere aufrechte Haltung benötigt. Sie wird nicht nur durch posturale Reflexe (Stellreflexe) ermöglicht, sondern ist eine komplexe Fähigkeit, die durch verschiedene Komponenten des Gleichgewichts beeinflusst wird. Posturale Reflexe ermöglichen bei jeder Abweichung von der Normalposition des Körpers im Raum eine spezielle Ausrichtung von Kopf und Körper, um die Grundstellung des Körpers im Raum wieder einzunehmen. Darüber hinaus sind verschiedene zentrale und periphere Komponenten für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts von Bedeutung [17]: Die posturale Stabilität eines Individuums wird durch die Größe und Qualität der Standfläche, also Größe und Beschaffenheit der Füße, beeinflusst. Jegliche Veränderungen dieser Standfläche können somit zu Veränderungen der posturalen Stabilität führen. Auch sensorische, visuelle und vestibuläre Informationen sowie die räumliche Orientierung von Körperteilen bezüglich Schwerkraft und Standfläche wirken sich auf das Gleichgewicht eines Individuums aus. Des Weiteren beeinflussen unterschiedliche „Bewegungsstrategien“ (Ausgleichsschritte, vermehrte Bewegung in Hüft- oder Sprunggelenken) sowie die dynamische

Kontrolle bei Bewegungsabläufen die posturale Stabilität. Auch die kognitiven Fähigkeiten sind für die Aufrechterhaltung der posturalen Stabilität von entscheidender Bedeutung [18].

Posturale Instabilität entsteht durch eine Störung beziehungsweise den partiellen Ausfall der posturalen Reflexe oder einer der eben beschriebenen Komponenten, die das Gleichgewichtssystem beeinflussen. Es resultiert eine mangelnde Stabilität bei aufrechter Körperhaltung. Diese posturale Instabilität kann klinisch evident oder aber subtil (subklinisch) sein. Die genaue Pathophysiologie der posturalen Instabilität ist komplex und noch nicht im Detail verstanden. Beim IPS tritt diese Störung häufig auf. Die IPS-Patienten müssen nun bewusst, also willkürlich statt unwillkürlich, ihre Körperhaltung korrigieren. Durch die verminderte Stabilität kommt es vermehrt zu Stürzen sowie Gang- und Standunsicherheiten. Auch Wendebewegungen fallen schwer.

Der Nachweis von posturaler Instabilität ist ein Marker für das Fortschreiten des IPS [19] und wird meist erst im späteren Krankheitsverlauf klinisch evident [20]. Dies spiegelt sich in der Einteilung der fünf Schweregrade des IPS nach Hoehn&Yahr (H&Y) [20] wider, in der die posturale Instabilität ab Schweregrad H&Y 3 berücksichtigt wird. Anhand von quantitativen Untersuchungen besteht heute jedoch kein Zweifel daran, dass dieses Symptom bereits in der frühen Phase des IPS auftritt [21-23]. Daher scheint es durchaus möglich, dass es schon vor der Diagnosestellung, also im präklinischen Verlauf der Erkrankung zu Veränderungen der posturalen Stabilität kommt.

1.2.4.1 Methoden zur Erfassung der posturalen Instabilität

1.2.4.1.1 Klinische Beurteilung der posturalen Instabilität

Das Auftreten von klinisch evidenter posturaler Instabilität trennt die frühe, milde Form (H&Y 1-2) des IPS von der mittleren und fortgeschrittenen Form (H&Y 3-5) ab [24]. Dies wird meist mit dem Retropulsionstest (Teil des UPDRS)

bestimmt. Dabei steht der Patient im Parallelstand, der Untersucher steht hinter ihm. Der Patient ist darauf vorbereitet, dass er vom Untersucher an den Schultern ruckartig nach hinten gezogen wird. Zur klinischen Beurteilung der posturalen Stabilität wird die Reaktion auf die plötzliche Verlagerung des Körpers nach hinten beurteilt. Es gibt jedoch keine ganz einheitliche Regelung, wie der Retropulsionstest durchzuführen und wie die Gleichgewichtsreaktion des Patienten zu bewerten ist [25]. Die Variabilität in der Durchführung ist groß (so ist z.B. nicht genau festgelegt, wie der Patient auf den Zug nach hinten vorbereitet oder wie stark gezogen wird), was zu einer unzureichenden Bewertung der posturalen Stabilität führt [26]. Die Aussagekraft des Tests hängt stark vom jeweiligen Untersucher ab. Darüber hinaus kann der Retropulsionstest Stürze, bedingt durch posturale Instabilität, schwer voraussagen [27]. Weitere Test zur klinischen Untersuchung der posturalen Stabilität sind das Stehen auf einem Bein und der Romberg Test, bei dem das Gleichgewicht des Patienten im geschlossenen Parallelstand und nach vorne gestreckten Armen – erst mit offenen und dann mit geschlossenen Augen – beurteilt wird. Jacobs und Kollegen [24] zeigten, dass die kombinierte Beurteilung des Gangbildes, des Retropulsionstests sowie das Stehen auf einem Bein zur Beurteilung der posturalen Stabilität nützlich sind. Auch der *Functional Reach Test* [28] sowie der *Timed up and go test* (TUG) können für die Detektion von Gleichgewichtsstörungen hilfreich sein. Umfassendere klinische Tests zur Beurteilung von Gleichgewicht sind der *Tinetti Mobility Index* [29], *Berg Balance Scale* [30, 31] und der *Balance Evaluation System Test* (*BESTest*) [32, 33]. Darüber hinaus gibt es Fragebögen, welche die Selbsteinschätzung der Gleichgewichtsfähigkeiten erheben. Ein Beispiel ist der *Activities of Balance Confidence* Fragebogen [34, 35].

1.2.4.1.2 Posturographie

Posturographie ist ein gängiges, objektives Messverfahren zur Erfassung der posturalen Stabilität und ist im Gegensatz zu klinischen Test nicht vom Untersucher abhängig. Die Posturographie lässt sich in statische und dynamische Posturographie einteilen. Bei beiden Formen steht der Proband in unterschiedlichen Positionen (zum Beispiel geschlossener Parallel-Stand, offener Parallel-Stand, Semitandem-Stand) und / oder unterschiedlichen Bedingungen (Augen geöffnet, Augen geschlossen) auf einer Platte (Tragfläche). Diese Tragfläche misst die Kräfte, die vom Probanden auf sie ausgeübt werden. Körperschwankungen (*Postural Sway*) können somit indirekt gemessen werden. Die Posturographie bezieht sich dabei auf das *Center of Pressure* (CoP), der Aufnahmepunkt des Kraftvektors, der die Körperschwankungen widerspiegelt [36] und der somit indirekt auch Informationen über das visuelle, vestibuläre und somatosensorische System enthält [23]. Laut den meisten Studien ist bei der statischen Posturographie die Tragfläche eben und unbeweglich [37, 38]. Dagegen ist die dynamische Posturographie in den meisten Studien so definiert, dass sich die meist unebene Tragfläche in verschiedene Richtungen (anterio-posterior, medial-lateral) bewegt, und / oder der Patient durch äußere Einflüsse gestört wird [37, 38]. Die Messung der posturalen Stabilität mittels Posturographie führte bei IPS-Patienten zu unterschiedlichen Ergebnissen. IPS-Patienten zeigten vermehrte [39], normale [40] und sogar geringere [41] Körperschwankungen. Dies kann zumindest teilweise durch die unterschiedliche Erhebung von Parametern und unterschiedliche Patientenkollektive erklärt werden. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass IPS-Patienten größere Schwankungen zeigen als Kontrollkollektive, und dass dies mit Schwere der Erkrankung zunimmt. Die Ergebnisse zeigen aber auch auf, dass die Posturographie möglicherweise nicht die ideale Technik darstellt, um Gleichgewichtsstörungen bei IPS-Patienten zu untersuchen.

1.2.4.1.3 Bisherige Studien zur quantitativen Erfassung der posturalen Instabilität mittels tragbarer Sensoren

Vermeehrt werden zur Erfassung der posturalen Instabilität tragbare Systeme, die aus inertialen Sensoren (Accelerometer, Gyroskop) bestehen, eingesetzt. Im Gegensatz zur Posturographie können diese auch im ambulanten Bereich eingesetzt werden. Sie haben den Vorteil, dass sie Körperschwankungen und Ausgleichsbewegungen direkt messen, da sie am schwankenden Körper befestigt werden. Meist werden sie auf dem Rücken auf Höhe der unteren Lendenwirbelkörper (*Center of Mass, CoM*) getragen [23, 42, 43]. Es gibt Hinweise, dass mittels Messungen im Bereich des *CoP* (also mit der Posturographie) und des *CoM* (also mit tragbaren Sensoren) ähnliche Funktionen (und Defizite) des statischen Gleichgewichts detektiert werden können. Die Messung im Bereich des *CoM* dürfte aber der Messung im Bereich des *CoP* überlegen sein, denn die Beschleunigung des *CoM* steht in direkter Beziehung zur Differenz von *CoP* und *CoM*, was mehr Aussagekraft haben dürfte als das *CoP* alleine [44]. Eine Studie [23], welche das gleiche Sensorfabrikat verwendete wie es in dieser Studie zum Einsatz kam, zeigte, dass die posturale Stabilität bereits bei frühen unbehandelten IPS-Patienten verändert war, obwohl diese klinisch noch keine Auffälligkeiten des Gleichgewichts zeigten. Die Körperschwankungen (also die Flächen, die für Ausgleichsbewegungen gebraucht wurden) waren bei frühen IPS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen vergrößert. Ebenso fanden sich für die IPS-Patienten höhere Werte für die Geschwindigkeit, die Beschleunigung und die Ruckartigkeit (*Jerk*) der Ausgleichsbewegungen. Eine weitere Studie [45] zeigte, dass der Sensor Unterschiede im Gleichgewichtsverhalten und Körperschwankungen zwischen drei Gruppen gesunder Probanden (Studenten, die nicht mehr als drei Stunden pro Woche normalen Sport betrieben / Sportstudenten, die normalen Sport trainierten / Sportstudenten mit Schwerpunkt „Gymnastik“) detektieren konnte. Es fanden sich signifikante Unterschiede für die Beschleunigung und die spektrale Leistungsdichte (SL) der Körperschwankungen (*Mean Power Frequency, MPF*) der Ausgleichsbewegungen. Eine andere Studie [42] kam zu einem ähnlichen

Ergebnis bei Untersuchung von jungen und alten gesunden Menschen. Sie zeigte, dass das Ausmaß der Körperschwankungen, die während ruhigem Stehen bei verschiedenen Bedingungen („Augen geöffnet“, „Augen geschlossen“ und „Stehen auf einer Unterlage“) vom Sensor reliabel gemessen werden konnten, und dass es Unterschiede zwischen den Kohorten gab. Junge und alte Menschen unterschieden sich vor allem im Ausmaß der Beschleunigung in der antero-posterioreren Richtung. Auch ließen sich signifikante Unterschiede innerhalb einer Gruppe bei verschiedenen Bedingungen finden.

Im Verlauf der Ausarbeitung dieser Arbeit konnte auch eine andere Studie aus unserer Arbeitsgruppe publiziert werden, welche in einer (relativ kleinen) Hochrisikogruppe für IPS (alle Probanden der hier vorliegenden Studie sind nicht in jener Arbeit abgebildet; die Personen jener Hochrisikogruppe sind definiert durch das Vorliegen einer hyperechogenen Substantia nigra und zusätzlichem Vorliegen von einem motorischen oder zwei nicht-motorischen Risikofaktor(en) [46]) Unterschiede im Gleichgewichtsverhalten zwischen den untersuchten Kohorten nachweisen konnte. Dabei fanden sich bei maximaler Belastung des Gleichgewichtssystems (Augen geschlossen, Semitandem-Stand, Schaumstoffmatte) Unterschiede bei der Beschleunigung und beim *Jerk* [46].

Aufgrund der bis dato vorliegenden Studien besteht zusammenfassend kein Zweifel daran, dass subtile motorische Defizite – inklusive posturale Instabilität – des IPS bereits Jahre vor der Diagnose bestehen (Gaenslen Mov Dis 2011, de Lau Arch Neurol 2006), und es mehren sich die Hinweise, dass diese durch relativ einfache instrumentierte Testungen von z.B. Gang (Mirelman Ann Neurol 2011 LRRK2) und Gleichgewicht [46] detektiert werden können. Diese Arbeit untersucht erstmals an einer großen Kohorte von Gesunden, Risikopersonen für ein IPS und bei IPS-Patienten systematisch Veränderungen des Gleichgewichts mit Hilfe eines Sensors, der am CoM getragen wird und mittels detaillierter quantitativer Analyse der dadurch gewonnenen Parameter.

2 Material und Methoden

2.1 Die TREND- Studie im Überblick

Die Studie mit dem Namen TREND (**T**übinger **E**rhebung von **R**isikofaktoren zur **E**rkennung von **N**euro**D**egeneration) ist eine prospektive longitudinale Beobachtungsstudie zur Früherkennung der Alzheimer-Erkrankung und des IPS. Beteiligte Einrichtungen sind die Abteilung Neurodegenerative Erkrankungen, die Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie, das Geriatriisches Zentrum und das Hertie Institut für klinische Hirnforschung der Universität Tübingen. In der TREND-Studie wird untersucht, was diejenigen, die ein höheres Risiko haben, an einem IPS oder an Mb. Alzheimer zu erkranken (z.B. Menschen, die an einer Depression [5] an einer REM-Schlafstörung [7] oder an einer Geruchswahrnehmungsstörung / Hyposmie [6, 8] leiden), von jenen unterscheidet, die nicht erkranken. Insbesondere sind Ziele der TREND-Studie die Definition der Prävalenz von Konvertierern in den Gruppen mit bestimmten Risikofaktoren (genetische Disposition), die Definition von präklinischen Markern (Störung der Geruchswahrnehmung, REM-Schlafstörung, Depression) sowie von Vulnerabilitätsfaktoren für das IPS- und die Alzheimer-Erkrankung. Diese Arbeit stellt Rekrutierung, Untersuchung und Auswertung der Ausgangsuntersuchung dar.

Die Rekrutierung erfolgte über Informationsabende und über Informationsbroschüren an Orten, die häufig von älteren Menschen frequentiert werden (Senioren-Begegnungsstätte, bestimmte Gaststätten). Zudem nutzten wir die Möglichkeit, Anzeigen in Zeitungen im Raum Stuttgart und Tübingen zu schalten. Die Anzeigen sprachen gezielt unsere gesuchten Probandengruppen an. Auch informierten wir telefonisch niedergelassene Hals-Nasen-Ohren-Ärzte und Neurologen in Tübingen und Umgebung. Bei Interesse an der Studie von Seiten der Ärzte baten wir sie, ihre Patienten, die an einer Hyposmie, Depression oder REM-Schlafstörung litten, auf unsere Studie aufmerksam zu machen und ihnen eine Informationsbroschüre zu geben.

Es wurde dabei neben „komplett gesunden älteren Probanden“ gezielt auch nach Personen, die ein höheres Risiko aufwiesen, an IPS oder Mb. Alzheimer zu erkranken gesucht: Menschen mit aktueller oder wiederkehrender Depression und Menschen, die an einer REM-Schlafstörung oder an einer Geruchswahrnehmungsstörung litten. Aus dem Pool der drei Probandengruppen „Depressive“, „REM-Schlafgestörte“ und „Hyposmiker“ entstanden zusätzliche Gruppen, die mehrere Risikofaktoren aufwiesen.

Einschlusskriterien für die Studie waren ein Alter zwischen 50 und 80 Jahren, und Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung. Die Depressionskohorte erfüllte die Kriterien einer depressiven Episode oder Dysthymie entsprechend den Kriterien von ICD 10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten 10. Revision). Die REM-Schlafstörung-Kohorte erfüllte folgende Kriterien: a) Bewegung der Beine oder des Körpers assoziiert mit Traumaktivität und b) eines der folgenden drei Kriterien: (potentiell) gefährdendes Schlafverhalten, „Ausleben von Träumen“, Unterbrechung der Schlafkontinuität (ICDS 2001, [47]). Die Kohorte mit idiopathischer Störung der Geruchswahrnehmung hatte einen pathologischen Riechtest (*Sniffin Sticks* [48]) und keinen Hinweis auf eine somatische Ursache für die Riechstörung. Bei der Kohorte der symptomfreien Probanden wurden die drei genannten Symptome (Depression, REM-Schlafstörung, Riechstörung) durch die Anamneseerhebung und die oben genannten Testungen ausgeschlossen.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren neurologische / psychiatrische Erkrankungen (unterschiedlich von den oben genannten), Demenz, kognitive Defizite, aktuelle und / oder anamnestische Hinweise für Abhängigkeitserkrankungen, Immobilität (Pfleigestufe >1) Einnahme von klassischen Neuroleptika oder Valproat in den letzten drei Monaten oder in der Anamnese über einen Zeitraum von > 3 Monaten, Benzodiazepineinnahme von > Äquivalenzdosis von 1,5 mg Lorazepam / Tag.

Es wurden im Rahmen der Ausgangsuntersuchung insgesamt 749 Personen untersucht (siehe auch Abb. 1). Die Studie wurde sowohl in Stuttgart als auch in

Tübingen durchgeführt. In Stuttgart nutzten wir die Räumlichkeiten der Volkshochschule und des christlichen Vereins junger Menschen (CVJM). Die Untersuchungen in Tübingen fanden in den Räumlichkeiten der Sportmedizin und der Neurologie des Universitätsklinikums Tübingens sowie im Wildermuth-Gymnasium statt.

Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

- Erhebung von Krankheitsdaten (Erstmanifestation, Erstdiagnose) und aktueller Medikation
- Medikamentenanamnese, weitere Erkrankungen
- Parkinson- und kognitive Symptome
- Familien- und Sozialanamnese
- Neurologische Untersuchung, neue Version des UPDRS [12]
- Becks Depressions-Inventar (BDI), Geriatrische Depressionsskala (GDS), Allgemeine Depressionsskala (ADS)
- *Parkinson's Disease Sleep Scale* (PDSS), Fragebogen zur REM-Schlafstörung
- Neuropsychologische Testung: CERAD inkl. *Mini Mental Status Examination* (MMSE) [49], Demenz-Detektion (DemTECT), Uhrentest, *Trail Making Test-A und -B* (TMT-A und B), *California verbal learning test*
- Transkranielle Sonografie

- Testung des Riechvermögens mit Riechstiften (*Sniffin Sticks* [48])
- Quantitative Messung der axialen Motorik (zentrales Thema dieser Arbeit [46])
- Blutentnahme
- Erhebung von vegetativen Symptomen, autonome Testung

Die Untersuchungsreihe der TREND-Studie war wie ein Zirkeltraining aufgebaut: Sie bestand aus fünf verschiedenen Untersuchungsstationen, die nacheinander von den Probanden durchlaufen wurden. An jeder Runde konnten somit fünf Probanden teilnehmen. Pro Tag führten wir zwei bis drei Runden durch. Ich betreute zusammen mit einem anderen Doktoranden die fünfte Station, die Bewegungsmessung. Diese ist im nachfolgenden Kapitel detailliert dargestellt.

2.1.1 Die Messung der axialen Motorik im Rahmen der TREND-Studie

Die Bewegungsmessung der TREND-Studie bestand aus fünf verschiedenen Bewegungsübungen, wobei die dritte Übung die zentralen Parameter dieser Arbeit lieferte. Der Ablauf aller fünf Übungen ist detailliert beschrieben, da diese Übungen auch meine zentrale praktische Arbeit darstellten. Alle Übungen wurden dem Proband jeweils erklärt, jedoch nicht vorgemacht. Vor den Untersuchungen wurde dem Proband der Sensor in einem Gürtel angelegt und der Kontakt zum Laptop mittels Bluetooth überprüft.

Die Bewegungsmessung begann mit zwei Vorübungen: Der Proband subtrahierte im Stehen so schnell wie möglich zehn Mal in Siebener-Schritten beginnend bei der Zahl 172. Die benötigte Zeit wurde mit Stoppuhr gemessen, die Zeit und die Fehlerzahl wurden dann notiert. Anschließend setzte der

Proband so schnell wie möglich mit einem Kugelschreiber Kreuze in 32 weiße Boxen eines Blattes. Es wurde die benötigte Zeit notiert.

Die erste Übung der Bewegungsanalyse war der TUG. Vor der Durchführung wurde einmalig eine Strecke von drei Metern mit rotem Klebeband abgeklebt. Der Proband setzte sich dann angelehnt auf einem Stuhl ohne Armlehne mit 43 cm Sitzhöhe. Der Abstand der Innenkante der Füße betrug 43 cm. Dies war ebenfalls durch rote Markierung vorgegeben. Auf das Kommando „Los“ stand der Proband auf und ging in normalen und sicheren Gang bis zur Markierung auf dem Boden in drei Meter Entfernung, drehte dort um, ging zurück zum Stuhl und setzte sich wieder hin. Die dafür benötigte Zeit wurde mit einer Stoppuhr gemessen und notiert. Die Übung wurde insgesamt vier Mal durchgeführt. Dabei startete der Proband zwei Mal mit dem rechten Bein und drehte nach rechts, und zwei Mal startete er mit dem linken Bein und drehte nach links.

Als Zweites erfolgt die Messung der funktionellen Reichweite. Der Proband stand aufrecht im Parallel-Stand schulterbreit und streckte den rechten Arm mit gestreckten Fingern nach vorne. Auf einem Blatt, das auf 1.5 Metern Höhe rechts des Probanden an der Wand befestigt war, wurde eine Markierung auf Höhe der Fingerspitzen des ausgestreckten Armes gesetzt. Nun wurde der Proband aufgefordert, seinen Arm im Stehen so weit wie möglich nach vorne zu strecken. Dabei sollte er mit seinem Arm auf gleicher Höhe bleiben und sich nicht an der Wand anlehnen. Sobald der Proband angab, das Maximum seiner Reichweite erreicht zu haben, wurde auf Höhe der Fingerspitzen des rechten Armes erneute eine Markierung auf dem Blatt an der Wand gesetzt. Der Proband blieb nun, nachdem er diese Anweisung zu Beginn erhalten hatte, in dieser Position 15 Sekunden so ruhig wie möglich stehen. Nach Ablauf der Zeit wurde der Arm gesenkt, und der Proband blieb weitere 15 Sekunden so ruhig wie möglich stehen. Die genannten Zeiten wurden mit einer Stoppuhr gemessen. Anhand des Abstandes der zwei Markierungen (in cm) konnte die funktionelle Reichweite bestimmt werden. Es wird vermutet, dass IPS-Patienten durch Fehleinschätzung eine veränderte funktionelle Reichweite erreichen [50].

Die dritte Bewegungsübung war ein Gleichgewichtstest, dessen Auswertung auch die Basis dieser Arbeit darstellt. Der Proband stand im Semitandem-Stand (linke Großzehenaußenseite berührt rechte Ferse, d.h. rechter Fuß vorne, linker Fuß hinten) auf einer Schaumstoffunterlage. Die Füße durften nicht mehr als fünf Zentimeter voneinander entfernt sein (Semitandem < fünf cm Abstand). War dies nicht möglich, folgten nacheinander die Optionen „Semitandem > fünf cm Abstand“, „geschlossener Parallel-Stand“, „offener Parallel-Stand“. Der erste Teil des Gleichgewichtstests bestand darin, dass der Proband 30 Sekunden mit geschlossenen Augen möglichst ruhig auf der Schaumstoffunterlage stand. Der zweite Teil bestand aus der gleichen Übung, nun allerdings mit geöffneten Augen. Es durften die Arme als Hilfe zum Ausbalancieren verwendet werden. Anschließend wurde noch eine Testung der Gleichgewichtsfähigkeit bei Wechsel der propriozeptiven Information durchgeführt. Dabei hatte der Proband im Wechsel von 10 Sekunden über 80 Sekunden lang seine Augen zu öffnen und zu schließen. Ein automatischer Pieps-Ton gab ihm hierbei den Wechsel vor. Diese Übung testet die Fähigkeit der Probanden, sich wechselnden propriozeptiven Informationssituationen anzupassen (dies ist möglicherweise bei IPS-Patienten eingeschränkt [51]). Dieser letzte Teil der Übung ist in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Bei der vierten Bewegungsübung ging der Proband unter *single-* und *dual-tasking* Bedingungen um einen Stoffkreis mit einem Durchmesser von 120 cm herum. Der Proband stand dabei vor einer Markierung im rechten Winkel zum Stoffkreis und hielt eine Schreibtafel mit einem Zettel mit weißen Boxen vor sich in beiden Händen. Nach Kommando umrundete der Proband den Kreis drei Mal nach links in normalem und sicherem Gehtempo. Die Zeit wurde mit einer Stoppuhr gemessen und notiert. Die gleiche Prozedur erfolgte dann nach rechts. Als nächstes umrundete der Proband den Kreis zuerst dreimal nach links und dann dreimal nach rechts in normalem und sicherem Tempo, musste dabei aber gleichzeitig so viel Kreuze wie möglich (jeweils eines pro weißer Box) auf das Blatt auf der Schreibtafel setzen. Die Zeit und die Anzahl der Kreuze wurden notiert. Beim letzten Teil dieser Übung ging er nochmals zuerst dreimal nach rechts, dann dreimal nach links im Kreis herum und musste dabei

so schnell wie möglich in Siebener-Schritten subtrahieren. Die Anfangszahlen lauteten 152 und 132. Die Zeit, die Anzahl der Subtraktionen und die Anzahl der Fehler wurden jeweils notiert.

Bei der fünften und letzten Aufgabe der Bewegungsmessung wurde der Proband aufgefordert, 20 Meter geradeaus zu gehen und dabei entweder keine oder diverse zusätzliche Aufgaben zu erfüllen. Die Strecke wurde durch Klebestreifen markiert. Der Proband stand initial immer hüftbreit (Fußabstand 43 cm) in der Startposition und hielt eine Schreibtafel mit einem Zettel mit weißen Boxen vor sich. Auf das Kommando „Los“ ging der Proband so schnell und sicher wie möglich („nicht rennen“) bis hinter die Markierung der 20 m und blieb dort mit beiden Beinen in Parallelstellung stehen. Die Zeit, die für die Durchführung dieser Übung benötigt wurde, wurde mit einer Stoppuhr gemessen und notiert. Diese Übung wurde zweimal durchgeführt, wobei zunächst mit dem linken und dann mit dem rechten Bein gestartet wurde. Dann wurde dieselbe Übung zweimal mit normalem Gehtempo durchgeführt. Zum Schluss ging der Proband die 20 Meter nochmals so schnell und sicher wie möglich und erhielt dabei eine zusätzliche kognitive Aufgabe. Er begann das schnelle Gehen mit dem linken Bein und setzte dabei so schnell wie möglich Kreuze in die weißen Boxen. Sowohl die Zeit als auch die Anzahl der Kreuze wurden notiert. Anschließend begann er das schnelle Gehen mit dem rechten Bein und subtrahierte während dem Gehen so schnell wie möglich in Siebener-Schritten rückwärts, die Anfangszahl war 112. Die Zeit, die Anzahl der Subtraktionen und die Anzahl der Fehler wurden notiert.

2.2 Die MODEP-Studie im Überblick

Die Studie mit dem Namen MODEP (*Modeling Epidemiological Data to study Parkinson disease progression*) ist eine prospektive longitudinale Beobachtungsstudie über den Verlauf des IPS. Ziel der Studie ist es, Krankheitsmarker, die eine Aussage über den Krankheitsverlauf ermöglichen,

zu identifizieren. Es werden biochemische, genetische sowie motorische und nicht-motorische Marker erhoben. Hierfür wurden 39 IPS-Patienten rekrutiert mit dem Ziel, diese über fünf Jahre lang alle sechs Monate mit dem gleichem Protokoll (siehe unten) zu untersuchen. Beteiligte Einrichtungen sind die Abteilung Neurodegenerative Erkrankungen und das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung der Universität Tübingen. In dieser Arbeit wird auf die Ergebnisse der Ausgangsuntersuchung zurückgegriffen.

Die Diagnose des IPS wurde nach den Kriterien der UK-Brain Bank Society [52] gestellt. Die Probanden gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie ab. Ausschlusskriterien aus der Studie waren neurodegenerative Erkrankungen anders als IPS, Demenz, Gerinnungsstörungen des Blutes sowie Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit. Die IPS-Patienten wurden aus der Allgemeinen Parkinson-Ambulanz des Universitätsklinikum Tübingen rekrutiert. Als Kontrollen wurden gesunde Ehepartner der IPS-Patienten rekrutiert.

Folgende Untersuchungen wurden im Rahmen der Ausgangsuntersuchung der MODEP- Studie durchgeführt:

- Erhebung von Krankheitsdaten und aktueller Medikation
- Neurologische Untersuchung, neue Version des UPDRS [12]
- *Segmental UPDRS motor examination* [53]: Bradykinese, Tremor und Rigidität werden nicht nur an peripheren Muskeln wie im UPDRS [12] gemessen, sondern auch an weiter proximal lokalisierten Muskeln
- *Timed motor test battery* [54]: Dieser Test beinhaltet neun Aufgaben, die sowohl Defizite der distalen wie auch der proximalen Motorik detektieren sollen

- Quantitative Beurteilung des Sprechvermögens (Protokoll nach Skodda und Kollegen [55])
- Neuropsychologische Testung: MMSE [49]; *Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment* (PANDA); TMT-A, TMT-B [56]
- Quantitative Erhebung von vegetativen Symptomen, autonome Testung (Protokoll nach Friedrich und Kollegen [57])
- Test zur Farbunterscheidung: Farnsworth Munsell 100 Hue (Protokoll nach Diederich und Kollegen [58])
- Blutentnahme, Lumbalpunktion nach lokalem Protokoll (z.B. [59])

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

Das Bewegungsprotokoll der MODEP-Studie war, abgesehen von einem kleinen Unterschied bei der Durchführung des TUG (im ersten Durchgang einmal schnelles statt normales Gehtempo, dies spielt in dieser Arbeit keine Rolle), identisch zum Bewegungsprotokoll der TREND-Studie.

2.3 Definition der Gruppen aus den untersuchten Studien

Insgesamt wurden aus dem Pool der TREND-Probanden acht Gruppen gebildet, die in dieser Arbeit nachfolgend dargestellt werden: a) Kontrollen (KO) b) Depressive (DEP-Kohorte) c) Hyposmiker (HYP-Kohorte) d) REM-Schlafgestörte (*Rapid Eye Movement Behavior Disorder* (RBD)-Kohorte); Probanden mit den Kombinationen aus e) Depression und Hyposmie (DEP- und HYP-Kohorte) f) Depression und REM-Schlafstörung (DEP- und RBD-Kohorte)

g) Hyposmie und REM-Schlafstörung (HYP- und RBD-Kohorte) sowie h) Probanden mit allen drei Risikofaktoren (DEP-, HYP- und RBD-Kohorte) (siehe Abb.1). Im Verlauf der Untersuchung wurde bei fünf Probanden ein IPS diagnostiziert. Diese Patienten wurden ebenfalls evaluiert und scheinen in der aktuellen Arbeit in der Gruppe der IPS-Patienten. Diese stellt in dieser Arbeit zusammen mit den IPS-Patienten aus der MODEP-Studie die Positiv-Kontrollgruppe dar (Abb. 1).

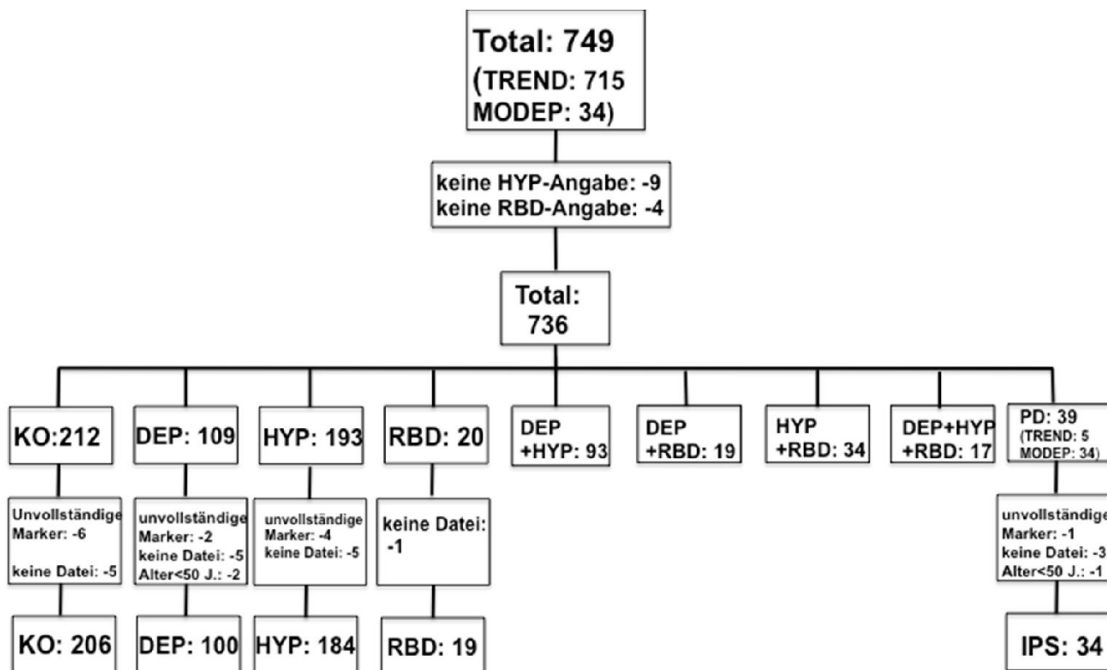


Abbildung 1: Anzahl der Probanden und Kohorteneinteilung

DEP, Probanden mit Depression; DEP+HYP, Probanden mit Depression und Hyposmie; DEP+RBD, Probanden mit Depression und *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung; DEP+HYP+RBD, Probanden mit Depression, Hyposmie und *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung; HYP, Probanden mit Hyposmie; HYP+RBD, Probanden mit Hyposmie und *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; J., Jahre; KO, Kontrolle; RBD, Patienten mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung.

2.4 Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Gleichgewichtsuntersuchung

2.4.1 Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Gleichgewichtsuntersuchung bei Probanden mit keinem und einem Risikofaktor und bei IPS-Patienten

Die Kohorten mit keinem oder einem Risikofaktor unterschieden sich signifikant hinsichtlich ihrem Geschlecht, Alter, UPDRS III, MMSE und BDI. Sie unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Gewicht, Größe und Art des Standes. Wurden die IPS-Patienten mit einbezogen, gab es einen signifikanten Unterschied bezogen auf den Stand.

Tabelle 1: Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Gleichgewichtsuntersuchung von Probanden mit keinem und einem Risikofaktor und von IPS Patienten

Die Berechnung erfolgte mit ANOVA und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur (siehe auch „Statistik“). „unbekannter Stand“ ist nicht in die Analyse einberechnet. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu § Kontrollen (KO); ° Probanden mit Depression (DEP) + Probanden mit Hyposmie (HYP); * Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). BDI, Beck's Depressions-Inventar; cm, Zentimeter; H&Y, Schweregrade des IPS nach Hoehn und Yahr; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; kg, Kilogramm; MMSE, *Mini-Mental Status Examination*; UPDRS III, motorischer Teil der *Unified Parkinson Disease Rating Scale*.

	KO	DEP	HYP	RBD	p-Wert 1	IPS	p-Wert 2
Personen (weiblich)	206 (116)	100 (66)	184 (80)	19 (9)	0.002	34 (16)	0.005
Alter [Jahre]	63.3 (6.8)	60.8 § (7.3)	65.4 §° (7.3)	63.0 (6.8)	<0.0001	65.1 ° (6.9)	<0.0001
Gewicht [kg]	74.5 (13.1)	72.8 (14.8)	74.4 (12.3)	74.0 (15.9)	0.77	78.4 (16.4)	0.36
Größe [cm]	171.1 (8.0)	169.4 (7.4)	171.9 (8.6)	169.0 (7.4)	0.08	172.6 (10.3)	0.10

Alter bei Diagnose [Jahre]							61.9 (7.6)	
Krankheitsdauer [Jahre]							3.1 (2.9)	
H&Y [1-5]							1.8 (0.7)	
UPDRS III [0-100]	1.3 (2.1)	2.3 § (2.8)	2.2 § (3.1)	1.9 (2.7)	0.001	24.9 § [°] +* (0.7)	<0.0001	
MMSE [0-30]	29.0 (1.1)	28.8 (1.1)	28.7 (1.2)	28.3 (1.9)	0.03	28.4 § (1.5)	0.009	
BDI [0-63]	5.3 (3.9)	11.8 § (7.3)	5.2 ° (3.6)	7.5 ° (4.3)	<0.0001	9.2 § [°] + (6.9)	<0.0001	
Semitandem <5cm	180 (88.5)	81 (83.0)	146 (80.0)	17 (89.0)	0.30	13 (38.0)	<0.0001	
Semitandem >5cm	22 (11.0)	14 (14.0)	33 (18.0)	2 (11.0)		14 (41.0)		
Parallel-Stand geschlossen	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	0 (0.0)		2 (6.0)		
Parallel-Stand offen	1 (0.5)	2 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)		5 (15.0)		
[Anzahl (%)]								
(Unbekannter Stand	3	2	1	0		0)	

2.4.2 Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Gleichgewichtsuntersuchung bei Probanden mit keinem, einem, zwei und drei Risikofaktor(en) und IPS-Patienten

Die Kohorten mit keinem, einem, zwei oder drei Risikofaktor(en) unterschieden sich signifikant hinsichtlich UPDRS III und BDI. Sie unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, MMSE und Stand. Wurden die IPS-Patienten mit einbezogen, gab es eine zusätzliche Signifikanz bezogen auf den Stand und den MMSE.

Tabelle 2: Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Gleichgewichtsuntersuchung von Probanden mit keinem, einem, zwei oder drei Risikofaktor(en) und von IPS-Patienten

Die Berechnung erfolgte mit ANOVA und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur (siehe „Statistik“). „unbekannter Stand“ ist nicht in die Analyse einberechnet. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu § Kontrollen (KO); ° Probanden einem Risikofaktor (1 RF) + Probanden mit zwei Risikofaktoren (2 RF); * Probanden mit drei Risikofaktoren (3 RF). BDI, Beck's Depressions-Inventar; cm, Zentimeter; H&Y, Schweregrade des IPS nach Hoehn und Yahr; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; kg Kilogramm; MMSE, Mini-Mental Status Examination; UPDRS III, motorischer Teil der *Unified Parkinson Disease Rating Scale*.

	KO	1 RF	2 RF	3 RF	p-Wert 1	IPS	p-Wert 2
Personen	206 (116)	303 (155)	146 (70)	17 (11)	0.30	34 (16)	0.40
(weiblich)							
Alter (Jahre)	63.3 (6.8)	63.8 (7.6)	64.2 (7.3)	62.9 (5.8)	0.60	65.1 (6.9)	0.55
Gewicht [kg]	74.5 (13.1)	73.8 (13.4)	77.6 (15.1)	74.1 (14.8)	0.06	78.4 (16.4)	0.05
Größe [cm]	171.1 (8.0)	170.9 (8.2)	170.9 (8.3)	168.3 (6.9)	0.62	172.6 (10.3)	0.54

Alter bei Diagnose [Jahre]						61.9 (7.6)	
Krankheits- dauer [Jahre]						3.1 (2.9)	
H&Y [1-5]						1.8 (0.7)	
UPDRS III [0-100]	1.3 (2.1)	2.2 § (3.0)	3.3 §° (3.7)	1.8 (2.4)	<0.0001	24.9 §°+* (0.7)	<0.0001
MMSE [0- 30]	29.0 (1.1)	28.7 (1.2)	28.7 (1.3)	28.8 (1.9)	0.09	28.4 § (1.5)	0.04
BDI [0-63]	5.3 (3.9)	7.6 § (6.0)	11.3 §° (8.2)	18.6 §°+ (9.8)	<0.0001	9.2 §* (6.9)	<0.0001
Semitandem <5cm	180 (88.5)	244 (81.0)	116 (80.5)	11 (65.0)	0.11	13 (38.0)	<0.0001
Semitandem >5cm	22 (11.0)	49 (16.5)	24 (16.5)	6 (35.0)		14 (41.0)	
Geschlosse ner Parallel- Stand	0 (0.0)	4 (1.5)	1 (1.0)	0 (0.0)		2 (6.0)	
Offener Parallel- Stand	1 (0.5)	3 (1.0)	3 (2.0)	0 (0.0)		5 (15.0)	
[Anzahl (%)]							

(Unbe-	3	3	2	0	0)
kannter					
Stand					

2.4.3 Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Gleichgewichtsmessung von Probanden mit zwei Risikofaktoren

Die Kohorten mit zwei Risikofaktoren unterschieden sich signifikant hinsichtlich Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und BDI. Sie unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich MMSE und Stand.

Tabelle 3: Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Gleichgewichtsmessung von Probanden mit zwei Risikofaktoren

Die Berechnung erfolgte mit ANOVA und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. „unbekannter Stand“ ist nicht in die Analyse einberechnet. P jeweils <0.017 (p-Wert, 0.05 / 3) im Vergleich zu * Probanden mit Depression und Hyposmie (DEPHYP); ° Probanden mit Depression und *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). BDI, Beck's Depressions-Inventar; cm, Zentimeter; kg, Kilogramm; MMSE, *Mini-Mental Status Examination*; UPDRS III, motorischer Teil der *Unified Parkinson Disease Rating Scale*.

	DEPHYP	DEPRBD	HYPBRD	p-Wert
Personen (weiblich)	93 (54)	19 (11)	34 (5)	<0.0001
Alter [Jahre]	64.2 (7.2)	60.6 (9.55)	66.3° (7.50)	0.0215
Gewicht [kg]	74.6 (13.1)	90.4* (19.3)	78.16° (14.11)	0.0001
Größe [cm]	169.5 (7.6)	172.7 (10.3)	173.9* (8.1)	0.0206
UPDRS III [0-100]	3.2 (3.6)	2.9 (3.0)	3.7 (4.4)	0.69

MMSE [0-30]	28.6 (1.1)	29.1 (0.7)	28.7 (2.0)	0.36
BDI [0-63]	12.0 (8.6)	14.9* (8.1)	7.2° (5.4)	0.0014
Semitandem <5cm	76 (83.0)	14 (78.0)	26 (76.5)	0.47
Semitandem >5cm	4 (15.0)	3 (1.5)	7 (20.5)	
Geschlossener Parallel- Stand	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	
Offener Parallel- Stand	2 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	
[Anzahl (%)]				
(Unbekannter Stand	1	1	0)	

2.5 Quantitative Erfassung des Gleichgewichts: Der *Move-Test*-Sensor (McRoberts, Den Haag, Niederlande)

2.5.1 Funktion des Sensors

Der *Move-Test* (<http://www.mcroberts.nl/>) wurde im Rahmen des Projektes der Europäischen Union „SensAction-AAL“ von der Firma McRoberts entwickelt. Er vereint die Funktionen eines Beschleunigungssensors und eines Gyroskops in sich, Der Sensor misst Beschleunigungen in der antero-posterioren Richtung (x-Achse, Transversalebene), der cranio-caudalen Richtung (z-Achse, Sagittalebene) und der medio-lateralen Richtung (y-Achse, Frontalebene). In diese Arbeit fließen die Werte der x- und der y-Achse ein.

Der *Move-Test* beinhaltet neben den Messinstrumenten eine wiederaufladbare Batterie, einen Universal Serial Bus – Anschluss und einen Port für eine

MicroSD-Karte, auf der die Rohdaten gespeichert werden. Der Sensor spricht auf die Gleichspannung des Gravitationsfeldes der Erde an. Bewegungen werden mit 100 Hertz aufgezeichnet. Der Sensor wird mit Hilfe eines dehnbaren Gürtels mit Klettverschluss auf dem Rücken des Probanden auf Höhe der unteren Lendenwirbelkörper angebracht. Hier befindet er sich in maximaler Nähe zum CoM und kann somit Auslenkungen des CoM in idealer Weise messen [42].

Die Beschleunigungen, die der Sensor misst, werden in einem lokalen Koordinatensystem (*local coordinate system*, LCS) wiedergegeben. Da der Sensor auf dem Rücken befestigt ist, werden die Bewegungen immer im lokalen Koordinatensystem dargestellt. Die Ausrichtung des lokalen Koordinatensystems ist zwischen verschiedenen Messungen und Personen aufgrund anatomischer Unterschiede unterschiedlich. Daher müssen Bewegungen, die im lokalen Koordinatensystem dargestellt sind, in ein anderes Koordinatensystem übertragen werden, das für alle Personen identisch ist. Dieses Koordinatensystem wird globales Koordinatensystem genannt (*global coordinate system*, GCS).

Der Sensor ist während der Messung via Bluetooth mit einem Laptop verbunden. Die Rohdaten wurden nach jeder Messung auf einer MicroSD-Karte gespeichert. Nach Aufspielen der Daten auf den firmeneigenen Server konnte eine automatisierte Auswertung der Datensätze, sowohl in graphischer wie auch tabellarischer Form, angefordert werden.



Test label: p08 Subject: 8
 Date of Birth: 14-Jan-1988 Height: 185 cm
 Measurement date: Weight: 85 kg

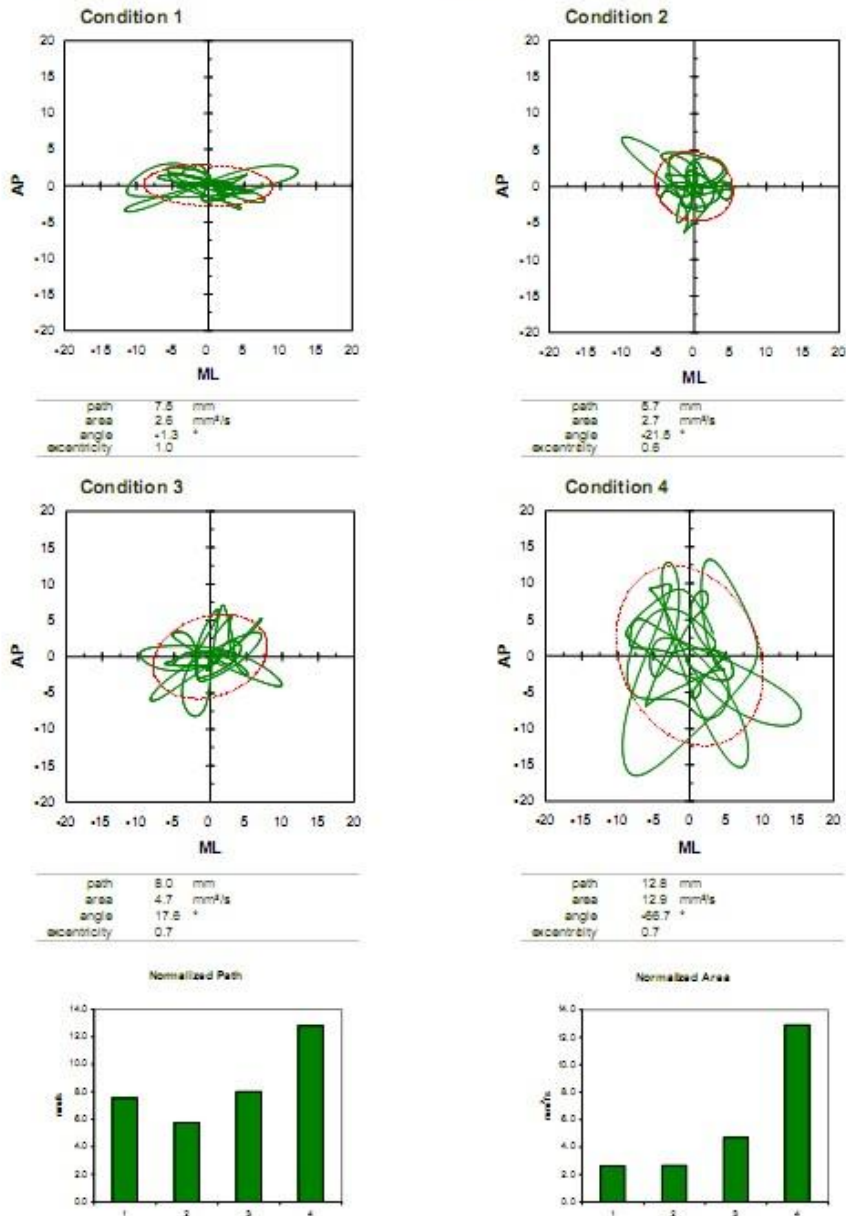
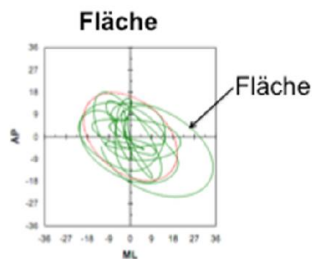


Abbildung 2: Beispiel einer graphischen Auswertung eines Datensatzes

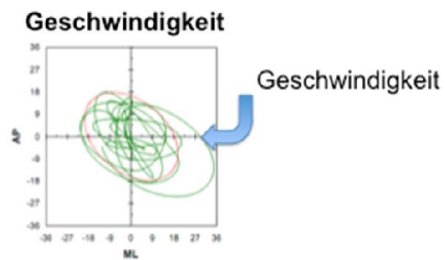
aus: www.mcroberts.nl

Dimension	Erklärung
Fläche	Fläche, die zur Korrektur von Gleichgewichtsbewegungen/-schwankungen benötigt wird
Geschwindigkeit	Geschwindigkeit, die zur Korrektur von Gleichgewichtsbewegungen/-schwankungen benötigt wird
Beschleunigung	Beschleunigung, die zur Korrektur von Gleichgewichtsbewegungen/-schwankungen benötigt wird
<i>Jerk</i>	Ableitung der Beschleunigung; Ruckartigkeit einer Bewegung; Summe der posturalen Korrekturen
Spektrale Leistungsdichte (SL)	„vorherrschende“ Frequenz nach Zerlegung der Gesamtschwingung durch Fourier-Analyse in Einzelschwingungen
Verhältnis AG/AO [%] = (Parameter AG-Parameter AO)/(Parameter AO) x 100)	Unterschied eines Parameters, wenn er bei geschlossenen Augen erhoben wird, im Vergleich zur Situation bei offenen Augen (in Prozent)

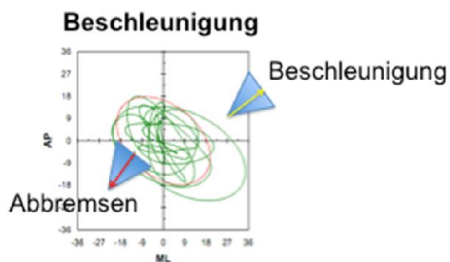
Tabelle 4: Relevante in dieser Arbeit berücksichtigte Gleichgewichts-Dimensionen



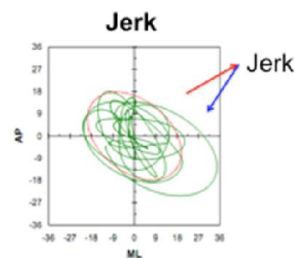
Beschreibt die Fläche, die zur Korrektur benötigt wird
= Fläche, die zum Straßenbau gebraucht wird



Beschreibt die (mittlere) Geschwindigkeit bei der Korrektur der kontinuierlich erfolgten Ausgleichsbewegungen
= Autotyp: Porsche oder VW-Käfer



Beschreibt die (mittlere) Beschleunigung bei der Korrektur der kontinuierlich erfolgten Ausgleichsbewegungen
= Beschleunigen/Abbremsen bei Geschwindigkeitsänderung



Beschreibt die Ruckartigkeit bei der Korrektur der kontinuierlich erfolgten Ausgleichsbewegungen
= Stärke der Korrekturbewegungen bei Abweichen von Straße

AP, antero-posterior, ML, mediolateral

Abbildung 3: Beschreibung der Gleichgewichtsdimensionen „Fläche“, „Geschwindigkeit“, „Beschleunigung“ und „Jerk“

Abb. 3: Mit Hilfe einer beispielhaften Grafik werden die vier wichtigsten Gleichgewichtsdimensionen, die in dieser Arbeit verwendet werden, dargestellt und zur besseren Anschaulichkeit mit einer Straße bzw. mit einer Autofahrt verglichen (siehe Text in der Grafik).

2.6 Statistik

In dieser Arbeit wurden die fünf oben genannten relevanten Dimensionen des statischen Gleichgewichtes, welche der Sensor in der vordefinierten Zeit (30 Sekunden) detektiert und welche mittels validierter Algorithmen extrahiert werden können, analysiert: a) Fläche b) durchschnittliche Geschwindigkeit c) Beschleunigung d) *Jerk* und e) SL der Körperschwankung um das CoM. Diese Parameter sind international für derartige Untersuchungen bereits beschrieben, kommen aber größtenteils erstmals bei den hier genannten Kohorten zum Einsatz.

Sämtliche Berechnungen wurden mit JMP, Version 9.0.0 (SAS), durchgeführt. Im Methodenteil finden sich demographische und klinische Vergleiche der relevanten Gruppen. Diese Berechnungen wurden mittels ANOVA durchgeführt. Falls sich dabei ein signifikanter Wert zeigte ($p < 0.05$), wurde ein post-hoc *Student's t*-Test mit Bonferroni-Korrektur ($0.05 / \text{Anzahl der Gruppen}$) durchgeführt. Da sich die Gruppen teilweise signifikant hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und MMSE unterschieden (siehe Seiten 20-25), wurde sämtliche im Ergebnisteil berichteten Ergebnisse für diese Parameter korrigiert. Hierfür wurde ein logarithmisches Modell mit dem Wahrscheinlichkeitsverhältnis (*Likelihood Ratio*) als Maß für den Unterschied der Gruppen verwendet. Auch hier wurde ein p -Wert < 0.05 als statistisch signifikant anerkannt, und eine post-hoc Analyse mit dem *Student's t*-Test mit Bonferroni-Korrektur ($0.05 / \text{Anzahl der Gruppen}$) durchgeführt.

3 Ergebnisse

Der Ergebnisteil ist durchgängig so gegliedert, dass Personen mit Risikofaktoren für ein IPS einer Kontrollgruppe ohne Risikofaktor gegenübergestellt werden. Zur Veranschaulichung der Daten wird eine „Positivgruppe“, d.h. IPS-Patienten gegenübergestellt.

Es werden fünf Schwerpunkte von Gleichgewichtsparametern in aufsteigender Reihenfolge systematisch dargestellt, angefangen von Fläche über Geschwindigkeit, Beschleunigung, *Jerk*, bis hin zur SL.

Interessanterweise finden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen prinzipiell nur bei der Gleichgewichtstestung mit geschlossenen Augen, nicht aber bei offenen Augen. Dies wird in den Tabellen detailliert dargestellt. In der Beschreibung der Daten im Ergebnisteil wird daher schwerpunktmäßig auf die Resultate bei geschlossenen Augen (und auf das intraindividuelle Verhältnis geschlossene Augen zu offenen Augen) eingegangen.

3.1 Gruppen mit keinem Risikofaktor (Kontrolle) versus Gruppen mit einem Risikofaktor unter Berücksichtigung von IPS-Patienten

3.1.1 Fläche

Tabelle 5: Gleichgewichtsparameter der Fläche von Probanden mit einem Risikofaktor, im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu § Kontrollen (KO); ° Probanden mit Depression (DEP) + Probanden mit Hyposmie (HYP); * Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). AG, Augen geschlossen; AO, Augen offen; AP, antero-posterior; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; ML, medio-lateral; mm, Millimeter; RMS, *Root Mean Square* (gemittelter Vektor der Auslenkung in die jeweilige Richtung).

	KO	DEP	HYP	RBD	p-Wert 1	IPS	p-Wert 2
Fläche AG [mm ²]	1407.95 (1062.03)	1476.25 (1643.72)	1460.50 (1281.89)	1660.66 (1257.40)	0.52	2648.42 §°+ (2334.13)	<0.0001
Fläche AO [mm ²]	594.65 (564.39)	635.46 (840.38)	604.25 (514.26)	999.16 (1707.19)	0.05	652.46 (545.35)	0.10
Verhältnis AG/AO [%]	239 (308)	6950 (66658)	217 (270)	299 (577)	0.19	459 (553)	0.28
RMS AP AG [mm]	10.76 (4.52)	10.98 (6.00)	10.90 (4.44)	11.40 (3.83)	0.47	15.63 §°+* (7.76)	<0.0001
RMS AP AO [mm]	7.54 (3.80)	7.96 (4.48)	7.59 (3.70)	9.13 (6.56)	0.08	7.53 (2.99)	0.13
Verhältnis AG/AO [%]	63 (86)	65 (112)	63 (71)	56 (79)	0.98	131 §°+* (125)	0.0004
RMS ML AG [mm]	11.02 (4.37)	11.41 (5.93)	11.18 (4.59)	12.54 (4.87)	0.36	13.51 § (5.88)	0.04

RMS ML AO [mm]	6.44 (2.83)	6.29 (2.85)	6.72 (2.68)	7.86 (4.06)	0.11	6.87 (2.74)	0.16
Verhältnis AG/AO [%] x 100)	93 (91)	105 (136)	83 (86)	100 (137)	0.57	119 (117)	0.40

In der Gleichgewichtstestung mit geschlossenen Augen hatten IPS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen in allen die Fläche erfassenden Parametern signifikant höhere Werte. Diese Parameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor (DEP, HYP, RBD) und Kontrollen. Die DEP- und HYP-Kohorten hatten signifikant niedrigere Werte als die IPS-Patienten in allen Parametern außer „RMS ML“. RBD unterschieden sich signifikant von den IPS-Patienten nur in „RMS AP“. Es zeigte sich ein Trend, dass bei offenen Augen für „Fläche“ und RMS AP“ die HYP-Kohorte die höchsten Werte hatte. Insgesamt fiel auf, dass IPS-Patienten bei allen gemessenen Parametern höhere Werte hatten als alle anderen Kohorten.

Bei den Messungen mit offenen Augen hatte die RBD-Kohorte durchgängig *höhere* Werte als die IPS-Patienten.

Das Verhältnis geschlossene versus offene Augen unterschied sich beim Vergleich IPS-Patienten zu Kontrollen für „RMS AP“ signifikant. Das Verhältnis von geschlossen und offenen Augen wies keine signifikanten Unterschiede zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor und Kontrollen auf. Kohorten mit einem Risikofaktor unterschieden sich teilweise signifikant von den IPS-Patienten. IPS-Patienten zeigten die größte Zunahme der Schwankungsfläche, wenn sie die Augen schlossen im Vergleich zu offenen Augen.

3.1.2 Geschwindigkeit

Tabelle 6: Gleichgewichtsparameter der Geschwindigkeit von Probanden mit einem Risikofaktor im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu § Kontrollen (KO); ° Probanden mit Depression (DEP) + Probanden mit Hyposmie (HYP); * Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). AG, Augen geschlossen; AO, Augen offen; AP, antero-posterior; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; mm/s, Millimeter pro Sekunde; ML, medio-lateral; RMS, *Root Mean Square* (gemittelter Vektor der Geschwindigkeit in die jeweilige Richtung).

	KO	DEP	HYP	RBD	p-Wert 1	IPS	p-Wert 2
RMS AP AG [mm/s]	43.72 (25.80)	44.21 (31.66)	46.98 (28.80)	45.46 (24.02)	0.86	50.38 (23.86)	0.86
RMS AP AO [mm/s]	35.58 (23.99)	39.16 (34.04)	40.48 (32.40)	41.09 (28.62)	0.26	35.92 (18.96)	0.33
Verhältnis AG/AO [%]	66 (131)	61 (150)	53 (105)	52 (121)	0.61	81 (121)	0.61
RMS ML AG [mm/s]	50.36 (31.95)	57.55 (42.37)	54.38 (40.52)	60.95 (45.22)	0.30	57.24 (26.22)	0.41
RMS ML AO [mm/s]	42.98 (38.89)	37.78 (31.69)	44.01 (36.54)	33.94 (32.16)	0.80	37.65 (22.01)	0.83
Verhältnis AG/AO [%]	82 (189)	127 (243)	76 (182)	121 (172)	0.41	105 (145)	0.55

In der Gleichgewichtsmessung mit geschlossenen und offenen Augen und beim Verhältnis von geschlossenen zu offenen Augen unterschieden sich die IPS-Patienten nicht signifikant von den Kontrollen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor und Kontrollen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten mit einem Risikofaktor und den IPS-Patienten.

3.1.3 Beschleunigung

Tabelle 7: Gleichgewichtsparameter der Beschleunigung von Probanden mit einem Risikofaktor im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu § Kontrollen (KO); ° Probanden mit Depression (DEP) + Probanden mit Hyposmie (HYP); * Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). AG, Augen geschlossen; AO, Augen offen; AP, antero-posterior; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; MA, *Mean of the Absolute*; mG, Milli-Erdbeschleunigung; ML, medio-lateral; RMS, *Root Mean Square* (gemittelter Vektor der Beschleunigung in die jeweilige Richtung); VEC, Vektor.

	KO	DEP	HYP	RBD	p-Wert 1	IPS	p-Wert 2
MA RMS AP AG [mG]	11.50 (5.31)	11.37 (6.78)	12.17 (7.38)	12.32 (6.02)	0.73	14.30 (4.85)	0.30
MA RMS AP AO [mG]	6.19 (3.28)	6.10 (3.05)	6.60 (3.33)	6.67 (4.58)	0.74	6.50 (2.12)	0.86
Verhältnis AG/AO [%]	101 (81)	106 (126)	92 (76)	102 (70)	0.61	130 (78)	0.28
MA RMS ML AG [mG]	15.28 (8.31)	15.83 (10.14)	16.33 (10.56)	17.12 (9.35)	0.61	16.25 (6.50)	0.75

MA RMS ML AO [mG]	7.88 (3.86 (4.22))	7.80 (4.22)	8.30 (4.32)	8.49 (4.28)	0.86	8.46 (4.01)	0.91
Verhältnis AG/AO [%]	105 (79)	128 (167)	105 (93)	107 (74)	0.28	111 (106)	0.41
MA RMS VEC AG [mG]	19.28 (9.56)	19.64 (11.96)	20.53 (12.61)	21.21 (10.90)	0.64	21.78 (7.72)	0.70
MA RMS VEC AO [mG]	10.08 (4.94)	9.97 (5.06)	10.69 (5.28)	10.88 (6.12)	0.79	10.73 (4.37)	0.88
Verhältnis AG/AO [%]	103 (76)	118 (146)	99 (83)	105 (71)	0.42	117 (88)	0.50

In der Gleichgewichtsmessung mit geschlossenen Augen unterschieden sich die IPS-Patienten nicht signifikant von den Kontrollen außer für den Parameter „MA RMS AP“ ($p=0.02$), welcher nach Bonferroni-Korrektur auch nicht mehr signifikant war. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor und Kontrollen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten mit einem Risikofaktor und den IPS-Patienten.

Bei der Messung mit offenen Augen und auch hinsichtlich des Verhältnisses von geschlossenen zu offenen Augen unterschieden sich die IPS-Patienten nicht signifikant von den Kontrollen. Es fanden sich auch keine signifikanten Unterschiede zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor und Kontrollen, und zwischen den Kohorten mit einem Risikofaktor und den IPS-Patienten.

3.1.4 Jerk

Tabelle 8: Gleichgewichtsparameter des Jerks von Probanden mit einem Risikofaktor im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu § Kontrollen (KO); ° Probanden mit Depression (DEP) + Probanden mit Hyposmie (HYP); * Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). AG, Augen geschlossen; AO, Augen offen; AP, antero-posterior; mG/s, Milli-Erdbeschleunigung pro Sekunde; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; ML, medio-lateral.

	KO	DEP	HYP	RBD	p-Wert 1	IPS	p-Wert 2
Jerk AP AG [mG/s]	96.93 (128.60)	120.50 (224.64)	122.31 (240.10)	115.10 (138.82)	0.34	131.67 (134.77)	0.48
Jerk AP AO [mG/s]	32.71 (58.69)	32.53 (50.06)	36.33 (54.57)	43.24 (53.00)	0.92	24.15 (18.64)	0.75
Verhältnis AG/AO [%]	362 (577)	625 (1836)	313 (532)	359 (330)	0.06	496 (514)	0.10
Jerk ML AG [mG/s]	223.20 (522.83)	278.85 (522.72)	279.25 (557.41)	244.67 (326.14)	0.55	178.30 (264.73)	0.49
Jerk ML AO [mG/s]	57.72 (89.64)	60.74 (90.95)	64.45 (95.18)	67.80 (80.04)	0.82	41.61 (42.17)	0.61
Verhältnis AG/AO [%]	361 (526)	891 § (3448)	430 (993)	317 (372)	0.04	519 (1177)	0.08

In der Gleichgewichtsmessung mit geschlossenen und offenen Augen unterschieden sich die IPS-Patienten nicht signifikant von den Kontrollen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor und Kontrollen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten mit einem Risikofaktor und den IPS-Patienten.

Für das Verhältnis von geschlossenen zu offenen Augen unterschieden sich die IPS-Patienten nicht signifikant von den Kontrollen. Das Verhältnis von geschlossen und offenen Augen wies bis auf eine Ausnahme keine Signifikanzen für die Kohorte mit einem Risikofaktor und Kontrollen auf. Bei „Jerk ML“ zeigt sich eine circa doppelt so große Zunahme für den *Jerk* im Vergleich von offen Augen zu geschlossenen Augen für die DEP-Kohorte im Vergleich zu den anderen Kohorten. Dabei hatte die DEP-Kohorte signifikant höhere Werte für das Verhältnis von geschlossenen zu offenen Augen als die Kontrolle. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten mit einem Risikofaktor und den IPS-Patienten.

3.1.5 Spektrale Leistungsdichte (SL)

Tabelle 9: Gleichgewichtsparameter der SL von Probanden mit einem Risikofaktor im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood-Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu § Kontrollen (KO); ° Probanden mit Depression (DEP) + Probanden mit Hyposmie (HYP); * Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). AG, Augen geschlossen; AO, Augen offen; Hz, Hertz; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; SL, spektrale Leistungsdichte.

	KO	DEP	HYP	RBD	p-Wert 1	IPS	p-Wert 2
SL AG [Hz]	4.71 (0.72)	4.63 (0.80)	4.67 (0.74)	4.51 (0.97)	0.22	4.05 §°+ (0.91)	0.0002
SL AO [Hz]	4.73 (1.03)	4.66 (1.12)	4.81 (1.05)	4.68 (0.94)	0.86	4.44 (1.04)	0.66
Verhältnis AG/AO [%]	3 (21)	3 (24)	0 (21)	-3 (16)	0.58	-8 (9)	0.06

In der Gleichgewichtsmessung mit geschlossenen Augen hatten IPS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen einen signifikant niedrigeren SL-Wert. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor und Kontrollen. Die DEP-Kohorte und HYP-Kohorte unterschieden sich signifikant von den IPS-Patienten. Insgesamt viel auf, dass IPS-Patienten die niedrigste SL hatten.

Weder bei der Messung mit offenen Augen noch bei der Analyse des Verhältnisses „Augen geschlossen zu Augen offen“ unterschieden sich die IPS-Patienten signifikant von den Kontrollen. Auch fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor und Kontrollen und zwischen den Kohorten mit einem Risikofaktor und den IPS-Patienten.

3.2 Gruppen mit keinem Risikofaktor (Kontrolle) versus Gruppen mit einem, zwei oder drei Risikofaktor(en) unter Berücksichtigung von IPS-Patienten

3.2.1 Fläche

Tabelle 10: Gleichgewichtsparameter der Fläche von Probanden mit mehreren Risikofaktoren im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. „unbekannter Stand“ ist nicht in die Analyse einberechnet. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu § Kontrollen (KO); ° Probanden einem Risikofaktor (1 RF) + Probanden mit zwei Risikofaktoren (2 RF); * Probanden mit drei Risikofaktoren (3 RF). AG, Augen geschlossen; AO, Augen offen; AP, antero-posterior; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; ML, medio-lateral; mm, Millimeter; RMS, *Root Mean Square* (gemittelter Vektor der Auslenkung in die jeweilige Richtung).

	KO	1 RF	2 RF	3 RF	p-Wert 1	IPS	p-Wert 2
Fläche AG [mm ²]	1407.95 (1062.03)	1478.25 (1406.40)	1507.15 (1395.98)	3084.18 §°+ (3394.81)	<0.0001	2648.42 §°+ (2334.13)	<0.0001
Fläche AO [mm ²]	594.65 (564.39)	639.31 (757.88)	652.16 (665.47)	853.42 (665.47)	0.41	652.46 (545.35)	0.58
Verhältnis AG/AO [%]	239 (308)	2444 (38297)	204 (319)	410 (556)	0.73	459 (553)	0.84
RMS AP AG [mm]	10.76 (4.52)	10.96 (4.96)	11.33 (5.89)	14.88 §°+ (7.70)	0.02	15.63 §°+ (7.76)	<0.0001
RMS AP AO [mm]	7.54 (3.80)	7.81 (4.19)	8.07 (3.48)	8.76 (3.50)	0.48	7.53 (2.99)	0.54

Verhältnis AG/AO [%]	63 (86)	63 (87)	58 (105)	91 (101)	0.73	131 §°+ (125)	0.0004
RMS ML AG [mm]	11.02 (4.37)	11.34 (5.08)	10.99 (4.40)	15.61 §°+ (9.38)	0.001	13.51 §+ (5.88)	0.0002
RMS ML AO [mm]	6.44 (2.83)	6.65 (2.85)	6.95 (2.75)	7.90 (3.45)	0.08	6.87 (2.74)	0.16
Verhältnis AG/AO [%]	93 (91)	91 (109)	73.89 (75.61)	119.44 (137.12)	0.12	118.74 (117.34)	0.07

In der Gleichgewichtsmessung mit geschlossenen Augen hatten die IPS-Patienten in allen Parametern signifikant höhere Werte als die Kontrollen. Es fanden sich signifikante Unterschiede zwischen Kohorten mit einem, zwei oder drei Risikofaktor(en) und Kontrollen. So hatte die Kohorte mit drei Risikofaktoren signifikant höhere Werte sowohl im Vergleich zu Kontrollen als auch im Vergleich zur Kohorte mit einem Risikofaktor und zur Kohorte mit zwei Risikofaktoren. Kohorten mit einem oder zwei Risikofaktor(en) hatten signifikant niedrigere Werte im Vergleich zu den IPS-Patienten, während sich die Kohorte mit drei Risikofaktoren nicht signifikant von den IPS-Patienten unterschied. Die Kohorte mit drei Risikofaktoren hatte durchgängig die höchsten Werte im Vergleich zu allen anderen Kohorten und damit auch höhere Werte als die IPS-Patienten.

Bei der Messung mit offenen Augen unterschieden sich die IPS-Patienten nicht signifikant von den Kontrollen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor, zwei Risikofaktoren, drei Risikofaktoren und Kontrollen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten mit einem Risikofaktor, zwei Risikofaktoren, drei

Risikofaktoren und den IPS-Patienten. Auffallend war, dass die Kohorte mit drei Risikofaktoren durchgängig die höchsten Werte hatte.

Für das Verhältnis von geschlossenen zu offenen Augen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor, zwei Risikofaktoren und Kontrollen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten mit einem Risikofaktor und den IPS-Patienten. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kohorte mit drei Risikofaktoren und IPS-Patienten.

3.2.2 Geschwindigkeit

Tabelle 11: Gleichgewichtsfaktoren der Geschwindigkeit von Gruppen mit mehreren Risikofaktoren im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. „unbekannter Stand“ ist nicht in die Analyse einberechnet. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu § Kontrollen (KO); ° Probanden einem Risikofaktor (1 RF) + Probanden mit zwei Risikofaktoren (2 RF); * Probanden mit drei Risikofaktoren (3 RF). AG, Augen geschlossen; AO, Augen offen; AP, antero-posterior; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; mm/s, Millimeter pro Sekunde; ML, medio-lateral; RMS, *Root Mean Square* (gemittelter Vektor der Geschwindigkeit in die jeweilige Richtung)

	KO	1 RF	2 RF	3 RF	p-Wert 1	IPS	p-Wert 2
RMS AP AG	43.72	45.97	46.73	56.03	0.45	50.38	0.58
[mm/s]	(25.80)	(29.45)	(26.24)	(41.63)		(23.86)	
RMS AP AO	35.58	40.09	39.13	37.83	0.34	35.92	0.40
[mm/s]	(23.99)	(32.64)	(23.37)	(35.62)		(18.96)	
Verhältnis AG/AO [%]	66 (131)	56 (122)	59 (138)	82 (105)	0.71	81 (121)	0.72

RMS ML AG	50.36	55.84	58.70	66.76	0.11	57.24	0.18
[mm/s]	(31.95)	(41.34)	(46.63)	(63.32)		(26.22)	
RMS ML AO	42.98	41.32	43.05	43.62	0.89	37.65	0.89
[mm/s]	(38.89)	(34.38)	(34.57)	(24.99)		(22.01)	
Verhältnis AG/AO [%]	82 (189)	96 (205)	98 (196)	82 (139)	0.91	105 (145)	0.96

Bei der Gleichgewichtsmessung mit geschlossenen und offenen Augen und in der Berechnung des Verhältnisses geschlossene versus offene Augen ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse. So unterschieden sich die IPS-Patienten nicht signifikant von den Kontrollen. Auch fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor, zwei Risikofaktoren, drei Risikofaktoren und Kontrollen. Es fanden sich auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten mit einem Risikofaktor, zwei Risikofaktoren, drei Risikofaktoren und den IPS-Patienten.

3.2.3 Beschleunigung

Tabelle 12: Gleichgewichtsparameter der Beschleunigung von Probanden mit mehreren Risikofaktoren im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten

Die Berechnung erfolgte mit *Likelihood Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. „unbekannter Stand“ ist nicht in die Analyse einberechnet. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu § Kontrollen (KO); ° Probanden einem Risikofaktor (1 RF) + Probanden mit zwei Risikofaktoren (2 RF); * Probanden mit drei Risikofaktoren (3 RF). AG, Augen geschlossen; AO, Augen offen; AP, antero-posterior; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; MA, *Mean of the Absolute*; mG, Milli-Erdbeschleunigung; ML, medio-lateral; RMS, *Root Mean Square* (gemittelter Vektor der Beschleunigung in die jeweilige Richtung); VEC, Vektor.

	KO	1 RF	2 RF	3 RF	p-Wert 1	IPS	p-Wert 2
MA RMS AP	11.50	11.92	11.83	15.46	0.04	14.30	0.03
AG [mG]	(5.31)	(7.10)	(6.58)	(9.66)		(4.85)	
MA RMS AP	6.19 (3.28)	6.44 (3.33)	6.44 (2.83)	6.76 (3.38)	0.71	6.50 (2.12)	0.84
AO [mG]							
Verhältnis	101 (81)	97 (95)	96 (106)	159 (181)	0.06	130 (78)	0.04
AG/AO [%]							
MA RMS ML	15.28	16.22	15.68	20.91	0.04	16.25	0.08
AG [mG]	(8.31)	(10.32)	(9.78)	(18.06)		(6.50)	
MA RMS ML	7.88 (3.86)	8.14 (4.28)	8.18 (4.09)	8.73 (4.70)	0.68	8.46 (4.01)	0.80
AO [mG]							
Verhältnis	105 (79)	112 (122)	104 (114)	170 (79)	0.07	111 (106)	0.13
AG/AO [%]							

MA RMS	19.28	20.28	19.81	26.26	0.03	21.78	0.06
VEC AG	(9.56)	(12.27)	(11.51)	(20.14)		(7.72)	
[mG]							
MA RMS	10.08	10.46	10.49	11.07	0.68	10.73	0.81
VEC AO	(4.94)	(5.26)	(4.80)	(5.72)		(4.37)	
[mG]							
Verhältnis	103 (76)	105 (107)	101 (110)	169 §+	0.04	117 (88)	0.08
AG/AO [%]				(215)			

In der Gleichgewichtsmessung mit geschlossenen Augen hatten die IPS-Patienten signifikant höhere Werte im Vergleich zu den Kontrollen für den Parameter „MA RMS AP“ ($p=0.02$), allerdings überlebte dieser Unterschied nicht die Bonferroni-Korrektur. Es fanden sich für alle Beschleunigungsassoziierten Parameter Unterschiede zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor, zwei Risikofaktoren, drei Risikofaktoren und Kontrollen. So hatte die Kohorte mit drei Risikofaktoren höhere Werte im Vergleich zu den Kontrollen und meist auch im Vergleich zu den Kohorten mit zwei oder drei Risikofaktoren. Diese Werte waren vor der Bonferroni-Korrektur signifikant. Die Kohorte mit drei Risikofaktoren unterschied sich nicht signifikant von den IPS-Patienten. Auffallend war, dass die Kohorte mit den drei Risikofaktoren durchgängig die höchsten Werte zeigte.

Bei der Messung mit offenen Augen unterschieden sich die IPS-Patienten nicht signifikant von den Kontrollen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor, zwei Risikofaktoren, drei Risikofaktoren und Kontrollen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten mit einem Risikofaktor, zwei Risikofaktoren, drei Risikofaktoren und den IPS-Patienten.

Für das Verhältnis von geschlossenen zu offenen Augen unterschieden sich die IPS-Patienten nicht signifikant von den Kontrollen. Es fanden sich signifikante Unterschiede zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor, zwei Risikofaktoren, drei Risikofaktoren und Kontrollen für „MA RMS VEC“. Es zeigte sich eine circa um die Hälfte größere Zunahme für die Beschleunigung beim Verhältnis von geschlossene Augen zu offenen Augen für die Kohorte mit allen drei Risikofaktoren im Vergleich zur Zunahme der Beschleunigung der anderen Kohorten. Dabei zeigte sich für die Kohorte mit drei Risikofaktoren ein signifikanter Unterschied gegenüber den Kontrollen und der Gruppe mit zwei Risikofaktoren für „MA RMS VEC“. Die Kohorte mit drei Risikofaktoren beschleunigte zwischen 159% und 170% im Vergleich von offenen zu geschlossenen Augen, während die Kontrollen und Kohorten mit einem oder zwei Risikofaktor(en) ungefähr 100% an Beschleunigung zunahmen. Auch hier hatte die Kohorte mit drei Risikofaktoren durchgängig die höchsten Werte.

3.2.4 Jerk

Tabelle 13: Gleichgewichtsparameter des Jerks von Probanden mit mehreren Risikofaktoren im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten

Die Berechnung erfolgte mit *Likelihood Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. „unbekannter Stand“ ist nicht in die Analyse einberechnet. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu § Kontrollen (KO); ° Probanden einem Risikofaktor (1 RF) + Probanden mit zwei Risikofaktoren (2 RF); * Probanden mit drei Risikofaktoren (3 RF). AG, Augen geschlossen; AO, Augen offen; AP, antero-posterior; mG/s, Milli-Erdbeschleunigung pro Sekunde; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; ML, medio-lateral.

	KO	1 RF	2 RF	3 RF	p-Wert 1	IPS	p-Wert 2
Jerk AP AG	96.93	121.26	101.79	253.01 §°+	0.002	131.67	0.005
[mG/s]	(128.60)	(229.41)	(159.16)	(382.85)		(134.77)	

Jerk AP AO	32.71	34.94	30.65	48.34	0.34	24.15	0.28
[mG/s]	(58.69)	(52.88)	(32.45)	(61.48)		(18.64)	
Verhältnis	362 (577)	419 (1142)	335.37	624.47	0.56	496 (514)	0.68
AG/AO [%]			(698)	(1193)			
Jerk ML AG	223.20	276.95	233.92	704.26 § ⁺	0.001	178.30 *	0.001
[mG/s]	(522.83)	(533.15)	(337.70)	(1522.95)		(264.73)	
Jerk ML AO	57.72	63.43	61.46	86.44	0.46	41.61	0.33
[mG/s]	(89.64)	(92.27)	(90.82)	(100.30)		(42.17)	
Verhältnis	361 (526)	575 (2134)	430 (888)	905 (1911)	0.26	519 (1177)	0.39
AG/AO [%]							

Bei der Messung mit geschlossenen Augen unterschieden sich die IPS-Patienten nicht signifikant von den Kontrollen. Es fanden sich für alle Parameter signifikante Unterschiede zwischen Kohorten mit einem, zwei oder drei Risikofaktor(en) und Kontrollen. So hatte die Kohorte mit drei Risikofaktoren signifikant höhere Werte als die Kontrollen, die Kohorte mit einem Risikofaktor und die Kohorte mit zwei Risikofaktoren. Die Kohorte mit drei Risikofaktoren hatte auch signifikant höhere Werte als die IPS-Patienten, während sich die Gruppen mit einem oder zwei Risikofaktor(en) nicht signifikant von den IPS-Patienten unterschieden.

Bei der Messung mit offenen Augen und beim Vergleich geschlossene zu offenen Augen unterschieden sich die IPS-Patienten nicht signifikant von den Kontrollen. Es fanden sich auch keine signifikanten Unterschiede zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor, zwei Risikofaktoren, drei Risikofaktoren und Kontrollen und zwischen den Kohorten mit einem Risikofaktor, zwei Risikofaktoren, drei Risikofaktoren und den IPS-Patienten.

3.2.5 Spektrale Leistungsdichte (SL)

Tabelle 14: Gleichgewichtsfaktoren der SL von Probanden mit mehreren Risikofaktoren im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten

Die Berechnung erfolgte mit *Likelihood Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. „unbekannter Stand“ ist nicht in die Analyse einberechnet. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu § Kontrollen (KO); ° Probanden einem Risikofaktor (1 RF) + Probanden mit zwei Risikofaktoren (2 RF); * Probanden mit drei Risikofaktoren (3 RF). AG, Augen geschlossen; AO, Augen offen; Hz, Hertz; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; SL, spektrale Leistungsdichte.

	KO	1RF	2 RF	3 RF	p-Wert 1	IPS	p-Wert 2
SL AG [Hz]	4.71 (0.72)	4.65 (0.77)	4.65 (0.75)	4.07 §°+ (0.65)	0.02	4.05§°+ (0.91)	<0.0001
SL AO [Hz]	4.73 (1.03)	4.75 (1.07)	4.70 (1.12)	3.92 (1.31)	0.12	4.44 (1.04)	0.12
Verhältnis	3	1	4	13	0.30	-8 +*	0.04
AG/AO [%]	(21)	(22)	(37)	(35)		(9)	

Bei der Gleichgewichtsmessung mit geschlossenen Augen hatten die IPS-Patienten signifikant niedrigere Werte als die Kontrollen. Es fanden sich signifikante Unterschiede zwischen Kohorten mit einem, zwei oder drei Risikofaktor(en) und Kontrollen. So hatte die Kohorte mit drei Risikofaktoren signifikant niedrigere Wert im Vergleich zu den Kontrollen, der Kohorte mit einem Risikofaktor und der Kohorte mit zwei Risikofaktoren. Kohorten mit einem, zwei oder drei Risikofaktor(en) hatten signifikant höhere Werte als die IPS-Patienten, während sich die Kohorte mit drei Risikofaktoren nicht signifikant von den IPS-Patienten unterschied. IPS-Patienten und die Kohorte mit drei Risikofaktoren haben einen fast identischen Wert.

Bei der Messung mit offenen Augen unterschieden sich die IPS-Patienten nicht signifikant von den Kontrollen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede

zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor, zwei Risikofaktoren, drei Risikofaktoren und Kontrollen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten mit einem Risikofaktor, zwei Risikofaktoren, drei Risikofaktoren und den IPS-Patienten.

Für das Verhältnis von geschlossenen und offenen Augen unterschieden sich die IPS-Patienten nicht signifikant von den Kontrollen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor, zwei Risikofaktoren, drei Risikofaktoren und Kontrollen. Die Kohorten mit zwei Risikofaktoren und drei Risikofaktoren hatten signifikant höhere Werte für das Verhältnis von geschlossen und offenen Augen als die IPS-Patienten. Auffällig ist, dass die Kohorte mit drei Risikofaktoren als einzige Kohorte eine ABNAHME der Frequenz bei offenen Augen im Vergleich zu geschlossenen Augen zeigte, während alle anderen Gruppen eine Zunahme der Frequenz zeigten.

3.3 Gruppen mit zwei Risikofaktoren untereinander

3.3.1 Fläche

Tabelle 15: Gleichgewichtsparameter der Fläche von Probanden mit zwei Risikofaktoren

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. „unbekannter Stand“ ist nicht in die Analyse einberechnet. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu § Kontrollen (KO); ° Probanden einem Risikofaktor (1 RF) + Probanden mit zwei Risikofaktoren (2 RF); * Probanden mit drei Risikofaktoren (3 RF). AG, Augen geschlossen; AO, Augen offen; AP, antero-posterior; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; ML, medio-lateral; mm, Millimeter; RMS, *Root Mean Square* (gemittelter Vektor der Auslenkung in die jeweilige Richtung).

	DEPHYP	DEPRBD	HYPRBD	p-Wert
Fläche AG [mm ²]	1673.88 (1626.96))	1380.03 (936.02)	1122.13 (681.86)	0.48
Fläche AO [mm ²]	697.27 (535.05)	560.98 (302.45)	579.70 (409.45)	0.71
Verhältnis AG/AO [%]	221 (368)	189 (185)	167 (217)	0.69
RMS AP AG [mm]	11.94 (6.80)	10.71 (3.98)	10.00 (3.47)	0.67
RMS AP AO [mm]	8.22 (3.68)	8.00 (3.10)	7.71 (3.17)	0.70
Verhältnis AG/AO [%]	65 (122)	49 (64)	46 (68)	0.49
RMS MLAG [mm]	11.58 (4.90)	10.97 (3.94)	9.36 (2.45)	0.11

RMS ML AO [mm]	7.28 (2.79)	6.43 (2.37)	6.33 (2.76)	0.27
Verhältnis AG/AO [%]	73 (77)	85 (75)	70 (74)	0.73

Bei offenen und geschlossenen Augen sowie beim Vergleich des Verhältnisses offene zu geschlossene Augen gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit jeweils zwei Risikofaktoren.

3.3.2 Geschwindigkeit

Tabelle 16: Gleichgewichtsparameter der Geschwindigkeit von Probanden mit zwei Risikofaktoren

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. „unbekannter Stand“ ist nicht in die Analyse einberechnet. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu § Kontrollen (KO); ° Probanden einem Risikofaktor (1 RF) + Probanden mit zwei Risikofaktoren (2 RF); * Probanden mit drei Risikofaktoren (3 RF). AG, Augen geschlossen; AO, Augen offen; AP, antero-posterior; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; mm/s, Millimeter pro Sekunde; ML, medio-lateral; RMS, *Root Mean Square* (gemittelter Vektor der Geschwindigkeit in die jeweilige Richtung).

	DEPHYP	DEPRBD	HYPRBD	p-Wert
RMS AP AG [mm/s]	48.26 (27.38)	43.35 (24.45)	44.41 (24.32)	0.74
RMS AP AO [mm/s]	37.10 (22.69)	46.63 (29.98)	40.47 (20.72)	0.08
Verhältnis AG/AO [%]	74 (156)	36 (129)	30 (13)	0.27
RMS ML AG [mm/s]	56.95 (44.99)	56.75 (32.94)	64.56 (56.84)	0.54

RMS ML AO [mm/s]	42.94 (32.68)	45.27 (53.07)	42.11 (27.09)	0.76
Verhältnis AG/AO [%]	86 (152)	104 (162)	129 (299)	0.49

Bei offenen und geschlossenen Augen sowie beim Vergleich des Verhältnisses offene zu geschlossene Augen gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit jeweils zwei Risikofaktoren.

3.3.3 Beschleunigung

Tabelle 17: Gleichgewichtsparameter der Beschleunigung von Probanden mit zwei Risikofaktoren

Die Berechnung erfolgte mit *Likelihood Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. „unbekannter Stand“ ist nicht in die Analyse einberechnet. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu § Kontrollen (KO); ° Probanden einem Risikofaktor (1 RF) + Probanden mit zwei Risikofaktoren (2 RF); * Probanden mit drei Risikofaktoren (3 RF). AG, Augen geschlossen; AO, Augen offen; AP, antero-posterior; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; MA, *Mean of the Absolute*; mG, Milli-Erdbeschleunigung; ML, medio-lateral; RMS, *Root Mean Square* (gemittelter Vektor der Beschleunigung in die jeweilige Richtung); VEC, Vektor.

	DEPHYP	DEPRBD	HYPBRD	p-Wert
MA RMS AP AG [mG]	11.71 (6.00)	11.09 (3.88)	12.58 (8.98)	0.60
60MA RMS AP AO [mG]	6.45 (2.91)	6.10 (2.70)	6.60 (2.77)	0.97
Verhältnis AG/AO [%]	92 (85)	93 (55)	108 (166)	0.56

MA RMS MLAG [mG]	15.06 (8.80)	14.27 (4.68)	18.16 (13.56)	0.27
MA RMS MLAO [mG]	7.96 (3.79)	7.50 (3.59)	9.17 (4.99)	0.64
Verhältnis AG/AO [%]	99 (94)	110 (68)	117 (172)	0.49
MA RMS VEC AG [mG]	19.24 (10.35)	18.19 (5.68)	22.26 (16.03)	0.33
MA RMS VEC AO [mG]	10.33 (4.58)	9.70 (4.42)	11.38 (5.54)	0.75
Verhältnis AG/AO [%]	96 (90)	103 (59)	114 (171)	0.48

Bei offenen und geschlossenen Augen sowie beim Vergleich des Verhältnisses offene zu geschlossene Augen gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit jeweils zwei Risikofaktoren.

3.3.4 Jerk

Tabelle 18: Gleichgewichtsparameter des Jerks von Probanden mit zwei Risikofaktoren

Die Berechnung erfolgte mit *Likelihood Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. „unbekannter Stand“ ist nicht in die Analyse einberechnet. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu § Kontrollen (KO); ° Probanden einem Risikofaktor (1 RF) + Probanden mit zwei Risikofaktoren (2 RF); * Probanden mit drei Risikofaktoren (3 RF). AG, Augen geschlossen; AO, Augen offen; AP, antero-posterior; mG/s, Milli-Erdbeschleunigung pro Sekunde; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; ML, medio-lateral.

	DEPHYP	DEPRBD	HYPRBD	p-Wert
Jerk AP AG [mG/s]	101.19 (168.63)	79.56 (78.56)	115.84 (167.83)	0.51
Jerk AP AO [mG/s]	29.46 (30.96)	32.28 (41.46)	32.99 (31.72)	0.69
Verhältnis AG/AO [%]	326 (654)	250 (258)	409 (949)	0.39
Jerk ML AG [mG/s]	204.17 (355.14)	169.79 (197.49)	351.15 (699.14)	0.22
Jerk ML AO [mG/s]	57.22 (82.68)	53.29 (69.35)	77.65 (119.17)	0.83
Verhältnis AG/AO [%]	383 (760)	423 (521)	563 (1295)	0.27

Bei offenen und geschlossenen Augen sowie beim Vergleich des Verhältnisses offene zu geschlossene Augen gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit jeweils zwei Risikofaktoren.

3.3.5 Spektrale Leistungsdichte (SL)

Tabelle 19: Gleichgewichtsparameter der SL von Probanden mit zwei Risikofaktoren

Die Berechnung erfolgte mit *Likelihood Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. „unbekannter Stand“ ist nicht in die Analyse einberechnet. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu § Kontrollen (KO); ° Probanden einem Risikofaktor (1 RF) + Probanden mit zwei Risikofaktoren (2 RF); * Probanden mit drei Risikofaktoren (3 RF). AG, Augen geschlossen; AO, Augen offen; Hz, Hertz; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; SL, spektrale Leistungsdichte.

	DEPHYP	DEPRBD	HYPRBD	p-Wert
SL AG [Hz]	4.62 (0.73)	4.12 (0.66)	5.05 (0.65)	0.09
SL AO [Hz]	4.71 (1.12)	4.07 (1.19)	5.01 (0.96)	0.24
Verhältnis AG/AO [%]	3 (28)	17 (80)	3 (15)	0.42

Bei offenen und geschlossenen Augen sowie beim Vergleich des Verhältnisses offene zu geschlossene Augen gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit jeweils zwei Risikofaktoren.

4 Diskussion

Es gibt aktuell nur wenige Studien, die das Gleichgewichtsverhalten und die posturale Stabilität von IPS-Patienten mit Hilfe eines inertialen mobilen Sensors untersuchten, und es gibt aktuell nur eine Studie, die sich mit Hilfe von quantitativen Methoden mit dem Gleichgewichtsverhalten von Risiko-Gruppen für das IPS beschäftigt. Diejenigen Studien, die sich mit dem Gleichgewichtsverhalten von IPS-Patienten beschäftigten, kamen zum Teil zu widersprüchlichen Ergebnissen. Dies kann leicht die hohe Komplexität des Gleichgewichtssystems erklärt werden: Mehrere verschiedene zentrale und periphere Komponenten sind nach Horak und Kollegen [17] für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts von Bedeutung: Die posturale Stabilität eines Individuums wird durch die Größe und Beschaffenheit der Standfläche (Füße), durch sensorische, visuelle und vestibuläre Informationen sowie durch seine räumliche Orientierung moduliert. Des Weiteren beeinflussen unterschiedliche „Bewegungsstrategien“ (Ausgleichsschritte, vermehrte Bewegung in Hüft- oder Sprunggelenken) sowie die dynamische Kontrolle bei Bewegungsabläufen das Gleichgewicht. Nicht zu vergessen sind die kognitiven Fähigkeiten eines Individuums, die bei steigendem Schwierigkeitsgrad der Gleichgewichtsaufgabe zunehmend eine Rolle für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts spielen. Darüber hinaus können widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Gleichgewichtsverhaltens von IPS-Patienten durch unterschiedliche Studiendesigns sowie unterschiedliche Einschluss- und Ausschlusskriterien erklärt werden (unterschiedliche Schweregrade des IPS, unterschiedliches Alter der Probanden, verschiedene Parameter des Gleichgewichts). Dies wird in der folgenden Diskussion der hier vorgestellten Resultate berücksichtigt.

Da das IPS eine lange präklinische Phase hat [3] und bei klinischer Diagnose bereits 60-70% der dopaminergen striatalen Versorgung ausgefallen ist [60], bietet sich hier die Möglichkeit, die Krankheit eventuell früher als bisher zu diagnostizieren. Dafür müssen aber subklinische Störungen der Krankheit detektiert werden. Dies ist wichtig, da möglicherweise bald neuroprotektive

Medikamente zur Verfügung stehen, und diese vermutlich am besten wirken, wenn sie so früh wie möglich im Krankheitsverlauf eingesetzt werden.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde das statische Gleichgewicht von Kontrollen, Personen mit erhöhtem Risiko für das IPS und von IPS-Patienten untersucht. Als erster Schritt wurden die zur Verfügung stehenden Gleichgewichtsparameter (welche fünf Dimensionen des Gleichgewichts abbilden, d.h. Fläche, Geschwindigkeit, Beschleunigung, *Jerk* und SL zwischen Kontrollen und IPS-Patienten verglichen. Damit wurde untersucht, ob die Methode prinzipiell für die Fragestellung geeignet ist. Als zweiter Schritt wurden die Gleichgewichtsparameter der Risikokohorten mit jeweils einem Risikofaktor (DEP-Kohorte, HYP-Kohorte, REM-Kohorte) sowohl mit jenen der Kontrollen wie auch jenen der IPS-Patienten verglichen. Als abschließender Schritt wurden die Gleichgewichtsparameter von Personen mit mehr als einem Risikofaktor für das IPS (DEP- und HYP-Kohorte, DEP- und RBD-Kohorte, HYP- und RBD-Kohorte, DEP-, HYP-, RBD-Kohorte) mit jenen der Kontrollen und der IPS-Patienten verglichen. Dies macht darum Sinn, weil es zunehmend Evidenz gibt, dass eine höhere Anzahl von Risikofaktoren in einer Person deren Risiko für ein späteres IPS erhöht [61-64].

Innerhalb dieser Diskussion wird auf Unterschiede zwischen den verschiedenen Kohorten hinsichtlich der Gleichgewichtsparameter eingegangen, und die Ergebnisse mit Ergebnissen anderer Studien verglichen. In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Gleichgewichtsmessung im Bereich des CoM durchgeführt, während andere Studien (vor allem Posturographie-Studien) ihre Parameter oft durch die Bestimmung des CoP erhoben. Auch wenn diese beiden Messmethoden nur mit Einschränkungen vergleichbar sind, werden im Folgenden dennoch Vergleiche zwischen diesen Messmethoden gezogen, da es Hinweise gibt, dass ähnliche Funktionen (und Defizite) des statischen Gleichgewichts gemessen werden. In einem direkten Vergleich der beiden Methoden untersuchten Mancini und Kollegen [23] 13 IPS-Patienten, die erst kürzlich diagnostiziert wurden (durchschnittliches Alter 60.4 Jahre; durchschnittliche Krankheitsdauer 14.3 Monate), sowie 12 Kontrollen mit

offenen und geschlossenen Augen. Beide Messarten (Accelerometer (CoM) und Posturographie (CoP)) unterschieden gleichermaßen zwischen IPS-Patienten und Kontrollen: IPS-Patienten hatten bei geschlossenen Augen sowohl höhere CoP-Signale als auch höhere CoM-Signale. Interessanterweise gibt es Hinweise, dass die Messung im Bereich des CoM der Messung im Bereich des CoP sogar überlegen sein dürfte [44, 65].

Als eine generelle Beobachtung ist zu erwähnen, dass signifikante Unterschiede in den Gleichgewichtsparametern zwischen Kontrollen, Risikokohorten und IPS-Patienten nur bei der Untersuchung mit geschlossenen Augen, nicht jedoch bei jener mit offenen Augen detektiert werden konnten. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass das Gleichgewichtssystem in der hier bestehenden Kohortenkonstellation entweder nicht oder aber nur „unterschwellig“ in Mitleidenschaft gezogen ist (das macht auch Sinn bei der IPS-Kohorte: eine klinisch evidente Gleichgewichtsstörung war ein Ausschlusskriterium), und dieses Gleichgewichtssystem maximal stimuliert werden musste, um subtile („subklinische“) Unterschiede zwischen den Kohorten aufzuzeigen. Zu diesen erschwerten Gleichgewichtsbedingungen zählten auch der Stand auf einer Schaumstoffmatte sowie der Semitandem-Stand. Auch hier konnte diese Beobachtung gemacht werden: Je schwerer die Gleichgewichtsaufgabe, desto eher ließen sich signifikante Gruppenunterschiede detektieren. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ist, dass IPS-Patienten und möglicherweise auch Risikogruppen für das IPS sehr stark vom visuellen Input abhängig sind, da eine (ebenfalls subklinische) Störung der Propriozeption vorliegen könnte oder dürfte. Diese Art der Einschränkung wurde mittels quantitativer Methoden bei IPS-Patienten mehrfach nachgewiesen [66-68].

Bei allen Parametern, bei denen dies technisch Sinn machte, wurden die Parameter nach den Richtungen medio-lateral und antero-posterior getrennt dargestellt und berechnet. Dadurch können sich möglicherweise verschiedene Varianten von Gleichgewichtsstörungen bzw. Kompensationsstrategien darstellen lassen. So fanden MacKinnon und Kollegen [69] sowie Mitchell und

Kollegen [70], dass axiale Ausgleichsbewegungen bei Gleichgewichtsstörungen eher mit medio-lateralen Parametern und distale Ausgleichsbewegungen eher mit antero-posterioren Parametern detektiert werden können. Dabei ist vorstellbar, dass bei normalem Stand die medio-laterale Richtung (eher) durch die Hüfte (Abduktoren / Adduktoren) und die antero-posteriore Richtung (eher) von den Fußgelenken (Plantar- / Dorsiflexoren) kontrolliert wird. Dies scheint jedoch relevant von der Stellung der Beine abhängig zu sein: Nach Winter und Kollegen [71] wird im Tandem-Stand die antero-posteriore Richtung hauptsächlich durch die Hüfte und die medio-laterale Richtung hauptsächlich durch die Fußknöchel kontrolliert. Bei unserer Gleichgewichtsmessung standen 97% der Probanden im Semitandem-Stand. Nach aktuellem Kenntnisstand dürfte diese Arbeit die erste sein, die das Verhalten von richtungsspezifischen Parametern mit dieser Fußstellung untersucht hat. Interessanterweise fanden sich in dieser Studie keine relevanten Unterschiede zwischen den genannten Richtungen. Es liegt daher die Hypothese nahe, dass der Semitandem-Stand sowohl in der antero-posterioren als auch in der medio-lateralen Richtung ähnliche Anforderungen an das axiale und distale Gleichgewicht-Kompensationssystem stellt. Dies macht auch praktisch Sinn, da der Semitandem-Stand ein „Kompromiss“ zwischen Parallel- und Tandem-Stand ist.

Interessanterweise unterschieden sich die IPS-Patienten und Kontrollen nicht signifikant in der Gleichgewichtsdimension „Geschwindigkeit“. Diese Parameter beschreiben die (durchschnittliche) Geschwindigkeit im Rahmen der kontinuierlich erfolgenden Korrekturbewegungen. Die „Geschwindigkeit“ als Dimension scheint daher im Rahmen unserer Fragestellung keine guten Indikatoren / Parameter für Veränderungen im Gleichgewichtsverhalten zu liefern. Diese Wahrnehmung wird durch die widersprüchlichen Ergebnisse der bereits veröffentlichten Studien an IPS-Patienten versus Kontrollen unterstützt. Bei Testung des statischen Gleichgewichts wurden bei IPS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen sowohl höhere [23] als auch niedrigere Geschwindigkeiten [72] der Ausgleichsbewegungen dokumentiert. Mancini und Kollegen untersuchten dabei in der bereits vorgestellten Studie ([23], Seite 8, Seite 57 die Probanden im Parallel-Stand (Abstand der Innenknöchel 10 cm).

Im Gegensatz dazu untersuchten Horak und Kollegen [72] die Geschwindigkeiten der Ausgleichsbewegungen von sieben IPS-Patienten und sieben gesunden Kontrollen an Patienten mit spätem IPS (durchschnittliche Krankheitsdauer 17.6 Jahre) sowie mit klinisch dokumentierten Gleichgewichtsproblemen, und die Probanden standen im engen (4.5 cm Abstand) und weiten Parallel-Stand (26 cm Abstand) auf einer Platte. Aufgrund der deutlich verschiedenen Protokolle können die Ergebnisse der genannten Studien nur bedingt mit der hier vorliegenden Studie verglichen werden (z.B. waren unsere IPS-Patienten im Schnitt jünger; die durchschnittliche Krankheitsdauer war zwischen den beiden genannten Studien verschieden, und es wurden hier sowohl IPS-Patienten mit als auch ohne posturales Defizit eingeschlossen). Es kann aber geschlossen werden, dass der Parameter wenig Potential hat, als Biomarker zu fungieren, da Unterschiede zwischen den Gruppen, wenn überhaupt nachweisbar, sehr gering waren. Passend dazu zeigte auch der Vergleich der Risikogruppen mit der Kontroll- und der IPS-Kohorte keinen signifikanten Unterschied.

Die Parameter der Gleichgewichtsdimension „Fläche“ beschreiben jene Fläche (oder Vektor), die zur Korrektur von Gleichgewichtsbewegungen / -schwankungen benötigt wird. IPS-Patienten benötigten unter erschwerten Bedingungen (Semitandem-Stand, Schaumstoffmatte, Augen geschlossen) eine signifikant größere Fläche als Kontrollen. Dieses Ergebnis spiegelt sich in den Ergebnissen einer anderen Studie [73] wider. In dieser Studie wurde das Gleichgewichtsverhalten von sechs IPS-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 61 Jahren und einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 16 Jahren im Vergleich zu elf gesunden Kontrollen mittels CoP-Bestimmung untersucht. Die IPS-Patienten hatten größere Flächenwerte als die Kontrollen. Auch weitere Posturographie-Studien deuten darauf hin, dass Unterschiede im Gleichgewichtsverhalten zwischen IPS-Patienten und Kontrollen bestehen. Chastan und Kollegen [21] fanden, dass IPS-Patienten im frühen Krankheitsverlauf bei geschlossenen und offenen Augen eine größere Fläche im Vergleich zu gesunden Kontrollen zum Ausgleich der Körperbewegungen benötigten. Somit liegt nahe, dass die Parameter der Gleichgewichtsdimension

„Fläche“ ein gewisses Potential haben, möglicherweise bestehende Unterschiede des statischen Gleichgewichts zwischen Risikogruppen für das IPS und Kontrollen zu detektieren. Darüber hinaus scheint auch das Verhältnis von geschlossen zu offenen Augen für die Parameter der „Fläche“ aussagekräftig zu sein: In der hier vorliegenden Arbeit hatten IPS-Patienten für die meisten Parameter der „Fläche“ signifikant höhere Werte für das Verhältnis von geschlossen und offenen Augen im Vergleich zu Kontrollen, was eine größere Zunahme der Fläche bei geschlossenen Augen bedeutet. Das macht aufgrund der oben bereits diskutierten propriozeptiven Defizite beim IPS Sinn, da diese Patienten zum Halten des Gleichgewichts vermehrt auf visuellen Input angewiesen sind.

Die „Fläche“-assoziierten Gleichgewichtsparemeter der Risikokohorten mit einem Risikofaktor für das IPS (DEP-Kohorte, HYP-Kohorte, RBD-Kohorte) unterschieden sich nicht signifikant von den Kontrollen. Das bedeutet, dass die Präsenz eines einzelnen Risikofaktors für das IPS in einem Individuum die Parameter der Gleichgewichtsdimension „Fläche“ nicht beeinflusst. Es scheint dabei auch nicht von Bedeutung zu sein, um welchen Risikofaktor es sich handelt.

Die Kohorten mit zwei Risikofaktoren für das IPS hatten meist etwas höhere Werte für die Parameter der Fläche als die Kontrollen und die Kohorten mit einem Risikofaktor, unterschieden sich aber nicht signifikant von diesen genannten Kohorten. Auch hier waren keine relevanten Gruppenunterschiede zwischen diesen Gruppen mit zwei Risikofaktoren zu detektieren, was darauf hindeutet, dass die Art des Risikofaktors auch hier keine Rolle spielt.

Personen mit drei Risikofaktoren für das IPS hatten jedoch signifikant unterschiedliche (höhere) Werte im Vergleich zu den Kontrollen, und sie hatten IPS-ähnliche Werte. Interessanterweise waren die Werte auch signifikant höher im Vergleich zu den Kohorten mit einem oder zwei Risikofaktor(en). Eine mögliche Erklärung für diesen Befund ist, dass diese Kohorte aufgrund der

hohen Anzahl der Risikofaktoren auch tatsächlich das höchste Risiko hat, ein IPS zu entwickeln. Dies wäre im Einklang mit bisherigen Arbeiten [61-64].

Auffällig ist, dass sie (wenn auch nicht signifikant) *noch* höhere Werte als die IPS-Patienten hatten. Dies könnte zum einen daran liegen, dass sich die Risikokohorte den (subtil bestehenden) Gleichgewichtsveränderungen (z.B. einer gestörten Propriozeption) noch nicht bewusst ist und daher pathologische Gleichgewichtsauslenkungen zu spät ausgleicht, IPS-Patienten sich jedoch schon an die Veränderungen „gewöhnt“ haben und die bestehenden Gleichgewichtsdefizite durch regelmäßige Übung besser kompensieren [46]. Ein anderer Grund könnte sein, dass diese Risikokohorte eine „elastische“ Gleichgewichtskompensation und -reaktion hat, welche bei IPS-Patienten aufgrund der hinzutretenden Symptome Rigor und Bradykinese zunehmend eingeschränkt wird. Die Fläche, die zur Korrektur der Gleichgewichtsbewegungen benötigt wird, könnte dadurch geringer werden.

Die Gleichgewichtsparameter der „Beschleunigung“ beschreiben die (durchschnittliche) Beschleunigung im Rahmen der kontinuierlich erfolgten Korrekturbewegungen. IPS-Patienten – abgesehen von dem Parameter „MA RMS AP“ (unkorrigiertes $p=0.02$) – unterschieden sich nicht signifikant von den Kontrollen. Es fiel aber auf, dass die Parameter bei den IPS-Patienten durchgehend höher waren. Somit kann der Schluss gezogen werden, dass IPS-Patienten trotz Symptomen wie Steifigkeit und verlangsamte Motorik Gleichgewichtsbewegungen eher schneller beschleunigen oder abbremsen als Kontrollen. Dies ist aber nur geringfügig unterschiedlich zwischen den Kohorten, und die Beschleunigungsparameter – wie in dieser Studie erhoben – scheinen sich daher für die Unterscheidung der Gruppen nicht gut zu eignen.

Passend zu dem oben beschriebenen Befunden fanden sich auch keine signifikanten Unterschiede zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor und Kontrollen sowie den Kohorten mit einem Risikofaktor und den IPS-Patienten. Somit scheint auch ein Risikofaktor für das IPS, unabhängig davon, um

welchen es sich handelt, die Parameter der Gleichgewichtsdimension „Beschleunigung“ nicht relevant zu beeinflussen.

Das Gleiche trifft auf die Kohorten mit zwei Risikofaktoren zu: Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kohorten mit zwei Risikofaktoren und Kontrollen sowie den Kohorten mit zwei Risikofaktoren und den IPS-Patienten. Auch zwei Risikofaktoren, unabhängig davon, um welche es sich handelt, scheinen die Parameter der Gleichgewichtsdimension „Beschleunigung“ nicht relevant zu beeinflussen.

Die Kohorte mit drei Risikofaktoren hatte signifikant höhere Werte im Vergleich zu den Kontrollen. Sie hatte meist auch signifikant höhere Werte als die Kohorten mit einem oder zwei Risikofaktor(en), welche allerdings die Bonferroni-Korrektur nicht überlebten. Somit ergeben sich, zumindest auf einer explorativen Ebene, doch Hinweise für größere Beschleunigungen in dieser Kohorte. Auffallend waren auch die zu den IPS-Patienten ähnlichen, bzw. noch etwas höheren Werte. Eine mögliche Erklärung dafür könnte, wie schon weiter oben diskutiert, sein dass die IPS-Patienten bereits geübter im Umgang mit dem pathologisch veränderten Gleichgewichtsverhalten sind und daher die Beschleunigung im Rahmen der kontinuierlich erfolgten Korrekturbewegungen sinnvoll und im richtigen Umfang einsetzen können. Möglicherweise muss die Kohorte mit drei Risikofaktoren (noch) sehr viel beschleunigen und abbremsen, um das Gleichgewicht zu halten, da sie das richtige Ausmaß für die Beschleunigung der Korrekturbewegungen noch nicht herausgefunden hat. Deutlich wurde dies im Vergleich von offenen zu geschlossenen Augen: Die Kohorte mit drei Risikofaktoren hatte für das Verhältnis von geschlossenen zu offenen Augen signifikant oder beinahe signifikant höhere Werte im Vergleich zu anderen Kohorten. Der visuelle Input scheint daher einen großen Einfluss auf die Beschleunigung in der Kohorte mit drei Risikofaktoren zu haben: Ist keine visuelle Information vorhanden, so ist die Beschleunigungsstrategie dieser Kohorte noch mehr in Richtung „untrainiertes Gleichgewichtsverhalten“ verändert. Die Kohorte mit drei Risikofaktoren versuchte möglicherweise durch

eine Zunahme der Beschleunigung der Ausgleichsbewegungen die aufkommende Instabilität zu kompensieren.

Dieser Erklärungsansatz wird indirekt durch eine Studie [45] gestützt, in der die posturale Stabilität bei normalen Studenten, Sportstudenten und Sportstudenten mit Schwerpunkt Gymnastik mit demselben Sensor-Fabrikat wie in dieser Studie verwendet, gemessen wurde. Sportstudenten mit Schwerpunkt Gymnastik hatten eine geringere Beschleunigung als die Sportstudenten ohne Schwerpunkt Gymnastik und die Sportstudenten ohne Schwerpunkt Gymnastik hatten wiederum eine geringere Beschleunigung als die normalen Studenten. Das bedeutet, dass die best-trainierte Gruppe zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichts weniger beschleunigen und abbremsen musste als die weniger trainierten Gruppen.

Jerk beschreibt als Ableitung der Beschleunigung den glatten Ablauf (*smoothness*) der Gleichgewichtsschwankungen und gibt die Summe der posturalen Korrekturen bei Bewegungen [23] bzw. die Änderungen der Beschleunigung [67] wider. *Jerk* beschreibt auch die Ruckartigkeit der Gleichgewichtsbewegungen. IPS-Patienten unterschieden sich in dieser Studie nicht signifikant von den Kontrollen hinsichtlich dieser Gleichgewichtsdimension. Dies war überraschend, da in der bereits erwähnten Accelerometer-basierten Gleichgewichtsmessung von Mancini und Kollegen [23] beschrieben wurde, dass IPS-Patienten bei geöffneten Augen höhere *Jerk* Werte als gesunde Kontrollen hatten. Der Unterschied in den Ergebnissen der beiden Studien ist am ehesten auf unterschiedliche Studienprotokolle zurückzuführen: Die IPS-Patienten bei Mancini und Kollegen standen im Parallel-Stand, bei unserer im Semitandem-Stand. Es sind sicherlich weitere Studien (mit verschiedenen Standoptionen) notwendig, um die Zusammenhänge von *Jerks* und Krankheitsphase beim IPS besser zu verstehen.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor und Kontrollen sowie den Kohorten mit einem Risikofaktor und den

IPS-Patienten. Ein Risikofaktor für das IPS, unabhängig davon, um welchen es sich handelt, scheint die Parameter der Gleichgewichtsdimension „Jerk“ somit nicht relevant zu beeinflussen. Ebenso fanden sich für das Verhältnis von offenen zu geschlossenen Augen meist keine signifikanten Unterschiede zwischen Kohorten mit einem Risikofaktor, Kontrollen und IPS-Patienten.

Das Gleiche traf auf die Kohorten mit zwei Risikofaktoren zu: Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kohorten mit zwei Risikofaktoren und Kontrollen sowie den Kohorten mit zwei Risikofaktoren und den IPS-Patienten. Auch zwei Risikofaktoren, unabhängig davon, um welche es sich handelt, scheinen die Parameter der Gleichgewichtsdimension „Jerk“ nicht relevant zu beeinflussen.

Anders verhielt es sich bei der Kohorte mit drei Risikofaktoren. Diese hatte wie bereits bei den Parametern der Dimensionen „Fläche“ und „Beschleunigung“ höhere Werte als die Kontrollen und als die Kohorten mit einem oder zwei Risikofaktor(en). Sie hatte sogar höhere Werte als die IPS-Patienten. Die Kohorte mit drei Risikofaktoren hatte also die höchste Anzahl an / die stärksten Korrekturbewegungen. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass diese Kohorte die pathologischen Veränderungen des Gleichgewichts noch nicht wahrgenommen hat und ungeübt ist, so dass die öfters ruckartig korrigiert werden muss. IPS-Patienten müssen aufgrund der posturalen Instabilität ebenfalls häufig Bewegungen korrigieren, allerdings weniger als die Kohorte mit drei Risikofaktoren. Das könnte daran liegen, dass sie zum einen bereits „Trainingsfortschritte“ gemacht haben und daher ihre Bewegungen besser kontrollieren können (siehe oben). Zum anderen könnte es sein, dass es den IPS-Patienten aufgrund des Rigors und der damit verbundenen Steifigkeit und Bradykinese gar nicht möglich ist, viele Bewegungsänderungen durchzuführen.

Für den Gleichgewichtsparameter „SL“ hatten IPS-Patienten bei geschlossenen Augen einen signifikant niedrigeren Wert als die Kontrollen. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer erst kürzlich veröffentlichten Posturographie-Studie gezeigt ([74]; die Autoren diskutieren diesen Unterschied allerdings nicht). Ziel

dieser genannten Studie war, herauszufinden, ob 14 IPS-Patienten (durchschnittliches Alter 68.1 Jahre, durchschnittliche Krankheitsdauer 5.6 Jahre) und 16 gesunde Kontrollen im gleichen Alter Unterschiede im Gleichgewichtsverhalten bei experimentell induzierter Zunahme der Angst zeigten. Zu diesem Zweck standen die IPS-Patienten und Kontrollen unter drei verschiedenen Bedingungen (Stand auf dem Boden, Stand auf 80 cm Höhe, Stand auf 160 cm Höhe) auf einer Platte, welche die auf sie ausgeübten Kräfte (CoP) maß. IPS-Patienten hatten dabei für alle drei Bedingungen immer eine niedrigere SL im Vergleich zu Kontrollen.

Die Funktion bzw. Bedeutung der SL ist noch unzureichend geklärt und in den meisten Studien, die diese Dimension anführen, werden keine pathophysiologischen Aspekte untersucht oder diskutiert. Es ergeben sich aber Hinweise, dass eine höhere SL „besser“ ist als eine niedrigere: In der bereits erwähnten Arbeit von Lamothe und Kollegen [45] fand sich ein Zusammenhang von Training und SL: Die SL nahm in folgender Reihenfolge der Kohorten ab: Sportstudenten mit Schwerpunkt Gymnastik > Sportstudenten ohne Schwerpunkt Gymnastik > normale Bachelorstudenten. Was immer die funktionelle Bedeutung der SL ist, sie scheint ein guter Parameter zu sein, um Unterschiede in der posturalen Stabilität zwischen Menschen mit unterschiedlichem Gleichgewichtsverhalten zu detektieren. Auch das Verhältnis der SL von geschlossenen zu offenen Augen scheint hierfür relativ gut geeignet zu sein: Es fiel zum einen auf, dass die Kohorte mit drei Risikofaktoren im Gegensatz zu allen anderen Kohorten eine Abnahme der SL von geschlossenen zu offenen Augen zeigte. Man könnte daher annehmen, dass der visuelle Input bei der Kohorte mit drei Risikofaktoren auf bis dato nicht geklärte Weise eingeschränkt ist und somit sogar ein Störfaktor darstellt. Das Auftreten von visuellen Störungen durch die Schädigung des dopaminergen Systems (große Teile der Retina sind dopaminerg versorgt) ist bei IPS-Patienten gut bekannt [75]. Dies führt im Detail zu Störungen der Seh- und Kontrastschärfe, Störungen der Wahrnehmung von Bewegungen, Störungen des Farbsehen, und kann sogar visuelle Halluzinationen verursachen. Warum IPS-Patienten hinsichtlich der SL vom Visus so stark profitieren (die IPS-

Kohorte hatte den größten Unterschied der SL zwischen offenen und geschlossenen Augen) und die Kohorte mit drei Risikofaktoren eben hinsichtlich dieses Markers sogar „gestört“ sind, ist durch die hier vorliegenden Daten nicht zu klären. Man könnte ähnlich wie weiter oben schon angedeutet, hypothetisieren, dass die visuellen Störungen der Risikoperson nicht bewusst sind, diese Störungen relativ neu sind und das Gehirn daher noch keine Kompensationsmechanismen entwickelt hat. Dies müsste in nachfolgenden Studien getestet werden. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass die SL ein interessanter Parameter hinsichtlich der hier gestellten Hypothesen sein dürfte, da er gut die visuelle Abhängigkeit für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts (mit) zu berücksichtigen scheint.

Drei Risikofaktoren für das IPS (nicht jedoch einer oder zwei) führen zu einer Erniedrigung der SL in Richtung IPS. Es wird wieder ersichtlich, dass die Kohorte mit dem möglicherweise höchsten Risiko für ein IPS ein ähnliches Gleichgewichtsmuster für die SL zeigt, wie die IPS-Patienten und sich deutlich von den gesunden Kohorten unterscheidet.

Im Überblick der gesamten bisher dargestellten und diskutierten Resultate lässt sich festmachen, dass sich in allen Gleichgewichtsdimensionen (Fläche, Geschwindigkeit, Beschleunigung, *Jerk*, SL) die drei unterschiedlichen Kohorten mit zwei Risikofaktoren (DEP-und HYP-Kohorte, DEP-und RBD-Kohorte, HYP-und RBD-Kohorte) nicht signifikant voneinander unterscheiden. Es scheint daher für diese Untersuchung nicht von Bedeutung zu sein, **welche** Risikofaktoren die Probanden für das IPS haben. Vielmehr scheint die **Anzahl** der Risikofaktoren relevant zu sein. In unserer Studie zeigte sich auch, dass ein Risikofaktor noch nicht zu Veränderungen führt und es hierbei auch keine Rolle spielt, um welchen der drei Risikofaktoren es sich handelt. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich erst bei drei Risikofaktoren für das IPS, welche eine Person in sich vereinigt. Es ist daher naheliegend, dass diese Kohorte auch das höchste Risiko für ein IPS haben könnte. Da die TREND-Studie eine prospektive Studie ist, in der die Probanden über zwanzig Jahre alle zwei Jahre

untersucht werden, kann diese Hypothese in den Folgeuntersuchungen geprüft werden.

Der große Vorteil dieser Studie ist die sehr große Probandenzahl. Es gibt keine vergleichbaren Studien weltweit, die auch nur annähernd so große Probandenzahlen aufweisen können. Somit ist es hier möglich, ausgesprochen repräsentative Aussagen zu tätigen. Da es sich um eine prospektive Studie handelt, können die hier aufgestellten Hypothesen im Längsschnitt bestätigt oder verworfen werden. Ein weitere Vorteil, der möglicherweise im Verlauf der Studie noch von großer Bedeutung sein wird, ist, dass von den Probanden innerhalb der Studie sehr viele verschiedene Daten erhoben werden (neurologische Untersuchung, Ultraschall, Riechtest, neuropsychologische Testung, Blutentnahme etc.), so dass im Verlauf der Studie genau geschaut werden kann, ob sich die Ergebnisse der Gleichgewichtsmessung mit den Ergebnissen anderen Testungen in Einklang bringen sowie erklären lassen, woraus neue Erkenntnisse gewonnen werden können. Auch der Einsatz des Testsystems zeigt viele Vorteile, insbesondere hinsichtlich Quantifizierbarkeit, Objektivität, Validität und Reliabilität der Daten. Bereits in anderen Studien [42, 45] wurde gezeigt, dass derartige Sensoren gute und nützliche diagnostische Hilfsmittel darstellen, um Unterschiede im Gleichgewichtsverhalten exakt aufzuzeigen. Das Gerät hat darüber hinaus den Vorteil eines portablen Systems, das sowohl im klinischen Alltag, im ambulanten Rahmen als auch Zuhause eingesetzt werden kann. Es ist damit auch möglich, über längere Zeiträume (z.B. eine Woche) zu messen.

Da das Gleichgewicht durch viele verschiedene Faktoren beeinflusst wird – Beispiele sind Alkohol, periphere Neuropathie, Medikamente, vestibuläre oder orthopädische Erkrankungen – ist eine Beeinflussung unserer Ergebnisse durch Kofaktoren nicht auszuschließen. Wir haben diese durch verschiedene Methoden versucht zu minimieren: die Ausschlusskriterien wurden konsequent angewandt, und Faktoren, die nicht sicher auszuschließen waren (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und MMSE), wurden in die statistischen Berechnungen als Kofaktoren aufgenommen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es wahrscheinlich ist, dass sich die statische Gleichgewichtstestung mit einem Accelerometer-basierten ambulanten Gerät – wie hier vorgestellt – zur Unterscheidung von gesunden Probanden, Risikogruppen für das IPS und IPS-Patienten eignet. Für relevante Gleichgewichtsparameter wurden signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten gefunden. Insbesondere die Identifikation der Kohorte mit drei Risikofaktoren für das IPS als jene Gruppe, die ein stark unterschiedliches Gleichgewichtsverhalten zu Kontrollen und ein sehr ähnliches zu IPS-Patienten zeigt, scheint relevant und macht neugierig, ob es sich bei diesen Personen auch um jene handelt, die schlussendlich am IPS erkranken. Möglicherweise können somit bereits zukünftige IPS-Patienten in der präklinischen Phase erkannt und frühzeitig therapeutischen Optionen zugeführt werden. Mit Hilfe der longitudinalen TREND-Studie ist es in Zukunft eventuell möglich, besser den Krankheitsverlauf und das Fortschreiten der Gleichgewichtsveränderungen zu verstehen. Auch sind unabhängige Studien nötig, um diese Ergebnisse zu bestätigen und die Reliabilität und Sensitivität zu bestimmen.

5 Zusammenfassung

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) ist eine häufige, chronisch progrediente Erkrankung, deren Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt [2]. In einer immer älter werdenden Gesellschaft kommt dieser Erkrankung somit zunehmend Bedeutung zu. Das IPS ist durch einen jahrelangen degenerativen Prozess bestimmt, welcher der klinischen Diagnose vorausgeht. Individuen in dieser präklinischen Phase zu identifizieren ist von großer gesundheitspolitischer und medizinischer Relevanz, da möglicherweise bald neuroprotektive Medikamente zu Verfügung stehen könnten, und diese am besten wirken, wenn sie möglichst früh im Krankheitsverlauf eingesetzt werden. Dafür ist es wichtig, subklinische Störungen der Krankheit zu detektieren.

Posturale Instabilität ist ein Marker für das Fortschreiten des IPS und wird im Allgemeinen als ein Kardinal-Symptom betrachtet, welches erst im späteren Krankheitsverlauf klinisch evident wird. Wenn man bedenkt, dass zum Diagnosezeitpunkt bereits etwa 60% der Nervenzellen zugrunde gegangen sind [4], stellt sich die Frage, ob posturale Instabilität nicht schon früher im Krankheitsverlauf und möglicherweise vor der Diagnosestellung auftritt.

Zu diesem Zweck wurde in dieser Arbeit das statische Gleichgewicht von 485 Personen, die ein erhöhtes Risiko aufweisen (DEP-Kohorte, HYP-Kohorte, RBD-Kohorte, DEP+HYP-Kohorte, DEP+RBD-Kohorte, HYP+RBD-Kohorte, DEP+HYP+RBD-Kohorte) am IPS zu erkranken [5, 7, 10], mittels eines tragbaren Sensors im Vergleich mit 212 gesunden Kontrollen und 39 IPS-Patienten untersucht. Der Sensor war auf dem Rücken des Probanden auf Höhe des fünften Lendenwirbelkörpers befestigt und maß Beschleunigungen in der antero-posterioren Richtung und medio-lateralen Richtung. Die Probanden standen jeweils 30 Sekunden lang mit geschlossenen und mit offenen Augen auf einer Schaumstoffunterlage (97% im Semitandem-Stand). Es wurden quantitative Gleichgewichtsparameter von fünf Dimensionen (Fläche, Geschwindigkeit, Beschleunigung, *Jerk* und SL) gemessen.

Signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten fanden sich nur bei der Gleichgewichtsmessung mit geschlossenen Augen, da möglicherweise das Gleichgewichtssystem der Kohorten nur unterschwellig beeinträchtigt ist, und es maximal stimuliert werden musste (Augen geschlossen, Semitandem-Stand auf Schaumstoffunterlage), um subklinische Unterschiede festzustellen. Auch sind IPS-Patienten und möglicherweise auch Risikogruppen für das IPS stark vom visuellen Input abhängig [66-68] .

Für die meisten Parameter der Gleichgewichtsdimensionen „Fläche“, „Beschleunigung“ und „Jerk“ hatten IPS-Patienten signifikant höhere Werte als Kontrollen. Kohorten mit einem oder zwei Risikofaktoren hatten ähnlich niedrige Werte wie Kontrollen. Die Kohorte mit drei Risikofaktoren hatte Parkinson-ähnliche hohe Werte. Möglicherweise hat diese Kohorte aufgrund der Vielzahl der Risikofaktoren das höchste Risiko, am IPS zu erkranken [61-64]. Interessanterweise waren die Werte noch höher als jene der IPS-Patienten. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass sich diese Risikokohorte - im Gegensatz zu den IPS-Patienten - den subklinischen Gleichgewichtsveränderungen noch nicht bewusst ist und diese daher zu spät ausgleicht. Zudem hat die Kohorte mit drei Risikofaktoren möglicherweise ein „elastisches“ Gleichgewichtssystem“ und ist noch sehr beweglich, während IPS-Patienten durch Rigor und Bradykinese nur mehr verlangsamt korrigieren können. Für den Parameter „SL“ hatten IPS-Patienten signifikant niedrigere („schlechtere“) Werte als Kontrollen. Kohorten mit einem oder zwei Risikofaktor(en) hatten ähnliche hohe Werte wie Kontrollen. Die Kohorte mit drei Risikofaktoren hatte Parkinson-ähnliche Werte. Es wird wieder ersichtlich, dass die Kohorte mit dem möglicherweise höchsten Risiko für ein IPS ein ähnliches Gleichgewichtsmuster für die SL zeigt, wie die IPS-Patienten und sich deutlich von den gesunden Kohorten unterscheidet.

Eine wichtige Erkenntnis der Studie ist, dass es bei dieser Untersuchung nicht von Bedeutung zu sein scheint, welcher Risikofaktor für das IPS bei den Risikokohorten vorliegt, sondern vielmehr scheint die Anzahl der Risikofaktoren eine große Rolle zu spielen.

Schlussendlich ist festzustellen, dass davon ausgegangen werden kann, dass eine Beschleunigungssensor-basierte statische Gleichgewichtsmessung zwischen den Risikokohorten für das IPS, gesunden Kontrollen und IPS-Patienten unterscheiden kann. Möglicherweise lassen sich so bereits IPS-Patienten in der präklinischen Phase detektieren, so dass frühzeitig therapeutisch in den Krankheitsverlauf eingegriffen werden kann.

Weitere Studien sind nötig, um diese Ergebnisse zu überprüfen sowie um genauere Erkenntnisse hinsichtlich des klinischen Korrelats der veränderten Gleichgewichtsparameter zu gewinnen.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Gleichgewichtsuntersuchung von Probanden mit keinem und einem Risikofaktor und von IPS Patienten.....	20
Tabelle 2: Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Gleichgewichtsuntersuchung von Probanden mit keinem, einem, zwei oder drei Risikofaktor(en) und von IPS-Patienten	22
Tabelle 3: Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Gleichgewichtsmessung von Probanden mit zwei Risikofaktoren.....	24
Tabelle 4: Relevante in dieser Arbeit berücksichtigte Gleichgewichtsdimensionen	28
Tabelle 5: Gleichgewichtsparameter der Fläche von Probanden mit einem Risikofaktor, im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten	32
Tabelle 6: Gleichgewichtsparameter der Geschwindigkeit von Probanden mit einem Risikofaktor im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten ...	34
Tabelle 7: Gleichgewichtsparameter der Beschleunigung von Probanden mit einem Risikofaktor im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten ...	35
Tabelle 8: Gleichgewichtsparameter des <i>Jerks</i> von Probanden mit einem Risikofaktor im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten.....	37
Tabelle 9: Gleichgewichtsparameter der SL von Probanden mit einem Risikofaktor im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten.....	38
Tabelle 10: Gleichgewichtsparameter der Fläche von Probanden mit mehreren Risikofaktoren im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten.....	40

Tabelle 11: Gleichgewichtsfaktoren der Geschwindigkeit von Gruppen mit mehreren Risikofaktoren im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten.....	42
Tabelle 12: Gleichgewichtsparemeter der Beschleunigung von Probanden mit mehreren Risikofaktoren im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten.....	44
Tabelle 13: Gleichgewichtsparemeter des <i>Jerks</i> von Probanden mit mehreren Risikofaktoren im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten.....	46
Tabelle 14: Gleichgewichtsfaktoren der SL von Probanden mit mehreren Risikofaktoren im Vergleich zu jenen von Kontrollen und IPS-Patienten.....	48
Tabelle 15: Gleichgewichtsparemeter der Fläche von Probanden mit zwei Risikofaktoren.....	50
Tabelle 16: Gleichgewichtsparemeter der Geschwindigkeit von Probanden mit zwei Risikofaktoren	51
Tabelle 17: Gleichgewichtsparemeter der Beschleunigung von Probanden mit zwei Risikofaktoren	52
Tabelle 18: Gleichgewichtsparemeter des <i>Jerks</i> von Probanden mit zwei Risikofaktoren.....	54
Tabelle 19: Gleichgewichtsparemeter der SL von Probanden mit zwei Risikofaktoren.....	55

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Probanden und Kohorteneinteilung	19
Abbildung 2: Beispiel einer graphischen Auswertung eines Datensatzes	27
Abbildung 3: Beschreibung der Gleichgewichtsdimensionen „Fläche“, „Geschwindigkeit“, „Beschleunigung“ und „Jerk“	29

8 Literaturverzeichnis

1. de Rijk, M.C., et al., Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997. 62(1): p. 10-5.
2. de Lau, L.M., et al., Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology*, 2004. 63(7): p. 1240-4.
3. Postuma, R.B. and J. Montplaisir, Predicting Parkinson's disease - why, when, and how? *Parkinsonism & related disorders*, 2009. 15 Suppl 3: p. S105-9.
4. Agid, Y., Parkinson's disease: pathophysiology. *Lancet*, 1991. 337(8753): p. 1321-4.
5. Leentjens, A.F., et al., Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2003. 18(4): p. 414-8.
6. Berendse, H.W. and M.M. Ponsen, Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory trac(t). *Journal of neural transmission. Supplementum*, 2006(70): p. 321-5.
7. Postuma, R.B., et al., Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 2009. 72(15): p. 1296-300.
8. Stern, M.B. and A. Siderowf, Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2010. 25 Suppl 1: p. S89-93.
9. Berg, D., et al., Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Archives of neurology*, 2011. 68(7): p. 932-7.
10. Ross, G.W., et al., Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 2008. 63(2): p. 167-73.
11. Berardelli, A., et al., Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 2001. 124(Pt 11): p. 2131-46.
12. Goetz, C.G., et al., Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and

clinimetric testing plan. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2007. 22(1): p. 41-7.

13. Hong, M., J.S. Perlmutter, and G.M. Earhart, Enhancement of rigidity in Parkinson's disease with activation. *Mov Disord*, 2007. 22(8): p. 1164-8.

14. Jankovic, J., et al., Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology*, 1991. 41(7): p. 1088-91.

15. Deuschl, G., P. Bain, and M. Brin, Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord*, 1998. 13 Suppl 3: p. 2-23.

16. Sethi, K.D., Clinical aspects of Parkinson disease. *Curr Opin Neurol*, 2002. 15(4): p. 457-60.

17. Horak, F.B., Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? *Age Ageing*, 2006. 35 Suppl 2: p. ii7-ii11.

18. Woollacott, M. and A. Shumway-Cook, Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. *Gait Posture*, 2002. 16(1): p. 1-14.

19. Louis, E.D., et al., Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease. *Archives of neurology*, 1999. 56(3): p. 334-7.

20. Hoehn, M.M. and M.D. Yahr, Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 1967. 17(5): p. 427-42.

21. Chastan, N., et al., Discordance between measured postural instability and absence of clinical symptoms in Parkinson's disease patients in the early stages of the disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2008. 23(3): p. 366-72.

22. Beuter, A., et al., Postural sway and effect of levodopa in early Parkinson's disease. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 2008. 35(1): p. 65-8.

23. Mancini, M., et al., Trunk accelerometry reveals postural instability in untreated Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 2011.

24. Jacobs, J.V., et al., Multiple balance tests improve the assessment of postural stability in subjects with Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2006. 77(3): p. 322-6.

25. Visser, M., et al., Clinical tests for the evaluation of postural instability in patients with parkinson's disease. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2003. 84(11): p. 1669-74.
26. Munhoz, R.P., et al., Evaluation of the pull test technique in assessing postural instability in Parkinson's disease. Neurology, 2004. 62(1): p. 125-7.
27. Bloem, B.R., et al., Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. Journal of neurology, 2001. 248(11): p. 950-8.
28. Duncan, P.W., et al., Functional reach: a new clinical measure of balance. Journal of gerontology, 1990. 45(6): p. M192-7.
29. Tinetti, M.E., Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. Journal of the American Geriatrics Society, 1986. 34(2): p. 119-26.
30. Berg, K.O., et al., Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. Canadian journal of public health. Revue canadienne de sante publique, 1992. 83 Suppl 2: p. S7-11.
31. Berg, K. and K.E. Norman, Functional assessment of balance and gait. Clinics in geriatric medicine, 1996. 12(4): p. 705-23.
32. Horak, F.B., D.M. Wrisley, and J. Frank, The Balance Evaluation Systems Test (BESTest) to differentiate balance deficits. Physical therapy, 2009. 89(5): p. 484-98.
33. Franchignoni, F., et al., Using psychometric techniques to improve the Balance Evaluation Systems Test: the mini-BESTest. Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine, 2010. 42(4): p. 323-31.
34. Powell, L.E. and A.M. Myers, The Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences, 1995. 50A(1): p. M28-34.
35. Lohnes, C.A. and G.M. Earhart, External validation of abbreviated versions of the activities-specific balance confidence scale in Parkinson's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 2010. 25(4): p. 485-9.
36. Rocchi, L., et al., Identification of distinct characteristics of postural sway in Parkinson's disease: a feature selection procedure based on principal component analysis. Neurosci Lett, 2006. 394(2): p. 140-5.

37. Frenklach, A., et al., Excessive postural sway and the risk of falls at different stages of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2009. 24(3): p. 377-85.
38. Ebersbach, G. and M. Gunkel, Posturography reflects clinical imbalance in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2011. 26(2): p. 241-6.
39. Waterston, J.A., et al., Influence of sensory manipulation on postural control in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 1993. 56(12): p. 1276-81.
40. Schieppati, M. and A. Nardone, Free and supported stance in Parkinson's disease. The effect of posture and 'postural set' on leg muscle responses to perturbation, and its relation to the severity of the disease. *Brain*, 1991. 114 (Pt 3): p. 1227-44.
41. Horak, F.B., J.G. Nutt, and L.M. Nashner, Postural inflexibility in parkinsonian subjects. *J Neurol Sci*, 1992. 111(1): p. 46-58.
42. Moe-Nilssen, R. and J.L. Helbostad, Trunk accelerometry as a measure of balance control during quiet standing. *Gait & posture*, 2002. 16(1): p. 60-8.
43. Mancini, M., et al., Anticipatory postural adjustments prior to step initiation are hypometric in untreated Parkinson's disease: an accelerometer-based approach. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 2009. 16(9): p. 1028-34.
44. Moe-Nilssen, R., Test-retest reliability of trunk accelerometry during standing and walking. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 1998. 79(11): p. 1377-85.
45. Lamoth, C.J., R.C. van Lummel, and P.J. Beek, Athletic skill level is reflected in body sway: a test case for accelometry in combination with stochastic dynamics. *Gait Posture*, 2009. 29(4): p. 546-51.
46. Maetzler, W., et al., Impaired Trunk Stability in Individuals at High Risk for Parkinson's Disease. *PloS One*, accepted.
47. Stiasny-Kolster, K., et al., The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov Disord*, 2007. 22(16): p. 2386-93.
48. Hummel, T., et al., 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*, 1997. 22(1): p. 39-52.

49. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 1975. 12(3): p. 189-98.
50. Kamata, N., et al., Overestimation of stability limits leads to a high frequency of falls in patients with Parkinson's disease. *Clin Rehabil*, 2007. 21(4): p. 357-61.
51. De Nunzio, A.M., A. Nardone, and M. Schieppati, The control of equilibrium in Parkinson's disease patients: delayed adaptation of balancing strategy to shifts in sensory set during a dynamic task. *Brain Res Bull*, 2007. 74(4): p. 258-70.
52. Hughes, A.J., et al., Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992. 55(3): p. 181-4.
53. Schupbach, W.M., et al., Segmental progression of early untreated Parkinson's disease: a novel approach to clinical rating. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2010. 81(1): p. 20-5.
54. Haaxma, C.A., et al., Comparison of a timed motor test battery to the Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2008. 23(12): p. 1707-17.
55. Skodda, S., H. Rinsche, and U. Schlegel, Progression of dysprosody in Parkinson's disease over time-A longitudinal study. *Mov Disord*, 2008.
56. Johnson, J.K., et al., Isolated executive impairment and associated frontal neuropathology. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2004. 17(4): p. 360-7.
57. Friedrich, C., et al., Baroreflex sensitivity and power spectral analysis during autonomic testing in different extrapyramidal syndromes. *Mov Disord*, 2010. 25(3): p. 315-24.
58. Diederich, N.J., et al., Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2002. 59(8): p. 1249-52.
59. Maetzler, W., et al., Reduced but not oxidized cerebrospinal fluid glutathione levels are lowered in Lewy body diseases. *Mov Disord*, 2011. 26(1): p. 176-81.
60. Fearnley, J.M. and A.J. Lees, Striatonigral degeneration. A clinicopathological study. *Brain*, 1990. 113 (Pt 6): p. 1823-42.

61. Berg, D., et al., Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2010. 25(10): p. 1464-9.
62. Liepelt, I., et al., Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population. *Neurobiology of aging*, 2011. 32(9): p. 1599-606.
63. Ross, G.W., et al., Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism & related disorders*, 2012. 18 Suppl 1: p. S199-202.
64. Siderowf, A., et al., Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2012.
65. Moe-Nilssen, R., A new method for evaluating motor control in gait under real-life environmental conditions. Part 2: Gait analysis. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 1998. 13(4-5): p. 328-335.
66. Jacobs, J.V. and F.B. Horak, Abnormal proprioceptive-motor integration contributes to hypometric postural responses of subjects with Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2006. 141(2): p. 999-1009.
67. Tagliabue, M., G. Ferrigno, and F. Horak, Effects of Parkinson's disease on proprioceptive control of posture and reaching while standing. *Neuroscience*, 2009. 158(4): p. 1206-14.
68. Konczak, J., et al., Proprioception and motor control in Parkinson's disease. *Journal of motor behavior*, 2009. 41(6): p. 543-52.
69. MacKinnon, C.D. and D.A. Winter, Control of whole body balance in the frontal plane during human walking. *Journal of biomechanics*, 1993. 26(6): p. 633-44.
70. Mitchell, S.L., et al., Open-loop and closed-loop postural control mechanisms in Parkinson's disease: increased mediolateral activity during quiet standing. *Neuroscience letters*, 1995. 197(2): p. 133-6.
71. Winter, D.A., et al., Unified theory regarding A/P and M/L balance in quiet stance. *Journal of neurophysiology*, 1996. 75(6): p. 2334-43.
72. Horak, F.B., D. Dimitrova, and J.G. Nutt, Direction-specific postural instability in subjects with Parkinson's disease. *Experimental neurology*, 2005. 193(2): p. 504-21.

73. Rocchi, L., L. Chiari, and F.B. Horak, Effects of deep brain stimulation and levodopa on postural sway in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002. 73(3): p. 267-74.
74. Pasma, E.P., et al., Balance problems with Parkinson's disease: are they anxiety-dependent? *Neuroscience*, 2011. 177: p. 283-91.
75. Archibald, N.K., et al., The retina in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 2009. 132(Pt 5): p. 1128-45.

9 Danksagung

Zum Gelingen dieser Dissertation hat eine Vielzahl von Menschen beigetragen, denen ich zu großem Dank verpflichtet bin. Nicht alle können hier namentlich erwähnt werden.

In erster Linie möchte ich mich bei meinem Betreuer und Doktorvater PD Dr. Walter Maetzler für die freundliche, engagierte, effektive und geduldige Betreuung bedanken. Er stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite und war immer bereit, bei aufkommenden Fragen oder Problemen schnell eine Lösung zu finden.

Des Weiteren danke ich Frau Prof. Dr. Daniela Berg, die mir stets Ihre Unterstützung anbot und bemüht war, mir in allen Belangen dieser Arbeit weiterzuhelfen.

Ebenso danke ich Dr. Stefanie Lerche und Corina Maetzler, die mir mit ihren EDV-Kenntnissen mit Rat und Tat zur Seite standen sowie Markus Hobert, der immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatte.

Darüber hinaus möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe von Prof. Berg für die tatkräftige Unterstützung bedanken, die für das Gelingen dieser Arbeit notwendig war.

Besonders danke ich meinen Eltern Gabriele Knoll-Meyer, Heiko Meyer und meiner Schwester Janka Meyer sowie Karin Gass und Romain Levy, die mich nicht nur bei dieser Arbeit, sondern in allen Bereichen meines Lebens unterstützt haben.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Sinja Irina Meyer
Geburtsdatum und –ort: 06.10.1985 in Freiburg im Breisgau

Schulbildung:

1992 - 1996 Hexental-Grundschule Merzhausen
1996 - 2005 St. Ursula-Gymnasium Freiburg im Breisgau
21.06.2005 Abschluss Abitur

Auslandsaufenthalte:

10/2005 - 03/2006 Ashridge-Business School Berkhamsted (GB)
Praktikum als „Marketing Assistant“
04/2006 – 06/2006 Hôpital Cantonal Fribourg (CH)
Krankenpflegepraktikum

Hochschulausbildung:

2006 bis heute Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Studium der Humanmedizin
04.09.2008 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2010 - 03/2011 Université Pierre et Marie Curie Paris (F)
Studium der Humanmedizin