

Aus der Klinik für Neurologie  
(Direktorin: Prof. Dr. med. Daniela Berg)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Quantitative Gangparameter aus sensorbasierten Bewegungsanalysen als  
Progressionsmarker beim idiopathischen Parkinson-Syndrom**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**David Wendtland**

aus Itzehoe

Kiel 2020

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Walter Maetzler, Klinik für Neurologie

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Robert Göder, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Tag der mündlichen Prüfung: 01.11.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 05.08.2021

gez.: Prof. Dr. Janne Gierthmühlen  
(Vorsitzende der Prüfungskommission)

# Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abbildungen, Grafiken und Tabellen.....	III
Abkürzungsverzeichnis .....	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Definition des Idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS).....	1
1.2 Epidemiologie.....	1
1.3 Ätiologie .....	2
1.3.1 Genetik .....	2
1.3.2 Umweltfaktoren und individuelle Risikofaktoren.....	2
1.4 Pathophysiologie .....	3
1.4.1 Physiologische Grundlagen.....	3
1.4.2 Neuropathologie des IPS .....	5
1.5 Klinisches Bild .....	6
1.5.1 Motorische Symptome .....	6
1.5.2 Nicht-motorische Symptome.....	7
1.6 Diagnostik.....	8
1.6.1 Konventionelle Diagnostik.....	8
1.6.1.1 Anamnese und Klinische Untersuchung.....	8
1.6.1.2 Klinische Skalen .....	9
1.6.2 Erweiterte Diagnostik.....	9
1.6.3 Tragbare Sensoren.....	10
1.6.3.1 Tragbare Sensoren bei IPS.....	11
1.7 Progression .....	11
1.8 Therapie .....	12
1.8.1 Therapieansätze.....	13
1.8.2 Therapieinduzierte Komplikationen.....	15
1.8.3 Therapeutischer Ausblick.....	15

1.9	Fragestellung .....	16
2	Material und Methoden .....	17
2.1	MODEP-Studie.....	17
2.2	ComOn-Studie .....	18
2.2.1	Rekrutierung.....	18
2.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	19
2.2.2.1	Einschlusskriterien .....	19
2.2.2.2	Ausschlusskriterien .....	19
2.2.3	Probanden.....	19
2.2.4	Klinische Parameter .....	20
2.2.5	Sensorsystem.....	20
2.2.6	Gangprotokolle.....	20
2.3	Quantitative Gangparameter.....	21
2.3.1	Gangparameter als Progressionsmarker .....	21
2.3.2	Analyse der quantitativen Gangparameter .....	22
2.4	Statistische Auswertung .....	22
3	Ergebnisse .....	24
3.1	Demografische und klinische Parameter .....	24
3.2	Hypothese (i): Geradeausgehen.....	25
3.3	Hypothese (i): Kreisgehen .....	27
3.4	Hypothese (ii): Lateralisierung.....	28
4	Diskussion.....	29
5	Zusammenfassung.....	35
6	Literaturverzeichnis .....	36
7	Anhänge .....	46
7.1	Danksagung .....	46
7.2	Akademischer Lebenslauf .....	47

## Verzeichnis der Abbildungen, Grafiken und Tabellen

<b>Abbildung 1-1</b> Regelkreis der Basalganglien im Gesunden (A) und beim idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) (B).....	4
<b>Abbildung 1-2</b> Progressionskurve des IPS.....	12
<b>Abbildung 1-3</b> Pharmakotherapie an der nigrostriatalen Synapse bei IPS .....	13
<b>Grafik 3-1</b> Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und ax-MDS-UPDRS-III-Teilsumme. .....	25
<b>Grafik 3-2</b> 20m Geradeausgehen: Ergebnisse.....	26
<b>Grafik 3-3</b> Kreisgehen: Ergebnisse .....	27
<b>Grafik 3-4</b> Lateralisierung: Ergebnisse .....	28
<b>Tabelle 3-1</b> Vergleich der Kohorten anhand demografischer und klinischer Parameter. ....	24

## Abkürzungsverzeichnis

<sup>123</sup> I-mIBG	-	<sup>123</sup> Iod – Metaiodobenzylguanidine
adj. R <sup>2</sup>	-	korrigiertes Bestimmtheitsmaß R <sup>2</sup>
ax-MDS-UPDRS-III	-	MDS-UPDRS-III-Teilsumme (axiale Funktionseinschränkung)
CBD	-	Corticobasale Degeneration
ComOn	-	<i>COgnitive and Motor interactions in the Older population</i>
F-IPS	-	Früh-IPS = Patienten mit Dauer seit Erstdiagnose ≤ 4 Jahre
GABA	-	γ – Aminobuttersäure
GPe	-	Globus pallidum pars externa
GPi	-	Globus pallidum pars interna
IMU	-	<i>Inertial Measurement Unit</i> /inertiale Messeinheit
IPS	-	idiopathisches Parkinson-Syndrom
KI	-	Konfidenzintervall
LEDD	-	<i>Levodopa equivalent daily dose</i>
LID	-	Levodopa-induzierte Dyskinesien
LQS	-	<i>least squares</i>
MCI	-	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
MDS	-	<i>Movement Disorder Society</i>
MDS-UPDRS-III	-	<i>MDS - Unified PD Rating Scale</i> Teil III
M-IPS	-	Mittleres IPS = Patienten mit Dauer seit Erstdiagnose 5-8 Jahre
MoCA	-	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MODEP	-	<i>Modeling Epidemiological data to study PD progression</i>
MRT	-	Magnetresonanztomografie
MSA	-	Multisystematrophie

p	-	p-Wert des statistischen Tests
PD	-	<i>Parkinson's disease</i>
PSP	-	Progressive supranukleäre Paralyse
RBD	-	REM-Schlaf-Verhaltensstörung ( <i>REM sleep behavior disorder</i> )
REM	-	<i>Rapid eye movement</i>
RR	-	Relatives Risiko
SCA	-	Spinocerebelläre Ataxie
S-IPS	-	Spät-IPS = Patienten mit Dauer seit Erstdiagnose $\geq 9$ Jahre
SNc	-	Substantia nigra pars compacta
SNr	-	Substantia nigra pars reticulata
SPECT	-	<i>Single Photon Emission Computer Tomography</i>
STN	-	Nucleus subthalamicus
THS	-	tiefe Hirnstimulation
UKPDSBB	-	<i>United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank</i>
UKSH	-	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

# 1 Einleitung

„*The disease is of long duration: to connect, therefore, the symptoms which occur in its later stages with those which mark its commencement, requires a continuance of observation of the same case, or at least a correct history of its symptoms, even for several years.*“ (Parkinson, 1817)

Als J. Parkinson diese Worte 1817, vor über 200 Jahren, verfasste, erkannte er bereits die Herausforderungen an die Medizin, die diese komplexe Erkrankung auch heute noch mit sich bringt. Als zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach dem Morbus Alzheimer (Elbaz *et al.*, 2016) ist das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) gesellschaftlich hoch relevant. Etwa 250.000 Patienten (Altersgruppe der über 50-Jährigen) mit IPS leben derzeit schätzungsweise in Deutschland (Nerius, Fink and Doblhammer, 2017). In der heutigen, zunehmend älter werdenden Gesellschaft nimmt die Bedeutung der Erkrankung weiter zu.

## 1.1 Definition des Idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS)

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine neurodegenerative Erkrankung. Es ist im Kern gekennzeichnet durch den Symptomkomplex aus Bradykinese, Rigor, Tremor sowie einer posturalen Instabilität (Hughes *et al.*, 1992). Neben diesen motorischen Kardinalsymptomen kann auch eine Vielzahl weiterer nicht-motorischer Symptome auftreten. Dazu gehören neben sensorischen (z.B. Riechstörungen) und sensiblen Symptomen (z.B. Schmerzen) auch autonome (z.B. orthostatische Dysfunktion und Obstipation) sowie kognitive und behaviorale (z.B. Depression, Demenz oder Schlafstörungen) Beeinträchtigungen (Pfeiffer, 2016). Vom IPS abzugrenzen sind die atypischen Parkinson-Syndrome. Letztere weisen zwar ebenfalls einige der oben genannten Symptome auf, unterscheiden sich vom IPS jedoch in deren Ausprägung, der Ätiopathologie, der Progression, sowie letztendlich auch der Prognose (Litvan, 2007). Zu den atypischen Parkinson-Syndromen gehören u.a. die progressive supranukleäre Paralyse (PSP), die corticobasale Degeneration (CBD) sowie die Multisystematrophie (MSA) (Litvan, 2007).

## 1.2 Epidemiologie

Das IPS ist die häufigste Form der Parkinson-Syndrome (Elbaz *et al.*, 2016). Die Inzidenz liegt in den westlichen Industrienationen bei etwa 16-19/100.000 Einwohnern pro Jahr und weist



einen Gipfel in der siebten Dekade auf (Twelves, Perkins and Counsell, 2003). Die Prävalenz beträgt in etwa 300-500/100.000 Einwohner über alle Altersgruppen hinweg, mit einer Zunahme im fortgeschrittenen Alter (bis zu 2.500/100.000 bei den über 80-Jährigen; Pringsheim *et al.*, 2014). Es gibt Hinweise darauf, dass sich die Zahl der Betroffenen weltweit in den vergangenen drei Jahrzehnten im Zuge der demografischen Entwicklung von 2,5 Mio. im Jahr 1990 auf über 6 Mio. im Jahr 2016 mehr als verdoppelt hat (Rocca, 2018). Männer sind eineinhalb bis zweimal so häufig betroffen wie Frauen (Twelves, Perkins and Counsell, 2003; Elbaz *et al.*, 2016).

### 1.3 Ätiologie

Für das IPS sind bisher trotz intensiver wissenschaftlicher Bemühungen keine Ursachen gefunden worden, die für sich alleine stehend die Genese der Erkrankung erklären. Es wird daher von einem multifaktoriellen Entstehungsmodell ausgegangen, das genetische Einflüsse, Umweltfaktoren und individuelle Risikofaktoren mit einbezieht (Ball *et al.*, 2019). So werden neuerdings unter anderem auch Veränderungen in der Zusammensetzung des Mikrobioms als ätiologisches Element diskutiert (Sun and Shen, 2018).

#### 1.3.1 Genetik

Beim IPS wird eine erbliche Komponente vermutet. Das Risiko für Verwandte ersten Grades von Patienten mit IPS, ebenfalls zu erkranken, ist circa dreifach erhöht im Vergleich zur Normalbevölkerung (Noyce *et al.*, 2012). Es sind zahlreiche Polymorphismen in verschiedenen Genen identifiziert worden, die mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind, an einem IPS zu erkranken (Lill *et al.*, 2012). Darunter sind Gene, deren Vorhandensein mit sehr hoher Penetranz zu einem monogen bedingten Parkinson-Syndrom führen können, darunter z.B. PARK1/4 (SNCA), PARK8 (LRRK2) und PARK2 (PARKIN) (Lesage and Brice, 2009; Satake *et al.*, 2009; Simón-Sánchez *et al.*, 2009). Sie werden sowohl autosomal dominant (SNCA, LRRK2) als auch autosomal rezessiv (PARKIN) vererbt; diese Formen erklären jedoch höchstens 5-10% der Parkinson-Syndrome (Lesage and Brice, 2009).

#### 1.3.2 Umweltfaktoren und individuelle Risikofaktoren

Zum multifaktoriellen Entstehungsmodell des IPS werden neben den genetischen Faktoren auch eine Reihe von Umweltfaktoren und individuellen Risikofaktoren gezählt. Dazu zählen regelmäßig in der Landwirtschaft eingesetzte Pestizide (Relatives Risiko RR = 1,78; 95% -

Konfidenzintervall KI = 1,50–2,10; Noyce *et al.*, 2012) und Herbizide (RR = 1,2; 95% - KI = 1,06–1,36; Breckenridge *et al.*, 2016). Ein erhöhtes Risiko durch Schwermetall-Exposition wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Martino *et al.*, 2017). Hohes Alter und männliches Geschlecht stellen ebenso Risikofaktoren für die Entstehung eines IPS dar (siehe 1.2). Es wurden auch protektive Faktoren identifiziert: So stellt regelmäßige moderate bis hohe sportliche Aktivität einen protektiven Faktor dar (RR = 0,66; 95% - KI = 0,57–0,88; Ascherio and Schwarzschild, 2016). Interessanterweise sind Tabakrauchen (RR = 0,46; 95% - KI = 0,42–0,51; Breckenridge *et al.*, 2016) sowie Kaffeetrinken (RR = 0,67; 95% - KI = 0,58–0,78; Noyce *et al.*, 2012) hinsichtlich der Entwicklung eines IPS ebenfalls protektiv.

Auch (neuro)inflammatorische Prozesse dürften in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen. Diese Prozesse könnten z.B. durch Veränderungen in der Zusammensetzung des Mikrobioms im Darmtrakt (Dysbiose) ausgelöst werden (Sun and Shen, 2018).

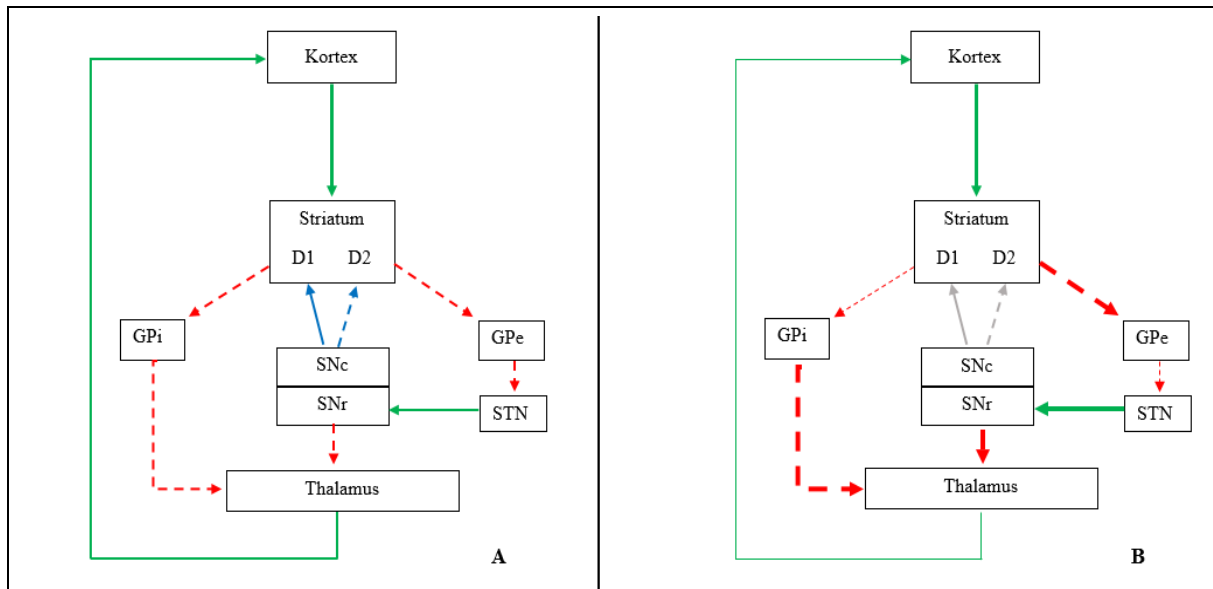
## 1.4 Pathophysiologie

Dem IPS als neurodegenerative Erkrankung liegt u.a. ein Untergang dopaminerger Neurone in der Substantia nigra pars compacta (SNc) zugrunde, der zu einem Mangel des Neurotransmitters Dopamin im motorischen Regelkreis der Basalganglienschleife führt (Wichmann, 2019). Dieser Regelkreis dient der Abstimmung von Bewegungsimpulsen. Er besteht aus einer Gruppe von Kernregionen, den sogenannten Basalganglien, die über exzitatorische und inhibitorische synaptische Verbindungen miteinander kommunizieren. Es soll im Folgenden kurz auf die physiologischen Grundlagen der Basalganglienschleife eingegangen werden (siehe **Abbildung 1-1 A**).

### 1.4.1 Physiologische Grundlagen

Das Striatum (Nucleus caudatus, Putamen und Nucleus accumbens) erhält glutamaterge exzitatorische Afferenzen aus motorischen und prämotorischen Regionen des Kortex. Die Information wird von dort über einen direkten und einen indirekten Weg bis zum Thalamus weitergeleitet, der ebenfalls mittels Glutamat die Ausführung des Bewegungsimpulses im Kortex vorantreibt. Der direkte Weg führt dabei vom Striatum über das innere Segment des Globus pallidus (GPi) direkt zum Thalamus. Beide Verschaltungen erfolgen hierbei mit Hilfe des inhibitorischen Neurotransmitters  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), woraus eine Verstärkung der thalamokortikalen Projektion resultiert. Der indirekte Weg führt zunächst vom Striatum

zum äußeren Segment des Globus pallidus (GPe), dann über den Nucleus subthalamicus (STN) weiter zur Substantia nigra pars reticulata (SNr) und von dort zum Thalamus. Striatum, GPe und SNr kommunizieren dabei inhibitorisch GABAerg, der STN dagegen exzitatorisch glutamaterg. Es resultiert aus diesem Weg also eine Hemmung der thalamokortikalen Projektion (Magrinelli *et al.*, 2016).



**Abbildung 1-1** Regelkreis der Basalganglien im Gesunden (A) und beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) (B).

(A) Im Gesunden bewirkt die Substantia nigra pars compacta (SNc) mittels dopaminergere Verbindungen zum Striatum eine Verstärkung der thalamischen Antwort an den Kortex.

(B) Bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) nimmt die Zahl der dopaminergen Neurone der SNc ab. Es resultiert eine verstärkte Hemmung der thalamischen Antwort auf den Kortex.

**D1/2:** Dopaminrezeptor 1 und 2 ; **GPi/e:** Globus pallidum pars interna und pars externa ; **IPS:** idiopathisches Parkinson-Syndrom ; **SNc:** Substantia nigra pars compacta ; **SNr:** Substantia nigra pars reticularis ; **STN:** Nucleus subthalamicus

→ GABA

→ Dopamin

→ Glutamat

→ verminderte Aktivität der SNc aufgrund des Zelltods der dopaminergen Neurone  
 durchgehender Pfeil: erregende Verbindung; unterbrochener Pfeil: hemmende Verbindung;  
 breiter Pfeil: erhöhte Aktivität; schmaler Pfeil: verminderte Aktivität.

Eigene Darstellung in Anlehnung an: (Klinke *et al.*, 2010).

Eine entscheidende Rolle in der Basalganglienschleife spielt das Dopamin: Die Substantia nigra pars compacta (SNc) projiziert mit ihren dopaminergen Neuronen auf das Striatum. Über die Dopaminrezeptoren D1 und D2 wirkt der Neurotransmitter dabei auf den direkten Weg aktivierend (D1) und auf den indirekten Weg hemmend (D2). Somit ist die SNc essenziell für die Funktion des Regelkreises.

#### 1.4.2 Neuropathologie des IPS

Bei Patienten mit IPS kommt es zu einem Untergang der dopaminergen Neurone der SNc. Die permanente Aktivität und der damit verbundene erhöhte Calciumumsatz führt wahrscheinlich zu einem stressbedingten, selektiven Zelltod dieser Nervenzellen (Dickson, 2018). Dabei führen neuroinflammatorische Prozesse, mitochondriale Dysfunktion, sowie Fehlfunktionen in der Proteindegradation und Dopaminfreisetzung zu oxidativem Stress (Blesa *et al.*, 2015). Zudem finden sich in den betroffenen Zellen Eisenablagerungen (Berg *et al.*, 2008). Diese Ablagerungen und bei der Apoptose freigesetzte Histonproteine fördern die Aggregation des Proteins  $\alpha$ -Synuklein (Berg *et al.*, 2008; Dickson, 2018). Dabei entstehende Aggregate können daraufhin wie Prionen die Nachbarzellen befallen und kaskadenartig zur Zerstörung der SNc führen (Braak-Hypothese: H. Braak, Rüb, Gai and Del Tredici, 2003). Histologisch sind diese Akkumulationen als Lewy-Körper sichtbar und finden sich nicht nur in der Substantia nigra, sondern unter anderem auch in Zellen des olfaktorischen Systems und in vagalen Kerngebieten (Braak *et al.*, 2004; Dickson, 2018).

Der Untergang der dopaminergen Neurone der SNc hat zur Folge, dass die hemmenden Einflüsse aus GPi und SNr auf den Thalamus zunehmen (siehe **Abbildung 1-1 B**). Infolge dessen sinkt der Einfluss der bewegungsfördernden glutamatergen Projektionen des Thalamus auf den Motorkortex, was die Ursache für die motorische Symptomatik (siehe 1.5.1) des IPS darstellt (Magrinelli *et al.*, 2016).

Lewy-Körper finden sich auch in anderen Gehirnregionen und Neurotransmittersystemen, in denen beim IPS Zellen zugrunde gehen. Dazu zählen beispielsweise cholinerge und serotonerge Bahnen. So erklärt der Befall des autonomen Nervensystems, wie etwa sympathischer Ganglien, kardialer und gastrointestinaler autonomer Nerven, aber auch des Riechhirns, der Pons, des Frontalhirns sowie des motorischen Nucleus dorsalis nervi vagi die zahlreichen nicht-motorischen Symptome (siehe 1.5.2) des IPS (Dickson *et al.*, 2009).

## 1.5 Klinisches Bild

Die Komplexität des Befallsmusters spiegelt sich auch im klinischen Bild der Erkrankung wider. Es hat sich in der Klinik eine Unterteilung in motorische und nicht-motorische Symptome etabliert, die im Folgenden näher erläutert werden.

### 1.5.1 Motorische Symptome

Wie bereits unter 1.1 beschrieben, wird zu den Kardinalsymptomen des IPS die motorische Trias aus Bradykinese, Rigor und Tremor gezählt (Postuma *et al.*, 2015).

Unter Bradykinese versteht man die fortschreitende Verlangsamung willkürlicher Bewegungen (Schilder *et al.*, 2017). Zudem kann eine verlangsamte Initiation der Bewegung sowie eine abnehmende Amplitude bei der Wiederholung von Bewegungsabläufen beobachtet werden (Hughes *et al.*, 1992). Die Bradykinese kann an den Extremitäten durch Fingertippen, Handbewegungen, Pronations-Supinations-Bewegungen sowie Vorfußtippen und Beinbewegungen klinisch geprüft werden (Postuma *et al.*, 2015). IPS-Patienten können zudem ein durch eine Bewegungsarmut (Hypokinese) bedingtes, maskenhaftes Gesicht (Hypomimie), Veränderungen des Sprechens (Hypophonie) und Veränderungen des Schriftbildes (Mikrografie) aufweisen (Klockgether, 2004).

In der klinischen Untersuchung fällt oft ein erhöhter Muskeltonus bei der passiven Bewegung der Gelenke auf. Dieser sogenannte Rigor zeichnet sich im Gegensatz zur Spastik dadurch aus, dass der Widerstand über die gesamte Bewegungsfreiheit des Gelenks und bei praktisch jeder Geschwindigkeit der Bewegung besteht (sogenannter „wächserner“ Widerstand). Es kann zudem häufig eine wiederkehrende Unterbrechung des Rigors in Form eines Zahnradphänomens beobachtet werden (Klockgether, 2004).

Der Tremor weist meist eine Frequenz von 4-6 Hz auf, ist regelmäßig einseitig betont und nimmt bei willkürlicher Bewegung ab. Nur der Ruhetremor wird als klassisches Kardinalsymptom der Erkrankung gewertet. Dennoch treten auch Bewegungs- und Haltetremor beim IPS auf (Postuma *et al.*, 2015; Gironell *et al.*, 2018).

Im späteren Verlauf tritt zusätzlich oft eine klinisch relevante posturale Instabilität auf, die in den neuen diagnostischen Kriterien nicht mehr zu den Kardinalsymptomen der Erkrankung gezählt wird (Postuma *et al.*, 2015). Posturale Instabilität entsteht größtenteils aus veränderten posturalen Strategien, verlängerter Latenzzeit, vergrößerter Amplitude und fehlerhafter Antizipation posturaler Reflexe (Bloem, 1992).

Häufig ist der unilaterale Beginn der Symptome zu beobachten, die sich im Verlauf meist auf beide Seiten ausbreiten. Die Ausprägung der einzelnen Leitsymptome kann variieren und lässt eine klinische Unterteilung in Subtypen zu. So unterscheidet man oft, nach klinischen Kriterien, zwischen einer tremordominanten, einer akinetisch-rigiden und einer Äquivalenz-Form des IPS. Auch eine Form mit dominierender posturaler Instabilität und Gangproblemen (PIGD-Typ) ist beschrieben (Fereshtehnejad and Postuma, 2017).

Für das IPS lässt sich ein typisches Stand- und Gangbild beschreiben: Der Oberkörper ist nach vorn gebeugt bis hin zu einer starken thorakolumbalen Flexion (Kamptokormie), der Armschwung ist verringert, die Schritte sind kurz und variabel hinsichtlich Länge, Breite und Geschwindigkeit. Zudem werden die Schritte typischerweise während des Gangzyklus schneller. Besonders bei der Drehung, an Engstellen, kurz vor Erreichen eines Ziels sowie unter Stress kann zudem, besonders im späteren Verlauf, das sogenannte *Freezing* (Einfrieren in einer Bewegung) auftreten (Okuma, 2014).

Im Verlauf der Erkrankung können weitere motorische Symptome in Form von periodisch auftretenden Über- und Unterbewegungen (motorische Fluktuationen) hinzukommen, was eine Komplikation pulsatiler dopaminerger Therapie mit Levodopa, seltener mit Dopaminagonisten, darstellt (Bastide *et al.*, 2015; siehe 1.8.2).

### 1.5.2 Nicht-motorische Symptome

Obwohl schon früh beschrieben, rückten die nicht-motorischen Symptome erst in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Forschung. James Parkinson selbst berichtete 1817 bereits über verschiedene vegetative Dysfunktionen seiner Patienten (Parkinson, 1817).

Zum einen handelt es sich bei den nicht-motorischen Symptomen um sensorische Störungen. Geruchsstörungen sind hierbei ein häufig beobachtetes Phänomen bei Patienten mit IPS; Hyposmie betrifft bis zu 90% der Patienten (Pfeiffer, 2016). Weiterhin zählen auch ophthalmologische Auffälligkeiten wie heruntergesetztes Farbempfinden, Kontrastsensitivität und ein eingeschränkter Visus zu den nicht-motorischen Symptomen. Drei von vier Patienten mit IPS klagen zudem über Schmerzen, etwa die Hälfte von ihnen über muskuloskelettalen Schmerz (Pfeiffer, 2016).

Zu den Verhaltensstörungen beim IPS zählen neben depressiven Episoden und Angststörungen auch Apathie, Fatigue und Schlafstörungen. Letztere betreffen rund 90% der Patienten mit IPS und umfassen neben Ein- und Durchschlafstörungen auch die REM-Schlaf-Verhaltensstörung

(RBD), deren Prävalenz bei 25-50% liegt (Pfeiffer, 2016). Etwa ein Viertel der Patienten weist bereits in frühen Stadien der Erkrankung ein mildes kognitives Defizit (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) auf (Stefanova *et al.*, 2015). Die Parkinson-Demenz ist im weiteren Verlauf eine mögliche schwerwiegende Komplikation und betrifft nach 20 Jahren Krankheitsdauer über 80% der Patienten (Hely *et al.*, 2008).

Weiterhin zählen vegetative Probleme zu den nicht-motorischen Symptomen des IPS. Dazu gehören zum einen die orthostatische Hypotonie, zum anderen Blaseninkontinenz und erektile Dysfunktion (Pfeiffer, 2016). Zu den gastrointestinalen Symptomen zählen Beeinträchtigungen der Schluckfunktion (verbunden mit Pseudo-Hypersalivation) sowie Obstipation (Fasano *et al.*, 2015).

## 1.6 Diagnostik

Die Diagnose des IPS beruht im Wesentlichen auf klinischen Diagnosekriterien, die vor allem die motorische Trias beinhalten. Insbesondere wenn differentialdiagnostisch auch atypische Parkinson-Syndrome abgeklärt werden müssen, steht zudem eine erweiterte Diagnostik in Form von bildgebenden und neurophysiologischen Verfahren, genetischen Untersuchungen und neurovegetativen Untersuchungen zur Verfügung (Tolosa, Wenning and Poewe, 2006).

### 1.6.1 Konventionelle Diagnostik

#### 1.6.1.1 Anamnese und Klinische Untersuchung

Die Grundlage der Diagnostik stellen Anamnese und klinische Untersuchung dar. Es empfiehlt sich dabei eine standardisierte Vorgehensweise anhand der *United Kingdom Parkinson's Society Brain Bank-Kriterien* (UKPDSBB-Kriterien; Hughes *et al.*, 1992) beziehungsweise die neue Klassifikation nach Postuma und Kollegen (Postuma *et al.*, 2015). Grundsätzlich muss für die Diagnose eines IPS eine Bradykinese sowie mindestens ein weiteres der Kardinalsymptome Rigor, Ruhetremor (mit einer Frequenz von 4-6 Hz) oder, nach der alten Klassifikation, eine posturale Instabilität vorliegen. Es müssen anamnestisch sekundäre Ursachen ausgeschlossen werden. Dazu gehören unter anderem wiederholte Kopftraumata und Schlaganfälle. Weiterhin müssen mindestens drei der folgenden Kriterien erfüllt sein, um die gesicherte klinische Diagnose eines IPS zu stellen: Einseitiger Beginn der Symptomatik, Ruhetremor, progrediente Symptomatik, persistierende Asymmetrie, exzellentes Ansprechen auf die Gabe von Levodopa, schwere Levodopa-induzierte Überbewegungen, Besserung der Symptomatik mittels Levodopa

für mindestens fünf Jahre, klinischer Verlauf über mindestens zehn Jahre. Die neuen Kriterien (Postuma *et al.*, 2015) inkludieren zusätzliche nicht-motorische Symptome, die den motorischen vorausgehen können (Marsili, Rizzo and Colosimo, 2018). Da in der klinischen Praxis die UKPDSBB-Kriterien noch immer eine große Rolle spielen, dienen sie auch in dieser Arbeit als Grundlage für die Diagnosestellung.

#### 1.6.1.2 Klinische Skalen

Um motorische Symptome bei IPS-Patienten standardisiert erfassen zu können und somit einerseits eine Diagnosestellung zu ermöglichen, andererseits die Schwere der Erkrankung zu objektivieren, werden klinische Bewertungsskalen verwendet.

Die MDS hat hierfür die vierteilige *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* entwickelt und überarbeitet (MDS-UPDRS; Goetz *et al.*, 2008). Der Teil III dieser semiquantitativen Bewertungsskala (MDS-UPDRS-III) erfasst Angaben zu Bradykinese, Rigor und Ruhetremor, aber auch Halte- und Bewegungstremor, sowie Aspekte zu Sprache, Mimik, posturaler Kontrolle und dem Gangbild. Anhand von standardisierten Übungen (z.B. Fingertippen, Pronation-Supinationsbewegungen *etc.*) prüft der Untersucher die verschiedenen Symptome am Patienten. Jedem Item wird so ein Punktwert zwischen „0“ und „4“ zugeordnet. Je höher die Summe aller Punkte am Ende ist, desto stärker ist die Ausprägung der motorischen Symptomatik. Dabei können maximal 132 Punkte erreicht werden. Darüber hinaus lassen sich spezifische Teilsummen aus einzelnen Itemgruppen bilden (siehe 2.1 und 2.2.4). Diese Arbeit berücksichtigt eine Teilsumme aus Items zu axialen Funktionseinschränkungen (ax-MDS-UPDRS-III; O’Gorman Tuura, Baumann and Baumann-Vogel, 2018) sowie eine Teilsumme zur Bestimmung einer Seitenbetonung der Erkrankung.

#### 1.6.2 Erweiterte Diagnostik

Verschiedene bildgebende Verfahren können bei differentialdiagnostischen Überlegungen hilfreiche Informationen liefern. Die kraniale Magnetresonanztomografie (cMRT) kann strukturelle Läsionen sowie eine Atrophie des Hirngewebes aufdecken und somit Hinweise auf das Vorliegen sekundärer Ursachen einer Parkinson-Symptomatik liefern. Die Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie (SPECT) mittels Ioflupan (DaTSCAN<sup>TM</sup>) kann den reduzierten Besatz von Dopamin-Transportern auf Zellen der SNc als Folge eines neurodegenerativen Prozesses darstellen und somit bei der Abgrenzung zu nicht-degenerativen Ursachen einer Parkinson-Symptomatik helfen (Pagano, Niccolini and Politis, 2016). Eine reduzierte kardiale Aufnahme von <sup>123</sup>Iod-Metaiodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-mIBG) in der SPECT-Untersuchung ist



zudem bei IPS-Patienten zu beobachten und dient dem Ausschluss eines atypischen Parkinson-Syndroms (Pagano, Niccolini and Politis, 2016). Letztlich kann im transkraniellen Ultraschall bei 90% der Patienten mit IPS eine Hyperechogenität im Bereich des Mittelhirns nachgewiesen werden, was möglicherweise durch eine erhöhte Eisenaufnahme der SN beziehungsweise des Bereiches um die SN erklärt werden kann (Becker *et al.*, 1995; Berg *et al.*, 2008). Im Vergleich zu den im Vorfeld genannten Techniken ist die transkranielle Sonografie kostengünstig und breit verfügbar (Berg *et al.*, 2008).

Autonome Funktionstests, die im klinischen Alltag in der Diagnostik des IPS eingesetzt werden können, sind zum Beispiel die kardiovaskuläre Reflextestung mittels Tilt-Test oder urodynamische Untersuchungen. Ihre differentialdiagnostische Aussagekraft in Bezug auf die Abgrenzung zu atypischen Parkinson-Syndromen ist jedoch gering (Tolosa, Wenning and Poewe, 2006).

Die genetische Untersuchung spielt im klinischen Alltag eine untergeordnete Rolle und wird insbesondere bei Patienten mit frühem Beginn (sogenannter *Young Onset PD*) eingesetzt, um eine familiäre Belastung mit autosomal dominant oder rezessiv vererbten Formen der Erkrankung zu identifizieren (Tolosa, Wenning and Poewe, 2006).

In neueren Studien sind zahlreiche biochemische Marker identifiziert worden, die vorwiegend aus dem Liquor cerebrospinalis isoliert werden können und sich im Gruppenvergleich hinsichtlich ihrer Konzentration zwischen IPS und Vergleichskohorten unterscheiden. Dazu zählen sowohl Proteine, die direkt an den ursächlichen neuropathologischen, neurodegenerativen Prozessen beteiligt sind (z.B.  $\alpha$ -Synuklein), als auch Marker, die einen erhöhten oxidativen Stress anzeigen, wie z.B. Glutathion (Lotankar, Prabhavalkar and Bhatt, 2017). Diese Marker haben im klinischen Alltag keine Relevanz.

### 1.6.3 Tragbare Sensoren

Der Einsatz von kleinen tragbaren Sensoren, sogenannten inertialen Messeinheiten (*inertial measurement units*, IMUs), in der Bewegungsanalyse ist im Bereich der Sportwissenschaften mittlerweile weit verbreitet (Yu *et al.*, 2016). IMUs enthalten eine Kombination aus verschiedenen Einzelsensoren, zu denen Akzelerometer, Gyroskope, Barometer und Magnetometer zählen können. IMUs haben ein geringes Gewicht, sind einfach zu handhaben und wesentlich kostengünstiger als aufwändige Motoriklabore mit entsprechend teuren Kameras und Laufbändern (Hobert *et al.*, 2014). Gleichzeitig lassen sich durch diese Sensoren quantitative Bewegungsparameter in hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung kontinuierlich,

weitgehend störungsfrei und insbesondere objektiv messen (Maetzler *et al.*, 2013). Damit sind IMUs ausgezeichnet geeignet, auch als klinische Diagnostikinstrumente bei Erkrankungen mit Bewegungsstörungen zu fungieren.

### 1.6.3.1 Tragbare Sensoren bei IPS

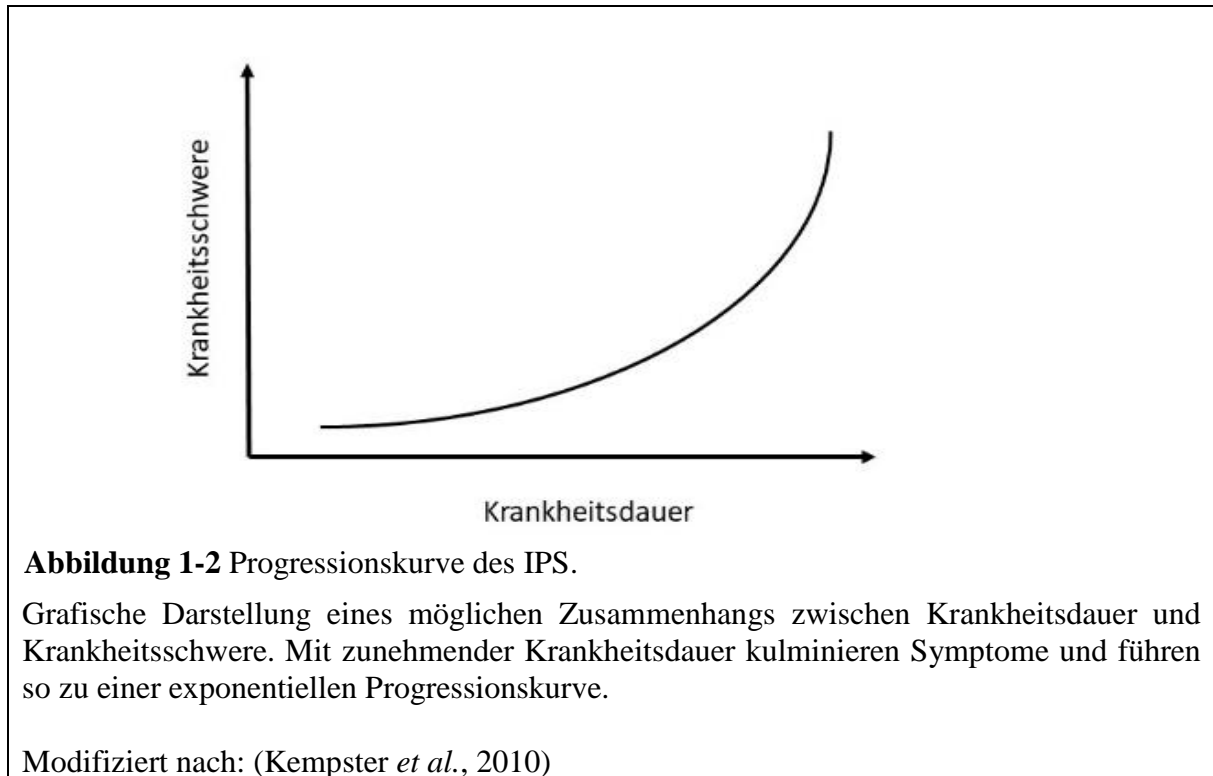
Die Verwendung von IMUs und die Evaluation potentieller Vorteile gegenüber semi-quantitativen Bewertungsskalen in der Diagnostik motorischer Symptome bei IPS sind Gegenstand aktueller Forschung. Insbesondere der Aspekt, dass spezielle, quantitative Gangparameter (z.B. Schrittlänge, Gehgeschwindigkeit, Schrittzahl etc.) objektiv erfasst werden können, bringt sehr wahrscheinlich Vorteile gegenüber semi-quantitativen Verfahren mit sich (Maetzler, Klucken and Horne, 2016). Es konnte zudem gezeigt werden, dass die Akzeptanz bei Patienten und Untersuchenden auch im stationären Rahmen hoch ist (Bernhard *et al.*, 2018).

Die Analyse der durch IMUs erzeugten Bewegungsdaten erfordert jedoch auch die Entwicklung komplexer Algorithmen, die in der Lage sind, aus den Rohdaten verschiedener Einzelsensoren und gegebenenfalls mehrerer zeitsynchron am Probanden messender IMUs quantitative Gangparameter zu berechnen (Buckley *et al.*, 2019). Diese Algorithmen müssen für die jeweils untersuchte Population mit spezifischen Bewegungsstörungen validiert werden (Maetzler, Klucken and Horne, 2016). Einen derartigen Algorithmus für die Messung von Gangparametern bei IPS-Patienten hat unsere Arbeitsgruppe vor kurzem validiert (Pham *et al.*, 2017).

## 1.7 Progression

Als neurodegenerative Erkrankung hat das IPS einen progredienten Verlauf. Die Geschwindigkeit des Fortschreitens ist individuell unterschiedlich (Tsiouris *et al.*, 2017). Das Risiko für eine rapide Progression ist dabei tendenziell höher bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose älter sind, unter Schlafproblemen und Fatigue leiden, und beinbetonte sowie früh auftretende axiale motorische Symptome aufweisen (Jankovic and Kapadia, 2001; Tsiouris *et al.*, 2017). Beim Beginn der motorischen Symptomatik sind bereits etwa 50% aller dopaminergen Neurone in der SNc untergegangen (Fearnley and Lees, 1991; Kordower *et al.*, 2013). Während die motorischen Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor und Tremor besonders in frühen Stadien des IPS voranschreiten, nehmen in späteren Stadien vorwiegend Levodopa-resistente Symptome wie posturale Instabilität und Freezing, sowie Stürze zu, aber auch LID

und nicht-motorische Symptome treten häufiger und oft in verstärkter Form auf (Poewe and Mahlknecht, 2009). Es gibt Hinweise, dass die klinische Progression der Erkrankung eine exponentielle Verlaufskurve beschreibt, sich motorische und nicht-motorische Meilensteine in späten Stadien kulminieren und sich gegenseitig verstärken können (Kempster, O’Sullivan, Holton, Revesz and Lees, 2010; siehe **Abbildung 1-2**).



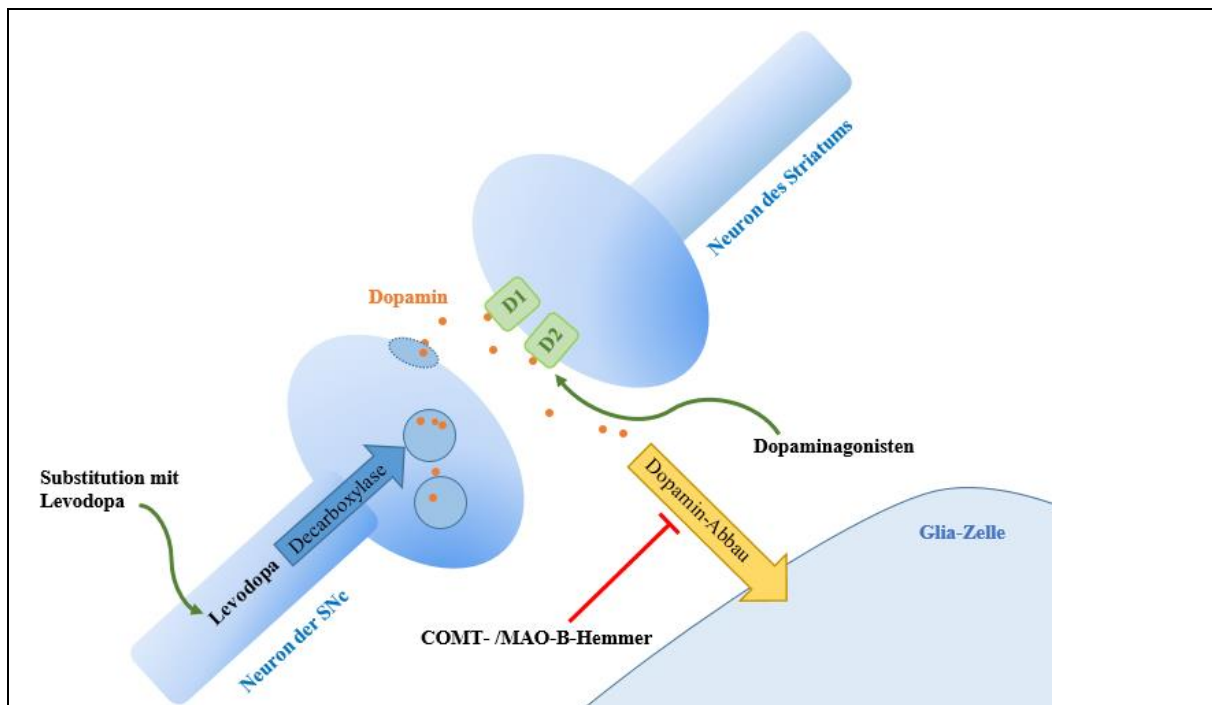
Zur Messung der Progression werden im klinischen Alltag vorwiegend klinische Skalen verwendet. Der MDS-UPDRS-III (siehe 1.6.1.2) lässt Aussagen über die Ausprägung der motorischen Symptome zu einem bestimmten Zeitpunkt zu, wobei Unterschiede der Gesamtpunktzahl des Scores im zeitlichen Verlauf die Progression der Erkrankung abbilden. Die Skala liefert nur semi-quantitative Ergebnisse, die zu einem gewissen Grad subjektiv und damit abhängig vom Untersuchenden und dessen klinischer Erfahrung sind (Palmer *et al.*, 2010).

## 1.8 Therapie

Die Therapie des IPS ist ebenso wie die Symptomatik der Erkrankung breit gefächert. Da sich diese Arbeit vorrangig mit den motorischen Symptomen des IPS beschäftigt, werden an dieser Stelle dementsprechend die therapeutischen Strategien zu deren Behandlung dargestellt.

### 1.8.1 Therapieansätze

Das Ziel aller derzeit eingesetzten therapeutischen Mittel ist eine Verbesserung der IPS-assoziierten Symptomatik. Eine Prävention der klinischen Progression der Erkrankung ist zwar bisher bei keinem verfügbaren Therapeutikum nachgewiesen (Fox *et al.*, 2011), jedoch gibt es Hinweise darauf, dass symptomatische Therapieansätze auch zu einer verlängerten Lebenserwartung führen könnten (Maetzler, Liepelt and Berg, 2009).



**Abbildung 1-3** Pharmakotherapie an der nigrostriatalen Synapse bei IPS

Durch den Untergang dopaminergener Neurone in der Substantia nigra pars compacta entsteht ein Mangel an Dopamin im synaptischen Spalt an Dopaminrezeptoren von Neuronen des Striatums. Levodopa kann substituiert werden und nach Decarboxylierung (blauer Pfeil) in den Spalt abgegeben werden (orange Punkte). Dopaminagonisten (grüner Pfeil) wirken direkt an den Dopaminrezeptoren des Striatums. COMT- und MAO-Hemmer reduzieren die Elimination von Dopamin aus dem synaptischen Spalt, indem sie den Dopaminabbau (gelber Pfeil) in Glia-Zellen hemmen.

**COMT:** Catechol-O-Methyltransferase; **D1/2:** Dopaminrezeptor 1 und 2; **MAO:** Monoaminoxidase; **SNC:** Substantia nigra pars compacta.

Modifiziert nach: (Oertel and Schulz, 2016)

Die pharmakologische Therapie setzt auf die Erhöhung der Stimulation striataler Dopaminrezeptoren (D1 und D2), die aufgrund des Dopaminmangels beim IPS heruntergesetzt ist (siehe **Abbildung 1-3**). Das kann zum einen durch eine Substitution von Dopamin erreicht

werden. Dabei wird die Dopaminvorstufe L-3,4-Dihydroxyphenylalanin, kurz **Levodopa**, verwendet, die die Blut-Hirn-Schranke überquert und im Hirngewebe durch Decarboxylierung zu Dopamin metabolisiert wird (Hauser, 2009). Die Substanz dient in verschiedenen Applikationsformen und Galeniken, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, als Grundpfeiler der Therapie (Oertel and Schulz, 2016). Die rasche Metabolisierung von Levodopa in der Peripherie erfordert dabei immer die Kombination des Wirkstoffs mit **Decarboxylase-Hemmern**, die diesen Abbau hemmen (Hauser, 2009; Oertel and Schulz, 2016). Weiterhin werden **Dopaminagonisten** eingesetzt, die direkt an den Dopaminrezeptoren ansetzen und diese stimulieren. Auch sie können, insbesondere bei jungen Patienten und zu Beginn der Erkrankung in Monotherapie, oder in späteren Stadien in Kombination mit Levodopa, eingesetzt werden (Borovac, 2016). Zudem werden **Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-** und **Monoaminoxidase (MAO)- B- Hemmer** eingesetzt, die den Abbau von Dopamin in den Gliazellen hemmen und dadurch die Konzentration des Dopamins im synaptischen Spalt erhöhen (Oertel and Schulz, 2016). Zudem dient **Amantadin** insbesondere in fortgeschrittenen Stadien des IPS als Mittel der Wahl zur Therapie der Levodopa-induzierten Dyskinesien (LID, siehe 1.8.2) (Bastide *et al.*, 2015).

Im Verlauf der Erkrankung kann es zu motorischen Symptomen kommen, die nicht auf Levodopa-Gabe ansprechen, oder als Nebenwirkung dieser auftreten. In derartigen Fällen kann unter Berücksichtigung besonderer Kontraindikationen (manifeste Demenz, Psychose, schwere internistische Allgemeinerkrankungen, maligne Grunderkrankung, Alter >75 Jahre; Hilker *et al.*, 2009) auf die sogenannte **tiefe Hirnstimulation (THS)** des STN, des GPi und auch weiterer Hirnkerne zurückgegriffen werden. In einem neurochirurgischen Eingriff werden Elektroden im Bereich des STN beziehungsweise GPi implantiert, die über ein Kabel mit einem Schrittmacher verbunden sind und mit Hilfe von elektrischen Impulsen meist im Frequenzbereich zwischen 50 und 100 Hz pathologische Netzwerkaktivitäten in der Basalganglienschleife unterbinden (McIntyre and Anderson, 2016). Weitere Optionen sind die Pumpentherapie mit Levodopa (derzeit intrajejunal durchführbar) oder Apomorphin (subkutane Gabe).

Neben pharmakologischen und chirurgischen Interventionen stehen rehabilitative Therapiestrategien im Zentrum stationärer, wie auch ambulanter Therapie des IPS. Dazu zählt neben der **Physiotherapie**, für die in vielen Studien therapeutische Effekte gezeigt werden konnten, auch die **Ergotherapie**, z.B. zum Training der Alltagsaktivitäten, und die

**Logotherapie**, z.B. bei nicht-motorischen Symptomen wie Schluck-, Sprach- und Sprechstörungen (Abbruzzese *et al.*, 2016).

### 1.8.2 Therapieinduzierte Komplikationen

Die Therapie mit Levodopa kann im Langzeitverlauf einerseits in der Effektivität nachlassen, andererseits zu therapieinduzierten unerwünschten Wirkungen und Komplikationen führen. Im späten Stadium der Erkrankung stellen oft Levodopa-resistente, motorische Komplikationen wie zunehmende Sturzfrequenz, posturale Instabilität oder Dysphagie, aber auch nicht-motorische Symptome wie autonome Dysfunktionen oder Demenz, eine Herausforderung dar (Coelho and Ferreira, 2012). Zudem führt die orale Langzeittherapie mit Levodopa und Dopaminagonisten zu Fluktuationen bei etwa 50% der IPS-Patienten (Ahlskog and Muentert, 2001). Dazu gehören *On-Off*-Fluktuationen und Dyskinesien (Quinn, 1998; Bastide *et al.*, 2015). **On-Off-Fluktuationen** beschreiben die Verbesserung/Verschlechterung der Symptome beim Beginn/Nachlassen von medikamentöser Wirkung. Die **Dyskinesien** äußern sich typischerweise in unwillkürlichen Bewegungen, die entweder zum Höhepunkt der dopaminergen Wirkung (*peak-dose* LID), oder auch biphasisch jeweils kurz vor der *On*- und *Off*-Phase auftreten können (Bastide *et al.*, 2015). Dyskinesien schränken die Lebensqualität betroffener IPS-Patienten erheblich ein (Chapuis *et al.*, 2005).

In der Therapie der Dyskinesien hat sich neben dem antidyskinetisch wirkenden Amantadin (siehe oben) auch die THS etabliert. Mittel der Wahl bei starker Alltagsrelevanz von Fluktuationen sind kontinuierliche Therapien (Bastide *et al.*, 2015).

### 1.8.3 Therapeutischer Ausblick

Bis heute ist keine kausale oder die Progression beeinflussende Therapie für das IPS bekannt, jedoch werden immer wieder neue Therapieansätze entwickelt, die das Fortschreiten der Symptomatik, z.B. durch gezieltes pharmakologisches Eingreifen in pathogenetische Prozesse, verlangsamen sollen.

Unter ihnen sind zielgerichtete Strategien, die die Aggregation von  $\alpha$ -Synuklein in frühen Phasen der Erkrankung verhindern sollen. Immuntherapeutische Ansätze sind bereits in Phase II der klinischen Erprobung,  $\alpha$ -Synuklein-Aggregations-Modulatoren befinden sich in Phase I (Lang and Espay, 2018; Sardi, Cedarbaum and Brundin, 2018).

Auch Substanzen (etwa Inosin), deren Konsum mit einem verringerten Risiko für IPS einhergeht (siehe 1.3.2) und bei denen deshalb eine potentiell neuroprotektive Wirkung

vermutet wird, können in Zukunft möglicherweise eingesetzt werden (Schwarzschild *et al.*, 2019).

Beim Fortschreiten des IPS spielen inflammatorische Mechanismen eine wichtige Rolle (Halliday and Stevens, 2011). Es ist deshalb möglich, dass insbesondere immuntherapeutische Ansätze auch in späteren Stadien der Erkrankung die Progression beeinflussen könnten (Lang and Espay, 2018).

Um therapeutische Strategien zur Behandlung des IPS objektivieren und Aussagen über deren Nutzen treffen zu können, werden derzeit im klinischen Alltag die motorischen Symptome vorwiegend mit Hilfe von klinischen Bewertungsskalen, wie der MDS-UPDRS-III, beurteilt. Diese haben wie bereits erwähnt spezifische Nachteile. IMUs können hierbei eine objektive, praktikable Alternative darstellen (Maetzler *et al.*, 2016; siehe 1.6.3.1).

## 1.9 Fragestellung

Im Rahmen der Studie *Modeling Epidemiological data to study Parkinson's disease progression* (MODEP, siehe 2.1), in der sensorbasierte Bewegungsanalysen an Personen mit IPS durchgeführt wurden, sind mehrere quantitative Gangparameter identifiziert worden, die als potentielle Progressionsmarker für frühe (Krankheitsdauer  $\leq 4$  Jahre, F-IPS) und mittlere Stadien (Krankheitsdauer 5-8 Jahre, M-IPS) dienen können (Hobert *et al.*, 2019; Micó-Amigo *et al.*, 2019). In dieser Arbeit sollen einige dieser quantitativen Gangparameter herangezogen werden, um ihre Aussagekraft an einer Studienpopulation der Studie *Cognitive and Motor interactions in the Older Population* (ComOn, siehe 2.2) zu untersuchen. Es soll geprüft werden, ob die identifizierten Parameter für IPS-Patienten im späten Stadium (Krankheitsdauer  $> 8$  Jahre, S-IPS), welche eine zweiwöchige frührehabilitative geriatrische Komplexbehandlung erhalten, ebenfalls die Progression der Erkrankung abbilden können.

Dabei sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- i. Welche der in der MODEP-Studie identifizierten Progressionsmarker zeigen beim IPS in standardisierten, sensorbasierten Bewegungsanalysen im Rahmen eines klinischen Aufenthaltes einen linearen Verlauf?
  - a. Ergibt sich ein von der Krankheitsdauer abhängiger linearer Trend der quantitativen Gangparameter von frühen zu mittleren Stadien (F-IPS und M-

IPS, Probanden aus MODEP) bis in das späte Stadium (S-IPS, Probanden aus ComOn)?

- b. Ergibt sich in Abhängigkeit von der Höhe einer MDS-UPDRS-III-Teilsumme für axiale Funktionseinschränkungen ein erkennbarer linearer Trend für die quantitativen Gangparameter?
  - ii. Lassen sich aus lateralisierten (also eine Seite des Körpers verstärkt fordernden) Ganguntersuchungen anhand von Gangparametern noch genauere Schlüsse für Gangeinschränkungen ziehen, als dies aus nicht-lateralisierten Untersuchungen möglich ist?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 MODEP-Studie

Zur Bearbeitung der Fragestellung wurden zum einen historische Daten aus der prospektiven, explorativen MODEP-Studie unter der Leitung von Prof. Dr. med. D. Berg und Prof. Dr. med. W. Maetzler vom Hertie Institut für klinische Hirnforschung an der Universität Tübingen verwendet (Hobert *et al.*, 2019; Micó-Amigo *et al.*, 2019). Diese Studie untersuchte unterschiedliche quantitative Marker, mittels derer die Progression der motorischen Symptome eines IPS ermittelt werden kann. Über fünf Jahre wurden die Probanden mit der Diagnose IPS jeweils halbjährlich untersucht. Zu den Untersuchungen gehörte die Erfassung klinischer Parameter wie Größe, Gewicht, aktuelle Medikation (insbesondere *Levodopa equivalent daily dose*, LEDD), funktioneller Status (*On/Off*) und die Anwendung etablierter klinischer Bewertungsskalen zur Erfassung der motorischen Symptome des IPS (MDS-UPDRS-III). Aus dem MDS-UPDRS-III wurde zusätzlich die axiale Funktionseinschränkung mit Hilfe einer Teilsumme (ax-MDS-UPDRS-III-Teilsumme) beurteilt, die aus den Items Sprache, Nackensteifigkeit, Aufstehen vom Stuhl, Gangbild, posturale Instabilität und Körperhaltung besteht (Items 3.1, 3.3 „Nacken“, 3.9, 3.10, 3.12, 3.13; modifiziert nach O’Gorman Tuura, Baumann and Baumann-Vogel, 2018). Zudem wurde mithilfe des MDS-UPDRS-III ermittelt, ob eine Seitenbetonung der Erkrankung vorliegt. Dabei wurde in dieser Arbeit eine Seitendifferenz der Teilsummen aus den Items 3.3 (Rigor der unteren Extremitäten), 3.7 (Fußtippen) und 3.8 (Beinbewegungen) von mindestens zwei Punkten als Seitenbetonung gewertet. Weiterhin wurde eine Ganganalyse mit Hilfe von einem IMU (Dynaport Hybrid, McRoberts B.V., Den Haag, Niederlande) durchgeführt, der in der Mitte des unteren Rückens



mittels elastischem Gurt befestigt war. In dieser Arbeit werden aus dem umfangreichen Gangprotokoll dieser Ganganalyse die Sensordaten aus folgenden Gangübungen des ersten Untersuchungszeitpunktes analysiert:

- 20m Geradeausgehen, selbstgewählte Geschwindigkeit, Start je einmal mit linkem und mit rechtem Fuß
- 3x Kreisgehen (1,2m Durchmesser), selbstgewählte Geschwindigkeit, je ein Durchgang im und gegen den Uhrzeigersinn

Die 45 Probanden aus der MODEP-Studie wiesen eine Krankheitsdauer von null bis acht Jahren auf. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums in Tübingen mit der Projektnummer 46/2010BO1 beraten und alle ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki eingehalten.

## 2.2 ComOn-Studie

Weiterhin wurden im Zuge der prospektiven, explorativen Multicenterstudie *Cognitive and Motor interactions in the Older Population* (ComOn) Daten erhoben. Die ComOn-Studie untersucht Zusammenhänge zwischen kognitiven und motorischen Parametern von geriatrischen Patienten an den Studienstandorten Kiel (Deutschland), Brescia (Italien), Porto (Portugal) und Curitiba (Brasilien). Die Studie befindet sich in der Rekrutierungs- und Untersuchungsphase, letztendlich ist der Einschluss von 1000 Patienten geplant. In der hier vorgelegten Arbeit werden ausschließlich Daten von IPS-Patienten aus dem Studienstandort Kiel verwendet, die bis zum 19.05.2019 in die Studie eingeschlossen wurden. Das ausführliche Studienprotokoll wurde vor kurzem publiziert (Geritz *et al.*, 2020). In der Studie werden sowohl kognitive Funktionen als auch Gang und Gleichgewicht älterer Patienten (siehe 3.3 Ein-/Ausschlusskriterien) zu Beginn und am Ende einer stationären frührehabilitativen geriatrischen Komplexbehandlung untersucht. Die Untersuchung umfasst eine ausführliche quantitative Bewegungsanalyse (siehe 2.2.6) mittels IMUs (Sensorsystem RehaGait®, Hasomed, Magdeburg, siehe 2.2.5). Ab hier wird über die in dieser Studie vorgestellten Patienten, das heißt in Mitvergangenheit, berichtet.

### 2.2.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte auf der interdisziplinären geriatrischen Station des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel. Die Patienten wurden über

die Teilnahmemöglichkeit an der ComOn-Studie informiert. Alle Patienten wurden mündlich und schriftlich detailliert über die Inhalte und Methoden der Studie im Sinne der Deklaration von Helsinki aufgeklärt. Das positive Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel liegt vor (AZ. D427/17). Bei Zusage zur Studie erfolgte als nächster Schritt die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien.

## 2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Teilnahme an der ComOn-Studie wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

### 2.2.2.1 Einschlusskriterien

- a. Einverständnis seitens des Patienten und, falls erforderlich, der gesetzlich bestellten Betreuung.
- b. Vorliegen einer chronischen neurologischen und zumindest einer weiteren chronischen Erkrankung.
- c. Alter  $\geq 70$  Jahre (Ausnahme: neurologische Erkrankung besteht länger als 5 Jahre, dann  $\geq 60$  Jahre).
- d. Selbständig steh- und gehfähig (Hilfsmittel erlaubt).

### 2.2.2.2 Ausschlusskriterien

- a. Jede Beeinträchtigung, die den Probanden davon abhält, seine selbstständige Einverständniserklärung zu geben bzw. fehlendes Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung seitens der gesetzlichen Betreuung.
- b. Ausgeprägte Sturzneigung ( $>1$  Sturz / Woche; aufgrund der damit erhöhten Sturzgefahr während der Untersuchung).
- c. *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)  $<5$  Punkte oder vorbekannte schwere Demenz.
- d. Schädlicher Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch (außer Nikotin).
- e. (korrigierte) Sehschärfe kleiner 60%, Sehhilfe  $> 10$  Dioptrien.
- f. Bewusstseinsstörung (klinische Beurteilung).

## 2.2.3 Probanden

23 Probanden der ComOn-Studie, die entsprechend den *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*-Kriterien (Hughes *et al.*, 1992) die klinische Diagnose eines IPS vor mindestens neun Jahren erhalten haben (spätes Stadium, S-IPS), wurden in diese Arbeit

eingeschlossen. Der Erstdiagnosezeitpunkt wurde aus vorliegenden Arztbriefen entnommen und daraus die Krankheitsdauer errechnet.

#### 2.2.4 Klinische Parameter

Es wurden von den Probanden zahlreiche demographische und klinische Parameter erhoben. Dazu gehörten Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht. Anhand der aktuellen Medikation wurde die LEDD berechnet (Tomlinson *et al.*, 2010). Zudem wurde unmittelbar vor jeder Ganganalyse der MDS-UPDRS-III-Score ermittelt. Aus dem MDS-UPDRS-III wurde die ax-MDS-UPDRS-III-Teilsumme bestimmt (O’Gorman Tuura, Baumann and Baumann-Vogel, 2018). Mithilfe des MDS-UPDRS-III wurde auch ermittelt, ob eine Seitenbetonung der Erkrankung vorliegt (siehe 2.4). Der funktionelle Status wurde klinisch erhoben (*On/Off*).

#### 2.2.5 Sensorsystem

Für die quantitative Bewegungsanalyse wurde das tragbare CE-zertifizierte Rehagait® IMU-System verwendet (Hasomed GmbH, Magdeburg, Deutschland; Donath *et al.*, 2016). Je eine IMU befand sich an beiden Füßen lateral auf Höhe des Knöchels, sowie eine weitere IMU in der Mitte des unteren Rückens (idem zur MODEP-Studie). Jede IMU beinhaltet jeweils drei Sensoren mit wiederum jeweils drei Bewegungsachsen: Einen Beschleunigungssensor für lineare Beschleunigungen ( $\pm 16g$ ), ein Gyroskop für Winkelgeschwindigkeiten ( $\pm 2000^\circ/s$ ) und ein Magnetometer ( $\pm 0,13mT$ ) (Donath, Faude, Lichtenstein, Nüesch, *et al.*, 2016). Die Aufzeichnung der Parameter erfolgte mit einer Frequenz von 100 Hz. Durch die Kopplung der drei IMUs mittels Bluetooth an ein Tablet wurden zeitsynchrone Bewegungsdaten erzeugt. Die Analyse konnte vom Untersuchenden auf dem Tablet mit Hilfe einer Applikation, die in Zusammenarbeit mit dem Hersteller speziell für die Studie entworfen wurde, gestartet und gestoppt werden. Diese beinhaltete alle Aufgaben des standardisierten Gangprotokolls. Die Rohdaten aus den Sensoren wurden via Bluetooth unmittelbar auf das Tablet übertragen und dort gespeichert.

#### 2.2.6 Gangprotokolle

Aus dem Protokoll der ComOn-Studie wurden folgende zwei Gangaufgaben für die Analysen dieser Arbeit ausgewählt (idem zur MODEP-Studie):

1. Die Probanden wurden von einem geschulten Untersuchenden gebeten, einen Stoffkreis mit einem Durchmesser von 1,2m in selbstgewählter Geschwindigkeit dreimal vollständig zu umrunden, was einer Gangstrecke von 11,3m entspricht

(Micó-Amigo *et al.*, 2019). Der Start erfolgte auf Anweisung des Untersuchers aus stehender Position. Die Übung wurde einmal im Uhrzeigersinn (Start mit dem rechten Bein) und einmal gegen den Uhrzeigersinn (Start mit dem linken Bein) durchgeführt. Das Betreten des Stoffkreises war dabei nicht erlaubt. Der gewählte Kreisdurchmesser ermöglichte eine sichere Durchführung der Übung: Der Untersuchende befand sich zur Sicherung des Probanden im Zentrum des Kreises und begleitete diesen mit ausgestreckten Armen, ohne den Ablauf zu beeinflussen.

2. Weiterhin gingen die Probanden eine gerade, 20 Meter lange Strecke aus stehender Position auf einem breiten (>2m) Gang ohne Hindernisse (Hobert *et al.*, 2019). Auch in dieser Übung gingen die Probanden in selbstgewählter Gehgeschwindigkeit. Die Übung wurde beendet, wenn der Proband die Ziellinie mit beiden Füßen überquert hatte.

Alle Übungen durften, sofern erforderlich, mit Hilfsmitteln (Gehstock/-stöcke oder Rollator) absolviert werden. Die Probanden trugen geschlossenes Schuhwerk und gegebenenfalls eine Sehhilfe.

## 2.3 Quantitative Gangparameter

Im Rahmen der MODEP-Studie wurden quantitative Gangparameter identifiziert, die bei IPS – Patienten als Progressionsmarker dienen können (Hobert *et al.*, 2019; Micó-Amigo *et al.*, 2019). Im Folgenden werden diese Gangparameter näher betrachtet.

### 2.3.1 Gangparameter als Progressionsmarker

In dieser Arbeit wurden sowohl für das Geradeausgehen als auch für das Kreisgehen folgende quantitative Gangparameter untersucht:

- **Schrittzahl:** Die Anzahl der für die jeweilige Distanz benötigten Schritte.
- **Messdauer:** Die Dauer, die der Proband für die Durchführung der Aufgabe vom Start bis zur Überquerung der Ziellinie benötigt.
- **Schrittzeitvariabilität:** Dieser Wert gibt die Standardabweichung der Zeit an, die für einen Schritt benötigt wird.

Beim Kreisgehen in selbstgewählter Geschwindigkeit wurden unter anderem die quantitativen Gangparameter Schrittzahl und Messdauer für F-IPS-Patienten und die Schrittzeitvariabilität für M-IPS-Patienten als Progressionsmarker identifiziert (Micó-Amigo *et al.*, 2019). Hobert *et al.* haben für F-IPS-Patienten die quantitativen Gangparameter Schrittzahl und Schrittzeitvariabilität beim Geradeausgehen in selbstgewählter Geschwindigkeit als Progressionsmarker identifiziert (Hobert *et al.*, 2019).

Während sich Micó-Amigo *et al.* bei der Schrittzeitvariabilität auf die Zeit zwischen zwei Bodenberührungen desselben Fußes beziehen (engl. *stride time*; Micó-Amigo *et al.*, 2019), ist bei Hobert *et al.* und in dieser Arbeit die Zeit von der Bodenberührung des einen Fußes bis zur Bodenberührung des anderen Fußes (engl. *step time*) gemeint (Hobert *et al.*, 2019). Es geht aus mehreren Studien hervor, dass eine höhere Gangvariabilität (bezogen auf die *step time*) im Zusammenhang mit einem erhöhten Sturzrisiko bei IPS-Patienten und bei älteren Menschen steht (Callisaya *et al.*, 2011; Henderson *et al.*, 2016). Da sich fundamentale Ereignisse wie Stürze mit zunehmender Krankheitsdauer bei IPS häufen (Kempster *et al.*, 2010), wurde in dieser Studie für alle Probanden die *step time*-Variabilität untersucht.

### 2.3.2 Analyse der quantitativen Gangparameter

Die Rohdaten aus den Bewegungssensoren von allen hier eingeschlossenen Probanden (F-, M- und S-IPS) wurden hinsichtlich der genannten quantitativen Gangparameter (siehe 2.3.1) mit Hilfe eines validierten Algorithmus analysiert (Pham *et al.*, 2017). Es wurden aus den Rohdaten Beschleunigungswerte und Winkelgeschwindigkeiten analysiert.

## 2.4 Statistische Auswertung

Die quantitativen Gangparameter (Regressanden) wurden mittels einfacher linearer Regressionsanalyse sowohl gegen die Krankheitsdauer als auch gegen die ax-MDS-UPDRS-III-Teilsumme (Regressoren) getestet. Für das Geradeausgehen sowie das Kreisgehen waren die Regressanden die Schrittzahl, die Messdauer und die Schrittzeitvariabilität. Für das Kreisgehen wurden zudem zwei Gruppen (linksbetont/rechtsbetont) gebildet. Eine Seitendifferenz der Teilsummen aus den Items 3.3 (Rigor der unteren Extremitäten), 3.7 (Fußtippen) und 3.8 (Beinbewegungen) von mindestens zwei Punkten wurde dabei als Seitenbetonung gewertet. An diesen Gruppen wurde ebenfalls mittels einfacher linearer Regression die Schrittzahl gegen die Krankheitsdauer getestet, jedoch unter Einbeziehung der Gehrichtung, das heißt in Richtung der Seitenbetonung („stärker betroffen“) und entgegen

dieser Richtung („weniger betroffen“). Zudem wurde der Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und der ax-MDS-UPDRS-III-Teilsumme mittels Pearson-Korrelation getestet. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Es wurde das korrigierte Bestimmtheitsmaß (adj.  $R^2$ ) des jeweiligen Regressionsmodells genutzt, um Varianz aufzuklären. Probandenbezogene demografische Daten (Alter, Gewicht, Größe, BMI, Krankheitsdauer, Gesamtsumme des MDS-UPDRS-III-Scores, ax-MDS-UPDRS-III-Teilsumme, *On/Off*-Status, LEDD) wurden hinsichtlich der Gruppenunterschiede (F-IPS + M-IPS-Kohorte vs. S-IPS-Kohorte) mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests für nicht normalverteilte Daten verglichen. Die statistischen Tests wurden mit MATLAB 9.6/R2019a (MathWorks®, Natick, MA) durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demografische und klinische Parameter

Die demografischen und klinischen Parameter der Probanden sind in **Tabelle 3-1** zusammengefasst. Die untersuchten Kohorten (F-IPS + M-IPS und S-IPS) unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Geschlecht ( $p=0,102$ ), Größe ( $p=0,051$ ), Gewicht ( $p=0,472$ ) und Body-Mass-Index (BMI;  $p=0,856$ ). Probanden aus der S-IPS-Kohorte waren, wie erwartet, älter ( $p<0,001$ ) und wiesen eine längere Krankheitsdauer auf ( $p<0,001$ ).

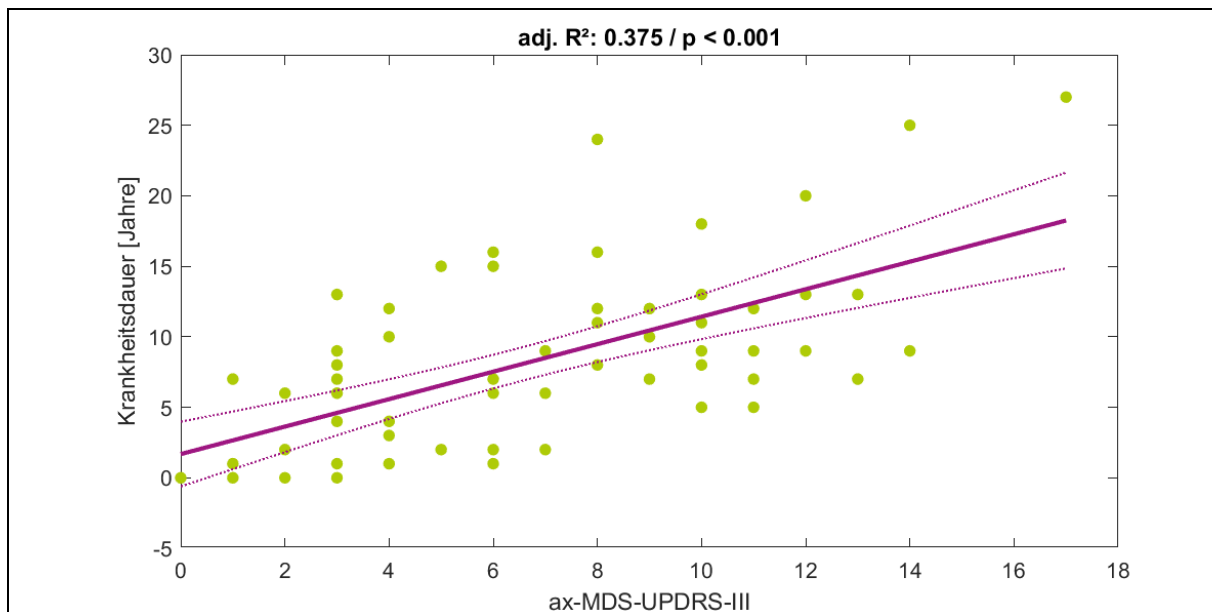
	F-IPS + M-IPS	S-IPS	p-Wert
Alter [Jahre]	63 (8) / 66	74 (6) / 76	<0,001
Geschlecht (weiblich) [%]	36 (48)	57 (51)	0,102
Gewicht [kg]	80 (15) / 78	78 (19) / 78,5	0,472
Größe [m]	1,74 (0,09) / 1,74	1,69 (0,09) / 1,68	0,051
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,3 (4,2) / 26,42	27,0 (5,8) / 25,94	0,856
Krankheitsdauer [Jahre]	4,6 (3,3) / 5	14,6 (5,1) / 13	<0,001
MDS-UPDRS-III (0-132)	30 (13) / 28	26 (13) / 24	0,388
ax-MDS-UPDRS-III (0-24)	5 (3) / 4	9 (4) / 9	<0,001
<i>On/Off (On=1/Off=0)</i>	0,31 (0,47)	0,91 (0,29)	<0,001
LEDD [mg/d]	476 (301) / 455,5	599 (320) / 577,5	0,171

**Tabelle 3-1** Vergleich der Kohorten anhand demografischer und klinischer Parameter.

Die Tabelle zeigt die Daten mit Mittelwerten (Standardabweichung) / Median. Statistischer Vergleich der Mittelwerte anhand des p-Werts; Berechnung mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für nicht normalverteilte Daten.

**ax-MDS-UPDRS-III:** Teilsumme des MDS-UPDRS-III für axiale Funktionseinschränkungen (Summe aus Items 3.1, 3.3 „Nacken“, 3.9, 3.10, 3.12, 3.13); **BMI:** *Body-Mass-Index*; **F-IPS + M-IPS:** Frühes und mittleres Stadium (0-8 Jahre Krankheitsdauer) des idiopathischen Parkinson-Syndroms (**IPS**); **LEDD:** *Levodopa equivalent daily dose*; **MDS-UPDRS-III:** *Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale III*; **S-IPS:** Spätes Stadium (>8 Jahre Krankheitsdauer) des IPS

Während die Kohorten sich in der Gesamtsumme des MDS-UPDRS-III nicht signifikant unterschieden ( $p=0,388$ ), wiesen S-IPS-Probanden eine signifikant höhere ax-MDS-UPDRS-III-Teilsumme auf ( $p<0,001$ , **Grafik 3-1**). In der Höhe der LEDD unterschieden sich die Kohorten nicht signifikant ( $p=0,171$ ). Eine vergleichsweise größere Zahl der Probanden aus der S-IPS-Kohorte befand sich während der Durchführung der Gangaufgaben im funktionellen *On*-Status ( $p<0,001$ ).



**Grafik 3-1** Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und ax-MDS-UPDRS-III-Teilsumme.

Einfache lineare Regression. Datenpunkte (grün), Regressionsgerade (lila, *least squares* LSQ), 95%-Konfidenzintervall (lila gestrichelt).

**adj. R<sup>2</sup>:** korrigiertes Bestimmtheitsmaß; **ax-MDS-UPDRS-III:** Teilsumme des *Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale III* für axiale Funktionseinschränkungen (Summe der Items 3.1, 3.3 "Nackten", 3.9, 3.10, 3.12, 3.13)

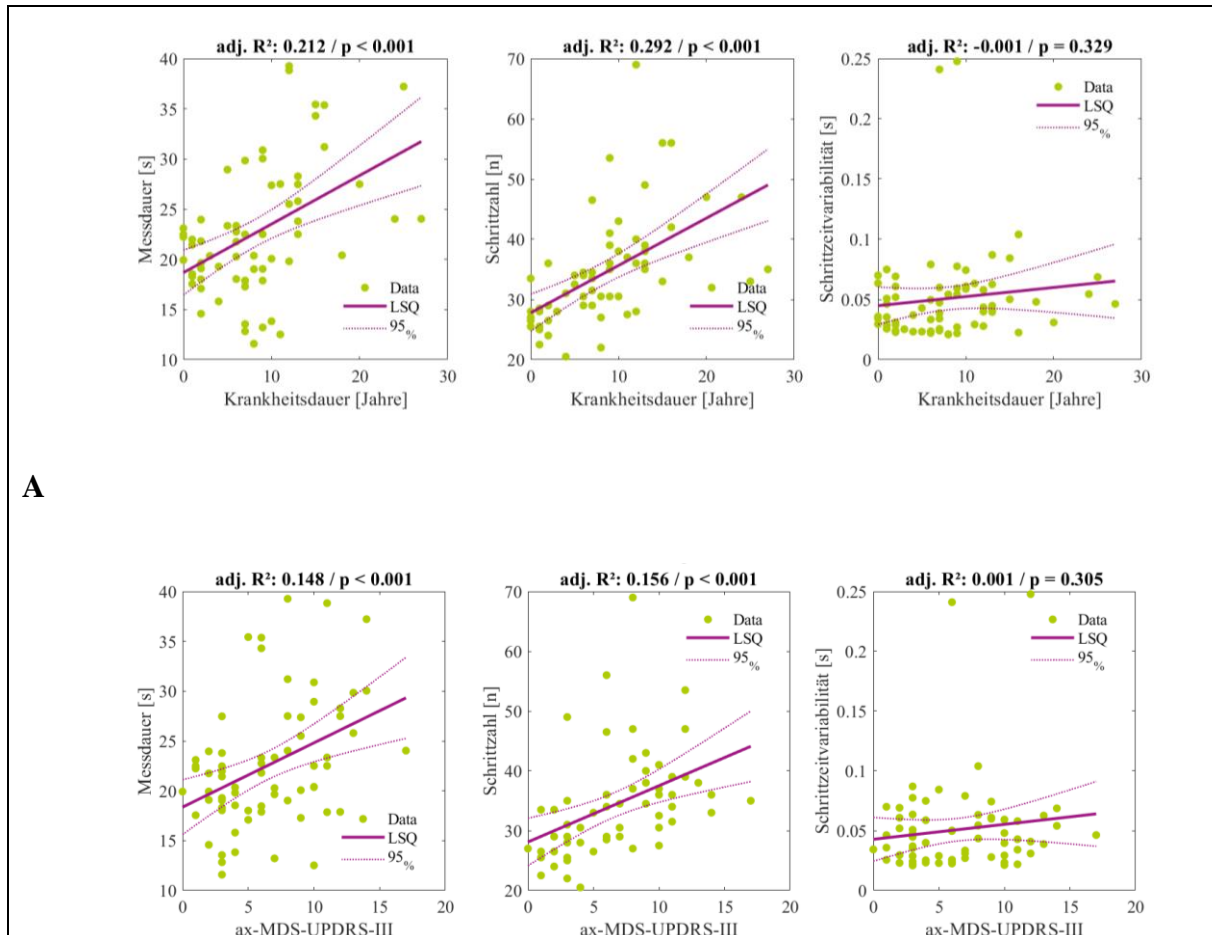
### 3.2 Hypothese (i): Geradeausgehen

*Welche der untersuchten quantitativen Gangparameter weisen beim Geradeausgehen einen linearen Zusammenhang mit Krankheitsdauer (a) und –schwere (b) auf?*

Für das 20m Geradeausgehen in normaler Geschwindigkeit zeigte sich ein positiver linearer Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Messdauer der Untersuchung (entspricht der Ganggeschwindigkeit) (adj. R<sup>2</sup>=0,212; p<0,001; siehe **Grafik 3-2 A**) sowie zwischen ax-MDS-UPDRS-III-Teilsumme und Messdauer (adj. R<sup>2</sup>=0,148; p<0,001; siehe **Grafik 3-2 B**). Auch stellte sich ein positiver linearer Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Schrittzahl (adj. R<sup>2</sup>=0,292; p<0,001) beziehungsweise ax-MDS-UPDRS-III-Teilsumme und Schrittzahl (adj. R<sup>2</sup>=0,156; p<0,001) dar.



Für die Schrittzeitvariabilität konnte kein linearer Zusammenhang mit der Krankheitsdauer (adj.  $R^2=-0,001$ ;  $p=0,329$ ) und der ax-MDS-UPDRS-III-Teilsumme (adj.  $R^2=0,001$ ;  $p=0,305$ ) gefunden werden.



**B**

### Grafik 3-2 20m Geradeausgehen: Ergebnisse

Zusammenhang zwischen quantitativen Gangparametern und Krankheitsdauer (**A**) bzw. ax-MDS-UPDRS-III-Teilsumme (**B**) beim 20m Geradeausgehen.

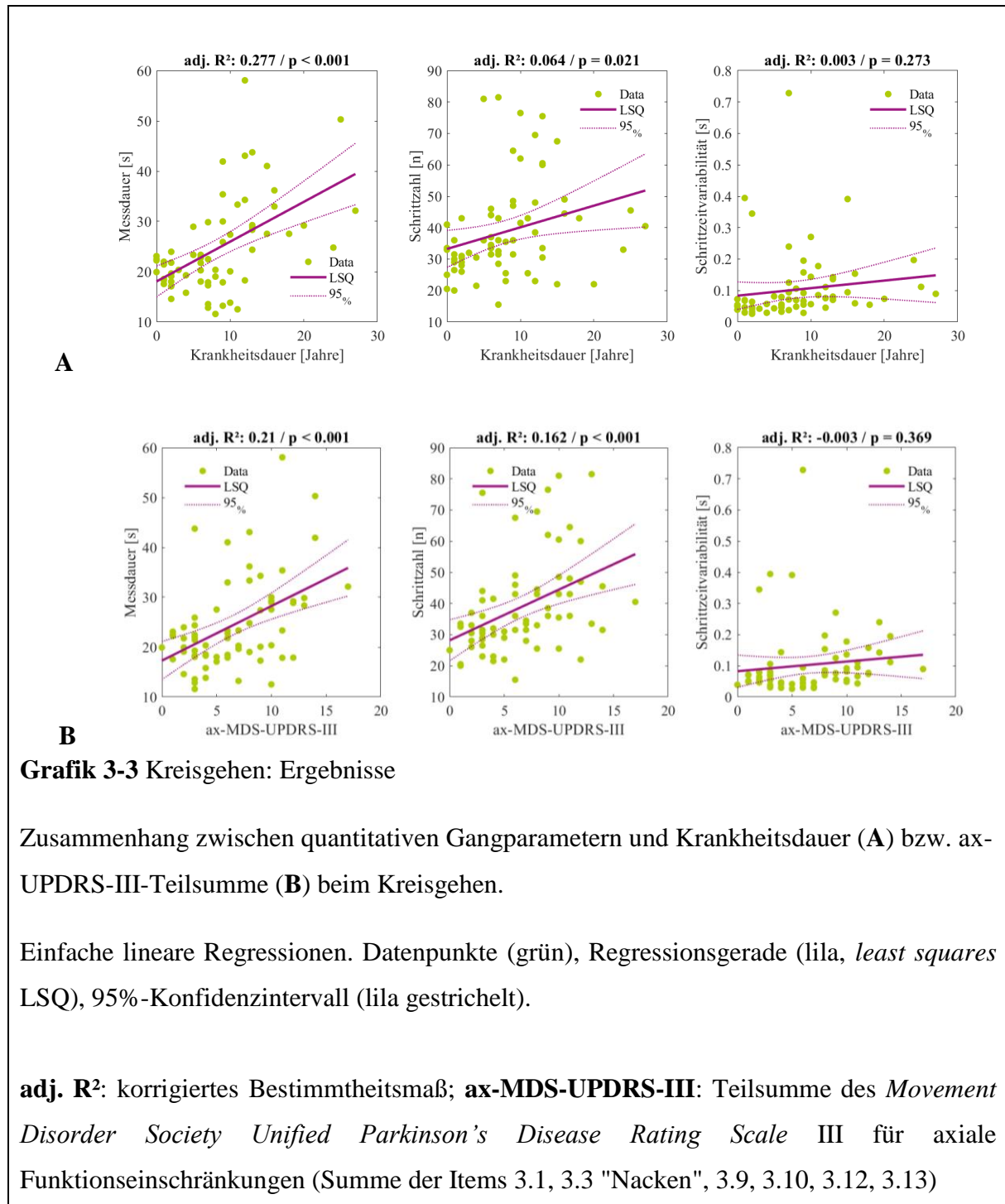
Einfache lineare Regressionen. Datenpunkte (grün), Regressionsgerade (lila, *least squares* LSQ), 95%-Konfidenzintervall (lila gestrichelt).

**adj.  $R^2$ :** korrigiertes Bestimmtheitsmaß ; **ax-MDS-UPDRS-III:** Teilsumme des *Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale III* für axiale Funktionseinschränkungen (Summe der Items 3.1, 3.3 "Nacken", 3.9, 3.10, 3.12, 3.13)

### 3.3 Hypothese (i): Kreisgehen

Welche der untersuchten quantitativen Gangparameter weisen beim Kreisgehen einen linearen Zusammenhang mit Krankheitsdauer (a) und –schwere (b) auf?

Beim Kreisgehen zeigte sich ein positiver linearer Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Messdauer (adj.  $R^2=0,277$ ;  $p<0,001$ ; siehe **Grafik 3-3 A**) sowie ax-MDS-UPDRS-III-Teilsumme und Messdauer (adj.  $R^2=0,21$ ;  $p<0,001$ ; siehe **Grafik 3-3 B**).

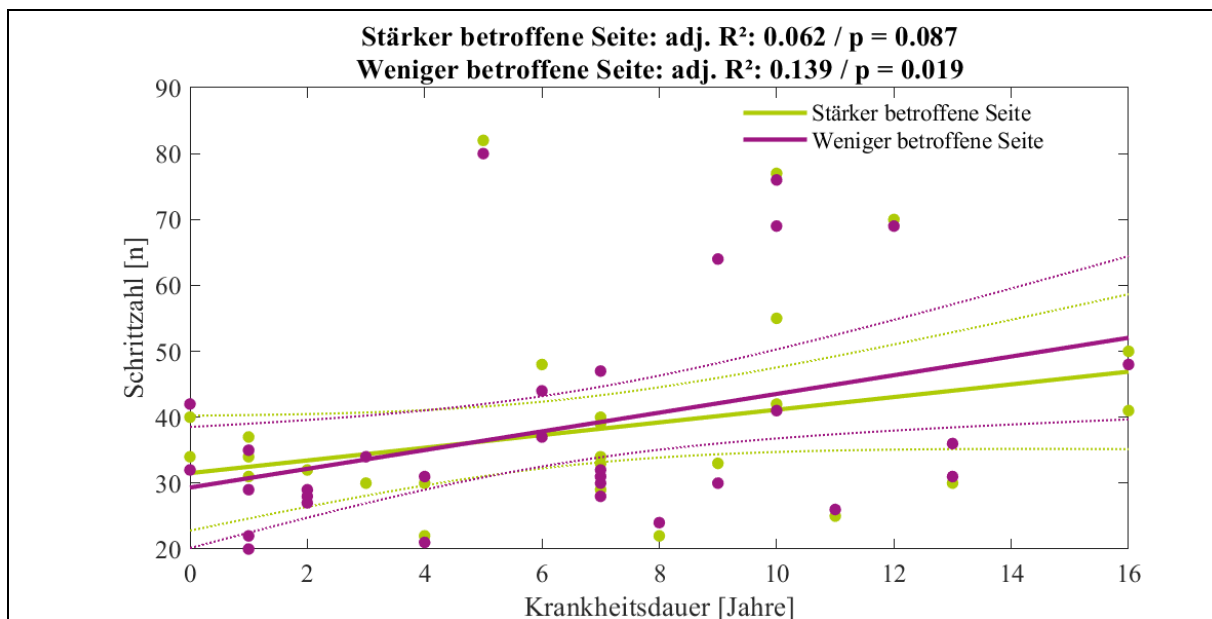


Ebenso wies die ax-MDS-UPDRS-III-Teilsumme einen positiven linearen Zusammenhang mit der Schrittzahl auf (adj.  $R^2=0,162$ ;  $p<0,001$ ). Der Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Schrittzahl stellte sich zwar als signifikant dar, jedoch erklärte in diesem Modell die Krankheitsdauer nur 6,4% der Varianz der Schrittzahl (adj.  $R^2=0,064$ ;  $p=0,021$ ). Für die Schritzeitvariabilität ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge (Krankheitsdauer: adj.  $R^2=0,003$ ;  $p=0,273$  bzw. ax-MDS-UPDRS-III-Teilsumme: adj.  $R^2=-0,003$ ;  $p=0,369$ ).

### 3.4 Hypothese (ii): Lateralisierung

*Welchen Einfluss hat die Gehrichtung beim Kreisgehen auf die Schrittzahl bei Patienten mit lateralisiertem IPS?*

In **Grafik 3-4** wird der Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und der Schrittzahl beim Kreisgehen in Richtung (schwerer betroffenes Bein ist bei der Drehung auf der Innenseite) sowie entgegengesetzt (schwerer betroffenes Bein ist bei der Drehung auf der Außenseite) der stärker betroffenen Seite bei Probanden, die eine Seitenbetonung des IPS aufweisen (siehe 1.6.1.2), dargestellt.



**Grafik 3-4** Lateralisierung: Ergebnisse

Zusammenhang zwischen Schrittzahl und Krankheitsdauer beim Kreisgehen in Richtung (grün, „stärker betroffene Seite“) und entgegengesetzt (lila, „weniger betroffene Seite“) der stärker betroffenen Seite bei Probanden mit Seitenbetonung des IPS.

Einfache lineare Regressionen. Datenpunkte (grün/lila), Regressionsgeraden (grün/lila, *least squares* LSQ), 95%-Konfidenzintervall (grün/lila gestrichelt).

**adj.  $R^2$** : korrigiertes Bestimmtheitsmaß ; **IPS**: idiopathisches Parkinson-Syndrom

Die Krankheitsdauer zeigte beim Gehen entgegen der stärker betroffenen Seite einen positiven linearen Zusammenhang mit der Schrittzahl (adj.  $R^2=0,139$ ;  $p=0,019$ ); in Richtung der stärker betroffenen Seite hingegen war der Zusammenhang nicht signifikant (adj.  $R^2=0,062$ ;  $p=0,087$ ).

#### 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte mittels sensorbasierter Bewegungsanalysen definierte Gangparameter, die im Rahmen der MODEP-Studie (fokussiert auf frühes IPS/F-IPS) als Progressionsmarker für das IPS identifiziert wurden (Hobert *et al.*, 2019; Micó-Amigo *et al.*, 2019), nun auch unter Einschluss von 23 IPS-Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (spätes IPS/S-IPS, aus der ComOn-Kohorte). Es sollte getestet werden, ob die Gangparameter insgesamt über den Verlauf des IPS eine lineare Veränderung/Verschlechterung zeigen und sich somit auch für die Messung von Progression über den gesamten IPS-Verlauf, also inklusive der späten Phase, eignen. Dies ist nicht selbsterklärend, da es Hinweise gibt, dass Symptome im Rahmen von chronischen Erkrankungen wie dem IPS nicht-lineare Verläufe bis hin zu U-förmigen Verläufen haben können (Kempster *et al.*, 2010; Maetzler *et al.*, 2012; Venuto *et al.*, 2016). Es kann auch vermutet werden, dass die Krankheitsprogression aufgrund der Akkumulation von Symptomen und Komorbiditäten, zumindest in Teilen, exponentiell verlaufen kann (siehe Einleitung, **Abbildung 1-2**). Die quantitativen Gangparameter Schrittzahl (Progressionsmarker für das Kreisgehen und das Geradeausgehen bei F-IPS: Hobert *et al.*, 2019; Micó-Amigo *et al.*, 2019), Schrittzeitvariabilität (Progressionsmarker für das Geradeausgehen bei F-IPS: Hobert *et al.*, 2019) und Messdauer (Progressionsmarker für das Kreisgehen bei F-IPS: Micó-Amigo *et al.*, 2019) wurden auf diese Assoziationen nun auch unter Hinzunahme einer späten IPS-Kohorte untersucht. Im Folgenden werden die Ergebnisse, aufgeteilt in die verschiedenen Assessments und Parameter, diskutiert.

**Hypothese (i): Welche der untersuchten quantitativen Gangparameter weisen beim Geradeausgehen einen linearen Zusammenhang mit Krankheitsdauer (a) und –schwere (b) auf?**

Beim Geradeausgehen zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und -schwere und Messdauer. Das heißt, je länger die Krankheit bestand und je schwerwiegender die motorischen Symptome waren, desto niedriger war die **Gehgeschwindigkeit**. Dieses Ergebnis bestätigt frühere Studien, die eine Abnahme der Gehgeschwindigkeit im longitudinalen Verlauf bei IPS-Patienten gezeigt haben (Ellis *et al.*, 2016).

Eine lineare Erhöhung der Schrittzahl bei IPS-Patienten wurde beim Geradeausgehen im Zusammenhang mit Krankheitsdauer und –schwere beobachtet. Da die Strecke für alle Probanden gleich lang (20m) war, jedoch mit zunehmender Dauer und Schwere der Erkrankung mehr Schritte benötigt wurden, kann eine **Verkürzung der Schrittlänge** als treibender Faktor für die Assoziation zwischen den klinischen Parametern und der Gehgeschwindigkeit postuliert werden (die beiden Parameter Schrittlänge und Schrittzahl pro Zeiteinheit (Kadenz) definieren die Gehgeschwindigkeit (Kwon *et al.*, 2017)). Eine derartige Abnahme der Schrittlänge ist in der Literatur beschrieben (Kwon *et al.*, 2017). Wir beobachten hier also den Effekt, dass die verkürzte Schrittlänge bei gleichbleibender Kadenz zu einer langsameren Geschwindigkeit führt. Die Verkürzung der Schrittlänge mit Zunahme der Krankheitsdauer und –schwere bis in ein spätes Stadium der Erkrankung lässt vermuten, dass die Schrittlänge ein guter Progressionsmarker für das IPS sein könnte.

Während der quantitative Gangparameter **Schrittzeitvariabilität** in der aus der MODEP-Studie hervorgegangenen Arbeit als geeigneter Progressionsmarker für F-IPS-Patienten identifiziert wurde (Hobert *et al.*, 2019), konnten wir in der Gesamtkohorte mit späten IPS-Patienten keine signifikante Veränderung in Abhängigkeit von Krankheitsdauer und –schwere beobachten. Da der Zusammenhang in der genannten Arbeit nur für F-IPS-, jedoch nicht für M-IPS-Patienten beobachtet wurde und auch wir keinen linearen Zusammenhang über alle mit Mobilität assoziierten Krankheitsstadien zeigen konnten, können zwei Effekte das Ergebnis erklären. Entweder ist (i) Schrittvariabilität nur in frühen IPS-Stadien ein guter Parameter für Krankheitsprogression, oder es liegt (ii) ein nicht-linearer (z.B. U-förmiger) Zusammenhang zwischen den Parametern vor, der mit unseren statistischen Methoden nicht detektiert werden kann. Die Abbildungen 3.2 und 3.3 sprechen eher für (i).

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse beim Geradeausgehen dafür, dass die Abnahme der Gehgeschwindigkeit sowie die Zunahme der Schrittzahl über die Zeit, d.h. im Verlauf der Erkrankung, nicht nur beim F-IPS besteht (Hobert *et al.*, 2019), sondern dieser lineare Zusammenhang tatsächlich bis in späte Krankheitsstadien (Krankheitsdauer in Jahren und Krankheitsschwere in Form des ax-MDS-UPDRS-III) zu beobachten ist.

**Hypothese (i): Welche der untersuchten quantitativen Gangparameter weisen beim Kreisgehen einen linearen Zusammenhang mit Krankheitsdauer (a) und –schwere (b) auf?**

Die **Gehgeschwindigkeit** wies beim Kreisgehen einen linearen Zusammenhang mit der Krankheitsdauer und –schwere auf. Während dieser Zusammenhang bereits für F-IPS-Patienten berichtet wurde (Micó-Amigo *et al.*, 2019), konnten wir hier erstmals zeigen, dass die Reduktion der Gehgeschwindigkeit in Assoziation mit Krankheitsdauer und –schwere einen linearen Verlauf über alle Stadien der Erkrankung, bei denen Patienten mobil sind, hinweg zeigt.

Es zeigte sich ebenso ein linearer Anstieg der Schrittzahl in Abhängigkeit von Krankheitsdauer und –schwere beim Kreisgehen. Dieses Ergebnis lässt aufgrund der immer gleich langen Gehstrecke von drei Umrundungen (Kreisdurchmesser 1,2m; Gesamtstrecke 11,3m) den Rückschluss zu, dass mit zunehmender Krankheitsdauer und –schwere auch eine **Verkürzung der Schrittlänge** zu beobachten ist. Verschiedene frühere Studien haben eine Schrittlängenverkürzung bzw. Zunahme der Schrittzahl beim Kreisgehen von Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen beschrieben (El-Gohary *et al.*, 2013; Mellone *et al.*, 2016). Wir konnten zeigen, dass sich diese Gangparameter über alle mobilitätsassoziierten Krankheitsstadien des IPS hinweg linear verändern.

Die von uns untersuchte **Schrittzeitvariabilität** zeigte auch beim Kreisgehen keinen linearen Zusammenhang mit der Krankheitsdauer und –schwere. Ein Grund hierfür könnte sein, dass in dieser Arbeit für die Berechnung der Schrittzeitvariabilität nicht die Zeit zwischen zwei Bodenberührungen desselben Fußes (*stride time*), sondern die Zeit zwischen der Bodenberührung des einen Fußes bis zu der des anderen verwendet wurde (*step time*). Da die von uns gewählte *step time* im Vergleich zur *stride time* mehr Messpunkte beinhaltet, steigt jedoch die Reliabilität im Hinblick auf die Messung der Gangvariabilität (Henderson *et al.*, 2016). Beim Kreisgehen könnte die unweigerlich induzierte Asymmetrie zwischen kreisinnerem und kreisäußerem Bein (Spildooren *et al.*, 2012) zusätzlich Unterschiede zwischen diesen beiden Variabilitätsparametern verursachen. Dies könnte erklären, weshalb wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Schrittzeitvariabilität und Krankheitsdauer sowie –schwere finden und damit die Ergebnisse der aus der MODEP-Studie hervorgegangenen Arbeit (Micó-Amigo *et al.*, 2019) nicht bestätigen konnten.

## Geradeausgehen und Kreisgehen in Zusammenschau

Interessanterweise ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Schrittzahl und Krankheitsdauer beim Kreisgehen in unserer Arbeit, jedoch werden hier lediglich 6,4% der Varianz der Schrittzahl durch die Krankheitsdauer erklärt. Beim Geradeausgehen hingegen werden knapp 30% der Varianz der Schrittzahl durch die Krankheitsdauer erklärt. Es scheint also Unterschiede in den Mechanismen zwischen Geradeausgehen und Kreisgehen zu geben, die zu einer längeren Messdauer und damit einer Verlangsamung der Ganggeschwindigkeit führen. Turcato *et al.* haben beobachtet, dass IPS-Patienten, die keine signifikanten Auffälligkeiten beim Geradeausgehen im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen aufweisen, beim Kreisgehen eine deutliche Verkürzung der Schrittlänge, aber auch eine Erhöhung der Kontaktzeit beider Füße mit dem Boden (*double support time*) aufweisen (Turcato *et al.*, 2018) und damit möglicherweise mit niedrigerer Kadenz gehen. Es hat sich gezeigt, dass die Kadenz beim Kreisgehen im Vergleich zum Geradeausgehen um mehr als 5% verringert ist (Godi, Giardini and Schieppati, 2019). Dies sind Hinweise darauf, dass die Schrittlänge nur einen Teil der Mechanismen darstellt, die bei IPS-Patienten zur Verlangsamung der Gehgeschwindigkeit beim Kreisgehen führen und könnte zur Erklärung des niedrigen Bestimmtheitsmaßes ( $\text{adj.}R^2=6,4\%$ ) für den Zusammenhang zwischen Schrittzahl und Krankheitsdauer in unserem statistischen Modell beitragen.

Im Vergleich zum Geradeausgehen stellt das Kreisgehen somit eine zusätzliche Herausforderung für IPS-Patienten dar, was insbesondere bei einer Beeinträchtigung axialer Funktionen (z.B. erhöhte Nackenrigidität), die eine Rotation beim Kreisgehen erschweren, Kompensationsstrategien erforderlich machen kann (Godi, Giardini and Schieppati, 2019). In Bezug auf die hier untersuchte Schrittzahl könnte es deshalb aus klinischer Sicht sinnvoll sein, diesen quantitativen Gangparameter bevorzugt beim Geradeausgehen zu bestimmen, um mögliche andere Mechanismen, die einen Zusammenhang mit der Krankheitsdauer beim Kreisgehen überlagern könnten, zu umgehen. Es sollte weiterhin untersucht werden, inwieweit sich ein linearer Zusammenhang anderer quantitativer Gangparameter, z.B. der *double support time* (Godi, Giardini and Schieppati, 2019), über alle mit Mobilität assoziierten Krankheitsstadien des IPS beim Kreisgehen abbildet. Aus klinischer Sicht ist sicherlich auch interessant, dass sich eine relative hohe Korrelation zwischen Schrittzahl und Krankheitsdauer beim Kreisgehen zeigt, jedoch eine niedrige Korrelation zwischen Schrittzahl und Krankheitsdauer (beim Geradeausgehen sind beide Korrelationen hoch). Dieser

Befund deutet darauf hin, dass Kreisgehen eine spezifischere Untersuchung darstellt, wenn Progression von Krankheitsschwere im Mittelpunkt der Evaluation steht.

Insbesondere die Geschwindigkeit, in der die Probanden die Strecken zurückgelegt haben, ist abhängig vom Medikationsstatus (*On/Off*), da die Wirkung der dopaminergen Medikation eine Erhöhung der Kadenz zur Folge haben kann (Kwon *et al.*, 2017). Es hat sich gezeigt, dass dopaminerge Medikation beim Geradeausgehen zu einer Erhöhung der Gehgeschwindigkeit führt, jedoch andere Gangparameter unbeeinflusst bleiben, was potentiell die Sturzgefahr erhöht (Elshehabi *et al.*, 2016). Die Veränderung von Gangparametern durch dopaminerge Medikation scheint zudem nur das Geradeausgehen, nicht jedoch das Kreisgehen zu betreffen (Conradsson *et al.*, 2017). In unserer Arbeit wurden die S-IPS-Patienten (ComOn-Kohorte) signifikant häufiger im *On*-Status gemessen als die F- und M-IPS-Patienten (MODEP-Kohorte) (MODEP: Mittelwert: 0,31, SD: 0,47 vs. ComOn: Mittelwert: 0,91, SD: 0,29;  $p < 0,001$ ), deshalb könnte der Zusammenhang zwischen Gehgeschwindigkeit und Krankheitsdauer in dieser Arbeit eher unterschätzt worden sein.

**Hypothese (ii): Lassen sich aus „lateralisierten“ (d.h. eine Seite des Körpers verstärkt fordernden) Ganguntersuchungen noch weitere Implikationen ableiten?**

Bei Berücksichtigung einer vorhandenen Seitenbetonung beim Kreisgehen (**Grafik 3-4**) wird ersichtlich, dass der lineare Zusammenhang zwischen Schrittzahl und Krankheitsdauer beim Gehen in Richtung der weniger betroffenen Seite größer ist als beim Gehen in Richtung der stärker betroffenen Seite (weniger betroffene Seite: adj.  $R^2=0,139$ ;  $p=0,019$ ; stärker betroffene Seite: adj.  $R^2=0,062$ ;  $p=0,087$ ). So werden in diesem Zusammenhang beim Kreisgehen in Richtung der weniger betroffenen Seite 13,9% der Varianz der Schrittzahl durch die Krankheitsdauer erklärt. Ein Grund hierfür könnte sein, dass beim Gehen in die Richtung der weniger betroffenen Seite das stärker betroffene Bein einen längeren Weg zurücklegt und daher die Einschränkung durch das IPS stärker zum Tragen kommt. Betrachtet man diese Erkenntnis im Hinblick auf vorangegangene Arbeiten, wonach die Drehung in Richtung der stärker betroffenen Seite für IPS-Patienten anspruchsvoller zu sein scheint (Haji Ghassemi *et al.*, 2019), ist es denkbar, dass eine Erhöhung der Schrittzahl beim Kreisgehen entgegengesetzt der stärker betroffenen Seite eine Art Kompensationsmechanismus darstellt. Aus klinischer Sicht könnte es deshalb sinnvoll sein, nach Feststellung einer Seitenbetonung des IPS den quantitativen Gangparameter Schrittzahl IMU-basiert beim Kreisgehen entgegengesetzt der stärker betroffenen Seite zu untersuchen, wenn Krankheitsprogression im Fokus der Evaluation steht.



## **Limitationen:**

Die kleine Gruppengröße kann als Limitation gesehen werden. Andererseits sollte von klinisch relevanten Parametern erwartet werden, dass auch kleine Gruppengrößen zu relevanten Ergebnissen führen. Auch ist die hier vorgestellte Gruppengröße (N=68) durchaus vergleichbar mit oder sogar größer als die von anderen in diesem Bereich publizierten Studien (Lonini *et al.*, 2018: N= 20; Bryant *et al.*, 2011: N=33). Weiterhin ist in dieser Arbeit der Einfluss von Alter (allerdings nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen) und Medikationsstatus (*On/Off*; die Untersuchung im *Off*-Zustand ist bei fortgeschrittenen IPS-Patienten oft schwer umzusetzen oder nicht verantwortbar) auf die untersuchten Zusammenhänge nicht näher betrachtet worden. Zukünftige Untersuchungen sollten diese Aspekte berücksichtigen, und insbesondere F-IPS (auch) in medikamentösen *On*-Phasen untersuchen. Weiterhin ist hier keine Kontrollgruppe inkludiert. Wir können also nicht beantworten, inwieweit z.B. Alter *per se* Veränderungen in den quantitativen Gangparametern erklärt. Wir nehmen jedoch an, dass dieser Einfluss in der untersuchten Alterskategorie niedrig ist. Hobert *et al.* zeigten beispielsweise eine jährliche Zunahme der Schrittzahl bei gesunden Kontrollgruppen von nur 0,7%/Jahr (Hobert *et al.*, 2019). Eine weitere Limitation ist, dass sich die Probanden der ComOn-Kohorte (S-IPS) am Beginn einer stationären frührehabilitativen geriatrischen Komplexbehandlung aufgrund einer akuten Behandlungsbedürftigkeit befanden, wohingegen die Probanden der MODEP-Kohorte (F- und M-IPS) im ambulanten Rahmen rekrutiert wurden. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die S-IPS-Probanden neben ihrer längeren Krankheitsdauer und –schwere auch zusätzlich durch ein akutes Ereignis stärker eingeschränkt waren. Wir haben deshalb eine Kalkulation der Gangparameter aus der Entlassungsuntersuchung der S-IPS-Patienten, die nach einer zweiwöchigen stationären frührehabilitativen Behandlung erfolgt ist, durchgeführt (Daten nicht gezeigt). Diese zeigten vergleichbare Zusammenhänge mit der Krankheitsdauer und –schwere, weshalb wir annehmen, dass die akute Behandlungsbedürftigkeit der S-IPS-Patienten keinen relevanten Faktor darstellt.

## 5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, quantitative Gangparameter, die mittels am Körper getragener Bewegungssensoren bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) unter Supervision objektiv erhoben wurden, im Hinblick auf ihren Zusammenhang mit Krankheitsdauer und –schwere zu untersuchen. Dafür wurden die in vorangegangenen Studien (Hobert *et al.*, 2019; Micó-Amigo *et al.*, 2019) als Progressionsmarker im frühen Stadium (F-IPS) identifizierten quantitativen Gangparameter Schrittzahl und Messdauer sowie die Schrittzeitvariabilität von Patienten mit unterschiedlich langer Krankheitsdauer (0-27 Jahre) sowie unterschiedlicher Krankheitsschwere (axiale Funktionseinschränkung) beim Geradeausgehen sowie beim Kreisgehen ermittelt und mittels einfacher linearer Regression hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Gangparametern und Krankheitsdauer sowie –schwere getestet. Es konnte gezeigt werden, dass die Schrittzahl und die Messdauer beim Kreisgehen und beim Geradeausgehen mit zunehmender Krankheitsdauer und –schwere signifikant ansteigen. Damit könnten die genannten quantitativen Gangparameter in der Abklärung des Effekts therapeutischer Interventionen und der Diagnostik hilfreich sein. Weiterhin zeigt das Kreisgehen entgegengesetzt der stärker betroffenen Seite bei unilateraler Symptomatik einen stärkeren Zusammenhang zwischen Schrittzahl und Krankheitsdauer als das Kreisgehen in Richtung der stärker betroffenen Seite. Diese Erkenntnis ist von klinischer Relevanz, könnte die sensorbasierte Messung der Schrittzahl beim Gehen entgegengesetzt der stärker betroffenen Seite doch einen besseren Zusammenhang mit der Krankheitsdauer liefern und damit hilfreich bei der klinischen Einschätzung des IPS sein. Die Ergebnisse liefern Hinweise dafür, dass die in vorangegangenen Studien (Hobert *et al.*, 2019; Micó-Amigo *et al.*, 2019) gezeigten linearen Veränderungen der quantitativen Gangparameter sich über die gesamte mobile Phase des IPS weiterhin linear verändern, sodass sie als quantitative Progressionsmarker verwendet werden könnten. Es muss jedoch weitergehend mithilfe gesunder Kontrollgruppen in vergleichbarem Alter untersucht werden, inwiefern der Anstieg der Schrittzahl und Messdauer beim Geradeausgehen und Kreisgehen bis ins späte Stadium tatsächlich Folge des IPS ist. Diese Arbeit liefert Hinweise darauf, dass quantitative Gangparameter aus tragbaren Bewegungssensoren in Zukunft bei der objektiven Beurteilung therapeutischer Interventionen oder in der Diagnostik hilfreiche Informationen liefern könnten.

## 6 Literaturverzeichnis

- Abbruzzese, G. *et al.* (2016) ‘Rehabilitation for Parkinson’s disease: Current outlook and future challenges’, *Parkinsonism & Related Disorders*. Elsevier, 22, pp. S60–S64. doi: 10.1016/J.PARKRELDIS.2015.09.005.
- Ahlskog, J. E. and Muentzer, M. D. (2001) ‘Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature’, *Movement Disorders*. John Wiley & Sons, Ltd, 16(3), pp. 448–458. doi: 10.1002/mds.1090.
- Ascherio, A. and Schwarzschild, M. A. (2016) ‘The epidemiology of Parkinson’s disease: risk factors and prevention’, *The Lancet Neurology*. Elsevier, 15(12), pp. 1257–1272. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7.
- Ball, N. *et al.* (2019) ‘Parkinson’s Disease and the Environment’, *Frontiers in Neurology*. Frontiers, 10, p. 218. doi: 10.3389/fneur.2019.00218.
- Bastide, M. F. *et al.* (2015) ‘Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson’s disease’, *Progress in Neurobiology*. Pergamon, 132, pp. 96–168. doi: 10.1016/J.PNEUROBIO.2015.07.002.
- Becker, G. *et al.* (1995) ‘Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson’s disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography.’, *Neurology*. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology, 45(1), pp. 182–4. doi: 10.1212/wnl.45.1.182.
- Berg, D. *et al.* (2008) ‘Brain iron pathways and their relevance to Parkinson’s disease’, *Journal of Neurochemistry*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 79(2), pp. 225–236. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00608.x.
- Bernhard, F. P. *et al.* (2018) ‘Wearables for gait and balance assessment in the neurological ward - study design and first results of a prospective cross-sectional feasibility study with 384 inpatients’, *BMC Neurology*. BioMed Central, 18(1), p. 114. doi: 10.1186/s12883-018-1111-7.
- Blesa, J. *et al.* (2015) ‘Oxidative stress and Parkinson’s disease’, *Frontiers in Neuroanatomy*. Frontiers, 9, p. 91. doi: 10.3389/fnana.2015.00091.
- Bloem, B. R. (1992) ‘Postural instability in Parkinson’s disease’, *Clinical Neurology and Neurosurgery*. Elsevier, 94, pp. 41–45. doi: 10.1016/0303-8467(92)90018-X.

Borovac, J. A. (2016) 'Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology.', *The Yale journal of biology and medicine*. Yale Journal of Biology and Medicine, 89(1), pp. 37–47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27505015> (Accessed: 20 August 2019).

Braak, H. *et al.* (2003) 'Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen', *Journal of Neural Transmission*, 110(5), pp. 517–536. doi: 10.1007/s00702-002-0808-2.

Braak, H. *et al.* (2004) 'Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology', *Cell and Tissue Research*. Springer-Verlag, 318(1), pp. 121–134. doi: 10.1007/s00441-004-0956-9.

Breckenridge, C. B. *et al.* (2016) 'Association between Parkinson's Disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta-Analysis.', *PloS one*. Public Library of Science, 11(4), p. e0151841. doi: 10.1371/journal.pone.0151841.

Bryant, M. S. *et al.* (2011) 'Gait variability in Parkinson's disease: Influence of walking speed and dopaminergic treatment', *Neurological Research*, 33(9), pp. 959–964. doi: 10.1179/1743132811Y.0000000044.

Buckley, C. *et al.* (2019) 'The Role of Movement Analysis in Diagnosing and Monitoring Neurodegenerative Conditions: Insights from Gait and Postural Control.', *Brain sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 9(2). doi: 10.3390/brainsci9020034.

Callisaya, M. L. *et al.* (2011) 'Gait, gait variability and the risk of multiple incident falls in older people: A population-based study', *Age and Ageing*, 40(4), pp. 481–487. doi: 10.1093/ageing/afr055.

Chapuis, S. *et al.* (2005) 'Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life', *Movement Disorders*. John Wiley & Sons, Ltd, 20(2), pp. 224–230. doi: 10.1002/mds.20279.

Coelho, M. and Ferreira, J. J. (2012) 'Late-stage Parkinson disease', *Nature Reviews Neurology*, 8(8), pp. 435–442. doi: 10.1038/nrneurol.2012.126.

Conradsson, D. *et al.* (2017) 'Pre- and unplanned walking turns in Parkinson's disease – Effects of dopaminergic medication', *Neuroscience*. Elsevier Ltd, 341, pp. 18–26. doi:

10.1016/j.neuroscience.2016.11.016.

Dickson, D. W. *et al.* (2009) 'Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease', *Parkinsonism & Related Disorders*, 15, pp. S1–S5. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70769-2.

Dickson, D. W. (2018) 'Neuropathology of Parkinson disease.', *Parkinsonism & related disorders*. NIH Public Access, 46 Suppl 1(Suppl 1), pp. S30–S33. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.07.033.

Donath, L., Faude, O., Lichtenstein, E., Pagenstert, G., *et al.* (2016) 'Mobile inertial sensor based gait analysis: Validity and reliability of spatiotemporal gait characteristics in healthy seniors', *Gait & Posture*. Elsevier, 49, pp. 371–374. doi: 10.1016/J.GAITPOST.2016.07.269.

Donath, L., Faude, O., Lichtenstein, E., Nüesch, C., *et al.* (2016) 'Validity and reliability of a portable gait analysis system for measuring spatiotemporal gait characteristics: comparison to an instrumented treadmill', *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. BioMed Central, 13. doi: 10.1186/S12984-016-0115-Z.

El-Gohary, M. *et al.* (2013) 'Continuous Monitoring of Turning in Patients with Movement Disability', *Sensors*. MDPI AG, 14(1), pp. 356–369. doi: 10.3390/s140100356.

Elbaz, A. *et al.* (2016) 'Epidemiology of Parkinson's disease', *Revue Neurologique*. Elsevier Masson, 172(1), pp. 14–26. doi: 10.1016/J.NEUROL.2015.09.012.

Ellis, T. D. *et al.* (2016) 'Identifying clinical measures that most accurately reflect the progression of disability in Parkinson disease', *Parkinsonism and Related Disorders*. Elsevier Ltd, 25, pp. 65–71. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.02.006.

Elshehabi, M. *et al.* (2016) 'Limited effect of dopaminergic medication on straight walking and turning in early-to-moderate parkinson's disease during single and dual tasking', *Frontiers in Aging Neuroscience*. Frontiers Media S.A., 8(JAN). doi: 10.3389/fnagi.2016.00004.

Fasano, A. *et al.* (2015) 'Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease', *The Lancet Neurology*. Elsevier, 14(6), pp. 625–639. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00007-1.

Fearnley, J. M. and Lees, A. J. (1991) 'AGEING AND PARKINSON'S DISEASE: SUBSTANTIA NIGRA REGIONAL SELECTIVITY', *Brain*. Narnia, 114(5), pp. 2283–2301. doi: 10.1093/brain/114.5.2283.

Fereshtehnejad, S.-M. and Postuma, R. B. (2017) 'Subtypes of Parkinson's Disease: What Do

They Tell Us About Disease Progression?', *Current Neurology and Neuroscience Reports*. Springer US, 17(4), p. 34. doi: 10.1007/s11910-017-0738-x.

Fox, S. H. *et al.* (2011) 'The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease', *Movement Disorders*. John Wiley & Sons, Ltd, 26(S3), pp. S2–S41. doi: 10.1002/mds.23829.

Geritz, J. *et al.* (2020) 'Motor, cognitive and mobility deficits in 1000 geriatric patients: protocol of a quantitative observational study before and after routine clinical geriatric treatment - The ComOn-study', *BMC Geriatrics*. BioMed Central Ltd., 20(1), pp. 1–13. doi: 10.1186/s12877-020-1445-z.

Gironell, A. *et al.* (2018) 'Tremor Types in Parkinson Disease: A Descriptive Study Using a New Classification.', *Parkinson's disease*. Hindawi Limited, 2018, p. 4327597. doi: 10.1155/2018/4327597.

Godi, M., Giardini, M. and Schieppati, M. (2019) 'Walking along curved trajectories. Changes with age and Parkinson's disease. Hints to rehabilitation', *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fneur.2019.00532.

Goetz, C. G. *et al.* (2008) 'Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results', *Movement Disorders*, 23(15), pp. 2129–2170. doi: 10.1002/mds.22340.

Haji Ghassemi, N. *et al.* (2019) 'Turning Analysis during Standardized Test Using On-Shoe Wearable Sensors in Parkinson's Disease', *Sensors*. MDPI AG, 19(14), p. 3103. doi: 10.3390/s19143103.

Halliday, G. M. and Stevens, C. H. (2011) 'Glia: Initiators and progressors of pathology in Parkinson's disease', *Movement Disorders*. John Wiley & Sons, Ltd, 26(1), pp. 6–17. doi: 10.1002/mds.23455.

Hauser, R. A. (2009) 'Levodopa: Past, Present, and Future', *European Neurology*. Karger Publishers, 62(1), pp. 1–8. doi: 10.1159/000215875.

Hely, M. A. *et al.* (2008) 'The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years', *Movement Disorders*. John Wiley & Sons, Ltd, 23(6), pp. 837–844. doi: 10.1002/mds.21956.

Henderson, E. J. *et al.* (2016) 'Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's

disease (ReSPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial', *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group, 15(3), pp. 249–258. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00389-0.

Hilker, R. *et al.* (2009) 'Tiefe Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinson-Syndrom', *Der Nervenarzt*. Springer-Verlag, 80(6), pp. 646–655. doi: 10.1007/s00115-009-2695-3.

Hobert, M. A. *et al.* (2014) 'Technical and clinical view on ambulatory assessment in Parkinson's disease', *Acta Neurologica Scandinavica*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 130(3), pp. 139–147. doi: 10.1111/ane.12248.

Hobert, M. A. *et al.* (2019) 'Progressive Gait Deficits in Parkinson's Disease: A Wearable-Based Biannual 5-Year Prospective Study', *Frontiers in Aging Neuroscience*. Frontiers, 11, p. 22. doi: 10.3389/fnagi.2019.00022.

Hughes, A. J. *et al.* (1992) 'Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases.', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55(3), pp. 181–184. doi: 10.1136/jnnp.55.3.181.

Jankovic, J. and Kapadia, A. S. (2001) 'Functional decline in Parkinson disease.', *Archives of neurology*, 58(10), pp. 1611–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11594919> (Accessed: 8 June 2019).

Kempster, P. A. *et al.* (2010) 'Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study', *Brain*. Narnia, 133(6), pp. 1755–1762. doi: 10.1093/brain/awq059.

Klinke, R. *et al.* (2010) *Physiologie*. 6. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

Klockgether, T. (2004) 'Parkinson's disease: clinical aspects', *Cell and Tissue Research*. Springer-Verlag, 318(1), pp. 115–120. doi: 10.1007/s00441-004-0975-6.

Kordower, J. H. *et al.* (2013) 'Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease', *Brain*, 136(8), pp. 2419–2431. doi: 10.1093/brain/awt192.

Kwon, K.-Y. *et al.* (2017) 'Recuperation of slow walking in de novo Parkinson's disease is more closely associated with increased cadence, rather than with expanded stride length', *Gait & Posture*. Elsevier B.V., 58, pp. 1–6. doi: 10.1016/j.gaitpost.2017.06.266.

Lang, A. E. and Espay, A. J. (2018) 'Disease Modification in Parkinson's Disease: Current

Approaches, Challenges, and Future Considerations’, *Movement Disorders*, 33(5), pp. 660–677. doi: 10.1002/mds.27360.

Lesage, S. and Brice, A. (2009) ‘Parkinson’s disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors’, *Human Molecular Genetics*. Narnia, 18(R1), pp. R48–R59. doi: 10.1093/hmg/ddp012.

Lill, C. M. *et al.* (2012) ‘Comprehensive Research Synopsis and Systematic Meta-Analyses in Parkinson’s Disease Genetics: The PDGene Database’, *PLoS Genetics*. Edited by A. J. Myers. Public Library of Science, 8(3), p. e1002548. doi: 10.1371/journal.pgen.1002548.

Litvan, I. (2007) ‘Update of atypical Parkinsonian disorders.’, *Current opinion in neurology*, 20(4), pp. 434–7. doi: 10.1097/WCO.0b013e32823ecfa7.

Lonini, L. *et al.* (2018) ‘Wearable sensors for Parkinson’s disease: which data are worth collecting for training symptom detection models’, *npj Digital Medicine*, 1(1), p. 64. doi: 10.1038/s41746-018-0071-z.

Lotankar, S., Prabhavalkar, K. S. and Bhatt, L. K. (2017) ‘Biomarkers for Parkinson’s Disease: Recent Advancement’, *Neuroscience Bulletin*. Springer Singapore, 33(5), pp. 585–597. doi: 10.1007/s12264-017-0183-5.

Maetzler, W. *et al.* (2012) ‘Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson’s disease’, *PLoS ONE*. Public Library of Science, 7(3), p. e32240. doi: 10.1371/journal.pone.0032240.

Maetzler, W. *et al.* (2013) ‘Quantitative wearable sensors for objective assessment of Parkinson’s disease’, *Movement Disorders*. John Wiley & Sons, Ltd, 28(12), pp. 1628–1637. doi: 10.1002/mds.25628.

Maetzler, W., Klucken, J. and Horne, M. (2016) ‘A clinical view on the development of technology-based tools in managing Parkinson’s disease’, *Movement Disorders*. John Wiley & Sons, Ltd, 31(9), pp. 1263–1271. doi: 10.1002/mds.26673.

Maetzler, W., Liepelt, I. and Berg, D. (2009) ‘Progression of Parkinson’s disease in the clinical phase: potential markers’, *The Lancet Neurology*, pp. 1158–1171. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70291-1.

Magrinelli, F. *et al.* (2016) ‘Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson’s Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation’, *Parkinson’s Disease*. Hindawi, 2016, pp.



1–18. doi: 10.1155/2016/9832839.

Marsili, L., Rizzo, G. and Colosimo, C. (2018) ‘Diagnostic Criteria for Parkinson’s Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease’, *Frontiers in Neurology*. Frontiers, 9, p. 156. doi: 10.3389/fneur.2018.00156.

Martino, R. *et al.* (2017) ‘Onset and progression factors in Parkinson’s disease: A systematic review’, *NeuroToxicology*. Elsevier, 61, pp. 132–141. doi: 10.1016/J.NEURO.2016.04.003.

McIntyre, C. C. and Anderson, R. W. (2016) ‘Deep brain stimulation mechanisms: the control of network activity via neurochemistry modulation’, *Journal of Neurochemistry*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 139, pp. 338–345. doi: 10.1111/jnc.13649.

Mellone, S. *et al.* (2016) ‘The quality of turning in Parkinson’s disease: a compensatory strategy to prevent postural instability?’, *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. BioMed Central Ltd., 13(1), p. 39. doi: 10.1186/s12984-016-0147-4.

Micó-Amigo, M. E. *et al.* (2019) ‘Potential Markers of Progression in Idiopathic Parkinson’s Disease Derived From Assessment of Circular Gait With a Single Body-Fixed-Sensor: A 5 Year Longitudinal Study’, *Frontiers in Human Neuroscience*. Frontiers, 13, p. 59. doi: 10.3389/fnhum.2019.00059.

Nerius, M., Fink, A. and Doblhammer, G. (2017) ‘Parkinson’s disease in Germany: prevalence and incidence based on health claims data’, *Acta Neurologica Scandinavica*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 136(5), pp. 386–392. doi: 10.1111/ane.12694.

Noyce, A. J. *et al.* (2012) ‘Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease’, *Annals of Neurology*. John Wiley & Sons, Ltd, 72(6), pp. 893–901. doi: 10.1002/ana.23687.

O’Gorman Tuura, R. L., Baumann, C. R. and Baumann-Vogel, H. (2018) ‘Beyond Dopamine: GABA, Glutamate, and the Axial Symptoms of Parkinson Disease’, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A., 9(SEP), p. 806. doi: 10.3389/fneur.2018.00806.

Oertel, W. and Schulz, J. B. (2016) ‘Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists’, *Journal of Neurochemistry*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 139, pp. 325–337. doi: 10.1111/jnc.13750.

Okuma, Y. (2014) ‘Practical approach to freezing of gait in Parkinson’s disease’, *Practical Neurology*, 14(4), pp. 222–230. doi: 10.1136/practneurol-2013-000743.

- Pagano, G., Niccolini, F. and Politis, M. (2016) 'Imaging in Parkinson's disease.', *Clinical medicine (London, England)*. Royal College of Physicians, 16(4), pp. 371–5. doi: 10.7861/clinmedicine.16-4-371.
- Palmer, J. L. *et al.* (2010) 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Motor Exam: inter-rater reliability of advanced practice nurse and neurologist assessments.', *Journal of advanced nursing*. NIH Public Access, 66(6), pp. 1382–7. doi: 10.1111/j.1365-2648.2010.05313.x.
- Parkinson, J. (1817) 'An Essay on the Shaking Palsy.' London: Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones.
- Pfeiffer, R. F. (2016) 'Non-motor symptoms in Parkinson's disease', *Parkinsonism & Related Disorders*. Elsevier, 22, pp. S119–S122. doi: 10.1016/J.PARKRELDIS.2015.09.004.
- Pham, M. H. *et al.* (2017) 'Validation of a Step Detection Algorithm during Straight Walking and Turning in Patients with Parkinson's Disease and Older Adults Using an Inertial Measurement Unit at the Lower Back', *Frontiers in Neurology*. Frontiers, 8, p. 457. doi: 10.3389/fneur.2017.00457.
- Poewe, W. and Mahlknecht, P. (2009) 'The clinical progression of Parkinson's disease', *Parkinsonism & Related Disorders*, 15, pp. S28–S32. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70831-4.
- Postuma, R. B. *et al.* (2015) 'MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease', *Movement Disorders*. John Wiley & Sons, Ltd, 30(12), pp. 1591–1601. doi: 10.1002/mds.26424.
- Pringsheim, T. *et al.* (2014) 'The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis', *Movement Disorders*, 29(13), pp. 1583–1590. doi: 10.1002/mds.25945.
- Quinn, N. P. (1998) 'Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease.', *Neurology*. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology, 51(2 Suppl 2), pp. S25-9. doi: 10.1212/wnl.51.2\_suppl\_2.s25.
- Rocca, W. A. (2018) 'The burden of Parkinson's disease: a worldwide perspective.', *The Lancet. Neurology*. Elsevier, 17(11), pp. 928–929. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30355-7.
- Sardi, S. P., Cedarbaum, J. M. and Brundin, P. (2018) 'Targeted Therapies for Parkinson's Disease: From Genetics to the Clinic', *Movement Disorders*, 33(5), pp. 684–696. doi: 10.1002/mds.27414.

- Satake, W. *et al.* (2009) ‘Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson’s disease’, *Nature Genetics*. Nature Publishing Group, 41(12), pp. 1303–1307. doi: 10.1038/ng.485.
- Schilder, J. C. M. *et al.* (2017) ‘The terminology of akinesia, bradykinesia and hypokinesia: Past, present and future’, *Parkinsonism & Related Disorders*. Elsevier, 37, pp. 27–35. doi: 10.1016/J.PARKRELDIS.2017.01.010.
- Schwarzschild, M. A. *et al.* (2019) ‘Sex differences by design and outcome in the Safety of Urate Elevation in PD (SURE-PD) trial.’, *Neurology*, 93(14), pp. e1328–e1338. doi: 10.1212/WNL.00000000000008194.
- Simón-Sánchez, J. *et al.* (2009) ‘Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson’s disease’, *Nature Genetics*. Nature Publishing Group, 41(12), pp. 1308–1312. doi: 10.1038/ng.487.
- Spildooren, J. *et al.* (2012) ‘Turning and unilateral cueing in Parkinson’s disease patients with and without freezing of gait’, *Neuroscience*, 207, pp. 298–306. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.01.024.
- Stefanova, E. *et al.* (2015) ‘Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson’s Disease Using the Movement Disorder Society Task Force Criteria: Cross-Sectional Study in Hoehn and Yahr Stage 1’, *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. Karger Publishers, 40(3–4), pp. 199–209. doi: 10.1159/000433421.
- Sun, M.-F. and Shen, Y.-Q. (2018) ‘Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson’s Disease’, *Ageing Research Reviews*, 45, pp. 53–61. doi: 10.1016/j.arr.2018.04.004.
- Tolosa, E., Wenning, G. and Poewe, W. (2006) ‘The diagnosis of Parkinson’s disease’, *The Lancet Neurology*. Elsevier, 5(1), pp. 75–86. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70285-4.
- Tomlinson, C. L. *et al.* (2010) ‘Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson’s disease’, *Movement Disorders*, 25(15), pp. 2649–2653. doi: 10.1002/mds.23429.
- Tsiouris, K. M. *et al.* (2017) ‘Predicting rapid progression of Parkinson’s Disease at baseline patients evaluation’, in *2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. IEEE, pp. 3898–3901. doi: 10.1109/EMBC.2017.8037708.
- Turcato, A. M. *et al.* (2018) ‘Abnormal gait pattern emerges during curved trajectories in high-

functioning Parkinsonian patients walking in line at normal speed', *PLOS ONE*. Edited by Y.-K. Jan. Public Library of Science, 13(5), p. e0197264. doi: 10.1371/journal.pone.0197264.

Twelves, D., Perkins, K. S. M. and Counsell, C. (2003) 'Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease', *Movement Disorders*. John Wiley & Sons, Ltd, 18(1), pp. 19–31. doi: 10.1002/mds.10305.

Venuto, C. S. *et al.* (2016) 'A review of disease progression models of Parkinson's disease and applications in clinical trials', *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc., pp. 947–956. doi: 10.1002/mds.26644.

Wichmann, T. (2019) 'Changing views of the pathophysiology of Parkinsonism', *Movement Disorders*. John Wiley & Sons, Ltd. doi: 10.1002/mds.27741.

Yu, G. *et al.* (2016) 'Potential of IMU Sensors in Performance Analysis of Professional Alpine Skiers.', *Sensors (Basel, Switzerland)*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 16(4), p. 463. doi: 10.3390/s16040463.

## 7 Anhänge

### 7.1 Danksagung

Mein Dank gilt der gesamten Arbeitsgruppe für Neurogeriatrie am UKSH in Kiel um Prof. Walter Maetzler, die mir in allen fachlichen, technischen und organisatorischen Fragen unterstützend zur Seite stand.

Danke an Walter für die immer konstruktive Kritik und dein stets offenes Ohr.

Danke an Julius für die Geduld und Unterstützung bei Fragen zu Datenverarbeitung und Statistik.

Danke an Hanna für die tolle Einarbeitung bei der Datenakquise und Unterstützung bei Fragen aller Art.

Danke an Clint für die Hilfe bei der Verarbeitung der Sensordaten und schnelle Klärung technischer Fragen.

Danke an Corina und Crispy für den Durchblick bei Datenbanken und Formularen.

Danke an Markus und Morad für Ratschläge fachlicher und technischer Art.

Es hat Spaß gemacht, Teil dieses Teams zu sein!

## 7.2 Akademischer Lebenslauf

### **Ausbildung und Qualifikation**

**Seit 02/2019** Doktorand in der AG Neurogeriatrie (Prof. Maetzler), Klinik für Neurologie am UKSH Campus Kiel

Titel: „Quantitative Gangparameter aus sensorbasierten Bewegungsanalysen als Progressionsmarker beim idiopathischen Parkinson-Syndrom“

Arbeit eingereicht 06/2020

**Seit 10/2014** Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

09/2016 M1-Examen

04/2020 M2-Examen

voraussichtlich Sommer 2021 M3-Examen

**2006-2014** Gymnasium

2014 Abitur am Sophie-Scholl-Gymnasium in Itzehoe