

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

DER EFFEKT VON STURZANGST UND VORHERGEHENDEN STÜRZEN AUF DIE GANGVARIABILITÄT BEI IDIOPATHISCHEM PARKINSONSYNDROM

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

vorgelegt von
Alexander Grüter
aus Stadtlohn
Kiel, 2022

1.Berichterstatter: Prof. Dr. Walter Maetzler

2.Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas Seekamp

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.2023

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 05.07.2023

gez.: Dr. med. Dipl.-Psych. Nils G. Margraf

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einführung	1
1.1 Das idiopathische Parkinsonsyndrom	2
1.1.1 Definition	2
1.1.2 Epidemiologie	2
1.1.3 Pathogenese	3
1.1.4 Symptome und Klinik	8
1.1.5 Auswirkung des idiopathischen Parkinsonsyndroms auf Gang und Gleichgewicht	9
1.1.6 Therapie	10
1.1.7 Sturzangst und vorhergehende Stürze	12
1.2 Ganganalysen	13
1.2.1 Klinische Ganganalysen	13
1.2.2 Inertiale Messeinheiten	14
1.2.3 Das Gangbild und die Rolle kognitiver Einschränkungen beim Gehen	15
1.3 Ziel der Arbeit	16
2 Methoden	17
2.1 Stichprobe	17
2.2 Die ComOn Studie	18
2.3 Assessment	18
2.3.1 Gangparadigmen	18
2.3.2 Quantitatives Ganganalysesystem	19
2.3.3 Sturzangst und vorhergehende Stürze	19

2.3.4	Krankheitsschwere, Kognition und psychisches Wohlbefunden	20
2.4	Statistische Analyse	20
3	Ergebnisse	22
3.1	Deskriptive Statistik	22
3.2	<i>Single tasking normal pace (STnp)</i>	23
3.2.1	Beschreibung der Probandengruppe	23
3.2.2	Schrittweise Regressionsanalyse unter <i>STnp</i> - Bedingungen	24
3.2.3	Erweiterte Analysen	24
3.3	<i>Single tasking fast pace (STfp)</i>	25
3.3.1	Beschreibung der Probandengruppe	25
3.3.2	Schrittweise Regressionsanalyse unter <i>STfp</i> -Bedingungen	25
3.4	Motorisch motorisches <i>Dual tasking (DTmm)</i>	25
3.4.1	Beschreibung der Probandengruppe	25
3.4.2	Schrittweise Regressionsanalyse unter <i>DTmm</i> - Bedingungen	26
3.4.3	Erweiterte Analysen	26
3.5	Kognitiv motorisches <i>Dual tasking (DTcm)</i>	27
3.5.1	Beschreibung der Probandengruppe	27
3.5.2	Schrittweise Regressionsanalyse unter <i>DTcm</i> - Bedingungen	27
3.5.3	Erweiterte Analysen	27
3.6	Gestürzte versus Nicht-Gestürzte	28
4	Diskussion	31
5	Zusammenfassung	41
6	Literaturverzeichnis	42
7	Danksagung	72

TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1</i> Demographische und klinische Daten der gesamten Kohorte	23
<i>Tabelle 2</i> Demographische und klinische Daten gestürzter und nicht gestürzter Probanden.....	30

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1.</i> Übersicht der Gangparadigmen und deren Prädiktoren für eine erhöhte Gangzeitvariabilität	36
---	----

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<i>ComOn</i>	<i>Cognitive and Motor Interactions in the Older Population</i>
DIA-S	Depression im Alter-Skala
<i>DTcm</i>	Kognitiv motorisches <i>dual tasking</i>
<i>DTmm</i>	Motorisch motorisches <i>dual tasking</i>
<i>FES-I</i>	<i>Falls efficacy scale-International</i>
GABA	<i>γ-Aminobutyric acid</i>
<i>IMU</i>	<i>Inertial measurement unit</i>
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
MAO-B-Hemmer	Monoaminoxidase-B-Hemmer
<i>MDS-UPDRS-III</i>	<i>Movement Disorder Society-revised version of the motor part of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
<i>MoCA</i>	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
Ncl.	Nucleus
<i>STfp</i>	<i>Single tasking fast pace</i>
<i>STnp</i>	<i>Single tasking normal pace</i>
THS	Tiefe Hirnstimulation
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

1. EINFÜHRUNG

Sturzangst und Stürze sind ein häufiges Problem von Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS). Beides bringt eine starke Einschränkung der Lebensqualität und eine hohe Verletzungsgefahr mit sich. Die sensorbasierte Ganganalyse hat als neue technologische Möglichkeit in den letzten Jahren in der Forschung an Relevanz gewonnen und ermöglicht die Ermittlung objektiver und quantitativer Parameter. Ihr größtes Potential dürfte in der Identifikation von Erkrankungsmanifestation, -fortschritt und in der Untersuchung von Medikamentenwirkungen liegen. Um die Technologien erfolgsversprechend in den klinischen Kontext implementieren zu können, ist eine Validierung dieser Parameter nötig.

In dieser Arbeit soll der Zusammenhang zwischen der durch sensorbasierte Ganganalysen erfassten Gangvariabilität (diese wird in vielen Studien beim IPS mit Stürzen in Zusammenhang gebracht, d.h. IPS-Patienten mit erhöhter Gangvariabilität haben auch ein erhöhtes Risiko zu stürzen), der durch Fragebögen evaluierten Sturzangst und den anamnestisch erfragten vorhergehenden Stürzen bei Patienten mit IPS unter verschiedenen Gangparadigmen untersucht werden. Zu den Gangparadigmen gehört das alleinige Gehen (*single tasking*) und die Durchführung einer zusätzlichen kognitiven oder motorischen Aufgabe während des Gehens (*dual tasking*).

Im Laufe der Arbeit wird zuerst auf die Grundlagen des IPS eingegangen. Im Anschluss werden die speziellen Auswirkungen der Erkrankung auf Gang und Gleichgewicht erörtert und daraus resultierende Zusammenhänge zu Stürzen und Sturzangst begründet. Des Weiteren wird auf die Herausforderungen und technischen Hintergründe von Ganganalysen mit inertialen Messeinheiten (*inertial measurement units, IMUs*) im klinischen Kontext eingegangen. Anschließend wird die wissenschaftliche Fragestellung aus den angeführten Konzepten und dem aktuellen Forschungsstand abgeleitet. Nach der Vorstellung der eingeschlossenen Kohorte und der verwendeten Methoden und Präsentation der Studienergebnisse schließt die Arbeit mit einer Diskussion und Zusammenfassung.

1.1 Das idiopathische Parkinsonsyndrom

1.1.1 Definition

Das IPS ist eine neurodegenerative Erkrankung, die mit abnormalen α -Synuclein-Aggregaten, Einschränkungen von Lysosomen- und Vesikel-Transport, mitochondrialer Dysfunktion, synaptischen Transportproblemen und Neuroinflammation assoziiert ist (Kalia & Lang, 2015). Diese Krankheitsmechanismen führen sehr wahrscheinlich zu einem beschleunigten Absterben von (vorrangig dopaminergen) Neuronen mit konsekutiver Einschränkung zahlreicher motorischer und nicht motorischer Kreisläufe des zentralen Nervensystems. Durch das resultierende Ungleichgewicht zerebraler stimulierender und inhibierender Prozesse können zumindest größere Teilaspekte der für das IPS typischen Symptome erklärt werden (Postuma et al., 2015). Zu den wichtigsten motorischen Symptomen zählen Akinese (Bewegungsarmut bis Bewegungslosigkeit), Bradykinese (Verlangsamung der Willkürmotorik), Rigor (erhöhte Grundspannung der Skelettmuskulatur), Tremor (rhythmisches Zittern eines Körperteils) und posturale Instabilität (mangelnde Stabilität bei aufrechter Körperhaltung; Kalia & Lang, 2015; Postuma et al., 2015)

1.1.2 Epidemiologie

Das IPS ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und betrifft 0,1 - 0,2% der Bevölkerung (de Rijk et al., 2000; Dorsey et al., 2007, 2018). Bei Männern beginnt die Erkrankung im Schnitt zwei Jahre früher als bei Frauen (Picillo et al., 2017). Das IPS ist eine altersabhängige Erkrankung, bei der die Inzidenz und Prävalenz mit steigendem Alter zunehmen (Pringsheim et al., 2014). Da wir in einer immer älter werdenden Gesellschaft leben, ist von einer kontinuierlichen Zunahme der Anzahl der Betroffenen auszugehen (Checkoway & Nelson, 1999). Dennoch sollte sich von der Annahme, dass es sich bei dem IPS um eine Erkrankung des hohen Alters handelt,

distanziert werden. Beim Auftreten erster Symptome haben ungefähr 25% der Betroffenen das 65. Lebensjahr und 5-10% das 50. Lebensjahr noch nicht erreicht (Bloem et al., 2021).

1.1.3 Pathogenese

Die Ursache des Auftretens und Fortschreitens des IPS ist bis dato nicht sicher bekannt. Der Untergang der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra ist sicherlich ein Hauptmerkmal des IPS (Jellinger, 2012) und führt zu einem Defizit an Dopamin im Striatum (Kish et al., 1988). Der klinische Verlauf der Erkrankung lässt vermuten, dass die Degeneration der Neurone bereits vor dem Eintritt der definierenden motorischen Symptome beginnt (Dijkstra et al., 2014; Iacono et al., 2015). Für einen bereits vorher beginnenden neurodegenerativen Prozess spricht das Auftreten prodromaler Symptome, wie die idiopathische REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Veränderungen des Ganges und Gleichgewichts viele Jahre vor dem Diagnosezeitpunkt (Del Din et al., 2019; Postuma et al., 2009; Schrag et al., 2015). Erst wenn ein moderater bis schwerer Verlust an Neuronen vorliegt, kommt es zur klinisch sichtbaren motorischen Manifestation der Parkinson-typischen Symptome (Greffard et al., 2006). In den Jahren nach Einsetzen der zur Diagnose führenden motorischen Symptome kommt es zu einem weiteren, möglicherweise verstärkten Untergang von Neuronen (Kordower et al., 2013). Dieser stabilisiert sich im späteren Verlauf (Kordower et al., 2013). Der genaue zeitliche Verlauf der pathologischen Prozesse variiert von Patient zu Patient (Halliday et al., 2011; Selikhova et al., 2009).

Durch verschiedene Dysfunktionen neuronaler Kreisläufe kommt es beim IPS zu einem Ungleichgewicht stimulierender und inhibierender Prozesse, was wiederum zur Entstehung motorischer Symptome wie Gang- und Gleichgewichtsproblemen beitragen kann (Postuma et al., 2015). Eine wichtige Funktion in der Kontrolle und Auswahl von willkürlichen und unwillkürlichen Bewegungen hat die Basalganglienschleife. Sie ist eine Verbindung zwischen Basalganglien, Kortex und Thalamus (Alexander et al., 1986, 1990; Parent & Hazrati, 1995). Durch die Basalganglienschleife werden noch weitere Prozesse wie das Lernen, das Gedächtnis, die Exekutivfunktionen, die Entscheidungsfindung, die Motivation und die

emotionalen Regulation beeinflusst (H. F. Kim & Hikosaka, 2015). Beim IPS führt die reduzierte dopaminerge Transmission der Substantia nigra pars compacta in die motorischen Regionen des Striatums zu einer Abnahme der Überleitung vom Striatum zum Globus pallidus pars interna und pars externa über die direkten, D1-Rezeptor-, γ -Aminobuttersäure (*γ -aminobutyric acid, GABA*)-, P-Substanz-vermittelten und indirekten, D2-Rezeptor-, GABA-vermittelten Bahnen. Dies führt zu einer Erhöhung der GABA-induzierten Hemmung des thalamokortikalen Kreislaufs (Poewe et al., 2017). Es kommt zu einer Abnahme der Disinhibition und somit zu Bradykinesie. Eine direkte, erregende Verbindung zwischen Kortex und Nucleus (Ncl.) subthalamicus, dem wichtigsten Kontrollkern des Globus pallidus internus, stellt der sogenannte „hyperdirekte“ Trakt dar (Frank et al., 2007). Er soll als Kontrolle des Ausgangssignals der Basalganglien dienen und scheint relevant an der Entstehung von IPS-Symptomen beteiligt zu sein (Kravitz et al., 2010). Des Weiteren spielen Veränderungen der Aktivität des Kleinhirns und dessen Zusammenspiel mit den Basalganglien eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Tremors bei IPS-Patienten (Dirkx et al., 2016). Dysfunktionen der motorischen Regionen des Mittelhirns (Ncll. pedunculo pontinus und cuneiformis), welche an der Planung und Steuerung von Bewegung teilhaben, tragen zusätzlich zur Entstehung von Gang- und Gleichgewichtsproblemen bei (Lau et al., 2015; Windels et al., 2015).

Das cholinerge Defizit scheint ebenfalls eine bedeutende Rolle in der Pathogenese des IPS zu spielen (Yarnall et al., 2011). Eine Reduktion von cholinergen Zellen des Ncl. pedunculo pontinus und eine Reduktion des cholinergen Signals aus dem Thalamus ist bei IPS-Patienten mit einer ausgeprägten Sturzneigung assoziiert (Bohnen et al., 2009). Außerdem kommt es beim IPS zu einem Untergang der cholinergen Neurone im Ncl. basalis Meynert (Nakano & Hirano, 1984). Freezing (Bohnen et al., 2014) und weitere Gangveränderungen, posturale Instabilität, Stürze und kognitive Dysfunktion werden besonders bei IPS-Patienten beobachtet, bei denen zusätzlich zu der nigrostriatalen Degeneration eine Reduktion des cholinergen Systems vorliegt (Yarnall et al., 2011). Besonders bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von > 20 Jahren kommt es zum vermehrten Auftreten dieser meist therapieresistenten Symptome (Hely et al., 2008). Den genauen Pathomechanismus und die klinischen Auswirkungen des cholinergen Defizits bei IPS gilt es in zukünftigen Studien zu definieren (R. Morris et al., 2019).

Beim IPS scheint es außerdem zu Veränderungen der neuronalen Synchronisation zu kommen (Chen et al., 2006). Durch die neurochirurgische Implantation von Hirnschrittmachern (tiefe Hirnstimulation, THS) wurde die Erfassung solcher subkortikaler elektrophysiologischer Aktivitäten ermöglicht (Jakobs et al., 2020). Im Vergleich zu Messmethoden wie der Elektroenzephalografie, der Elektrocorticographie und der Magnetenzephalografie konnten hierdurch direkte Einblicke in die Funktion der Basalganglien gewonnen werden (Einevoll et al., 2013). Studien konnten zeigen, dass es neben den transmitterbedingten Veränderungen bei IPS auch zu komplexen Geschehen kommt, welche Einfluss auf die neuronale Synchronisation haben und zu abnormalen Oszillationen spezifischer Frequenzwellen führen (Chen et al., 2006; Kühn et al., 2006, 2008). So ist für die *Off*-Phase (Verschlechterung der motorischen und/ oder nichtmotorischen IPS-Symptome trotz Antiparkinsontherapie, sodass der Patient in seiner Funktion eingeschränkt ist; Tanner, 2020) des IPS eine Zunahme der beta-Band Aktivität (13-35 Hz) in den Ableitungen der lokalen Feldpotentiale aus den Basalganglien charakteristisch. Diese kann über Gabe von Dopamin oder Therapie mit THS unterdrückt werden. Die Abnahme der beta-Band Aktivität korreliert mit der klinischen Besserung der Bradykinese und des Rigors (Kühn et al., 2006, 2008; Storzer et al., 2017; Tinkhauser et al., 2017). Des Weiteren sind verstärkte theta- (4-7 Hz) und alpha-Band (8-12 Hz) Aktivitäten mit milderer IPS-Symptomatik (z.B. nach Einnahme von Levodopa oder THS-Therapie), aber auch mit Dyskinesien assoziiert. Dyskinesien treten bei etwa 50% der IPS-Patienten nach langjähriger L-DOPA-Therapie auf (Alonso-Frech et al., 2006; Chen et al., 2006; Yin et al., 2021).

Auf zellulärer Ebene kommt es beim IPS vorrangig zu pathologischen Ansammlungen von α -Synuclein, einem präsynaptischen Protein, im Zytoplasma verschiedener Neurone und zur Bildung von Lewy-Körperchen (Braak et al., 2003). Dabei handelt es sich um runde, eosinophile Strukturen (Spillantini et al., 1997). Sie entstehen innerhalb des zentralen Nervensystems vermutlich initial in cholinergen und monoaminergen Neuronen des Hirnstamms und in den Neuronen des olfaktorischen Systems und breiten sich dann auf das limbische und neokortikale System aus (Braak et al., 2003; Kingsbury et al., 2010; Zaccai et al., 2008). Diese Ausbreitung lässt eine neuroaxonale Verbreitung vermuten (Arawaka et al., 1998; Galvin et al., 2000). Eine vermehrte Expression von α -Synuclein erhöht das Risiko an IPS zu erkranken (Nalls et al., 2014;

Vekrellis et al., 2011). Die Funktion von α -Synuclein ist jedoch noch nicht vollständig verstanden. α -Synuclein spielt wahrscheinlich eine Rolle in der Dynamik synaptischer Vesikel, in der mitochondrialen Funktion, in der Faltung neu synthetisierter Proteine und bei intrazellulären Transportprozessen (Burré, 2015; Vekrellis et al., 2011; Wales et al., 2013). Durch den Abbau des α -Synuclein entstehen über mehrere Instanzen unlösliche, neurotoxische α -Synuclein Fasern (C. Kim & Lee, 2008; Melki, 2015). Eine Anreicherung dieser Fasern in den Zellen führt zu Dysfunktionen, die letztendlich zum Zelltod beitragen (Cookson, 2009). Proteolytische Schutzmechanismen wirken der Akkumulation des α -Synucleins im Gehirn entgegen (Kaushik & Cuervo, 2015; Xilouri et al., 2013). Das intrazelluläre Gleichgewicht von α -Synuclein wird durch das Ubiquitin-Proteasom-System und das lysosomale Autophagozytose-System aufrechterhalten. Das lysosomale Autophagozytose-System trägt dabei bedeutsamer zur Instandhaltung dieser Balance bei (Brundin et al., 2008; Xilouri et al., 2013). Die Funktion beider Systeme lässt jedoch mit zunehmendem Alter nach. Dies erklärt womöglich unter anderem, warum das Alter der größte Risikofaktor ist, um an IPS zu erkranken (Chu & Kordower, 2007; Kaushik et al., 2015).

Die Akkumulation von α -Synuclein betrifft auch die Mitochondrien der Neurone und kann zur Dysfunktion der Elektronentransportkette und zusätzlichem oxidativem Stress führen (Devi et al., 2008). Der oxidative Stress im Gehirngewebe von Patienten mit IPS ist im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht (Dias et al., 2013). Es ist jedoch unklar, ob dieser bereits zu Beginn oder erst in späteren Phasen der Erkrankung auftritt. Dopaminerge Neurone sind besonders anfällig für metabolischen und oxidativen Stress, da sie wegen ihrer Länge, Anzahl der Synapsen und dem Umstand, dass sie nicht myelinisiert sind, viel Energie benötigen (Bolam & Pissadaki, 2012; Pissadaki & Bolam, 2013). Der oxidative Stress wird durch erhöhte zytosolische Konzentrationen von Dopamin und dessen Metaboliten verstärkt (Lotharius & Brundin, 2002; Mosharov et al., 2009). Zusätzlich kann das angeborene und adaptive Immunsystem durch die Aggregation von α -Synuclein aktiviert werden, und Neuroinflammation verursachen (Hirsch & Hunot, 2009; Ransohoff, 2016). Eine solche Immunantwort führt wiederum zu häufigeren Fehlern in der Faltung von α -Synuclein und weiteren Proteinen und trägt somit wahrscheinlich relevant zur Pathogenese des IPS bei (Gao et al., 2008).

Anhäufungen des α -Synucleins in den Lysosomen führen zu einer Depletion lysosomaler Glucocerebrosidase, einem Enzym, welches im Sphingolipidstoffwechsel involviert ist (Mazzulli et al., 2011). Hierdurch kommt es zu einer Akkumulation der Glucosylceramide, eines Substrats der Glucocerebrosidase, was wiederum unter anderem in einer Stabilisation der α -Synuclein-Oligomere resultiert (Gegg & Schapira, 2018). Somit handelt es sich um zwei sich gegenseitig verstärkende Prozesse, welche zur Pathogenese des IPS beitragen. Ein Mangel an Glucocerebrosidase ist außerdem mit mitochondrialer Dysfunktion und Neuroinflammation assoziiert (Gegg et al., 2018).

Ein Zusammenhang zwischen früh einsetzenden pathologischen Prozessen im Verdauungssystem von IPS-Patienten und der späteren zerebralen Neurodegeneration wird aktuell noch diskutiert (Bloem et al., 2021). In einer Studie von Horsager et al. (2020) wurden an 37 Probanden mit neu diagnostiziertem IPS umfassende multimodale Bildgebungen durchgeführt, in denen das Verdauungssystem, das Herz und die Gehirnaktivität auf Dysfunktionen untersucht wurden. Neben Probanden mit IPS, bei denen es zu einer primären Akkumulation von α -Synuclein im Gehirn („*brain-first, top-down*“) kam, konnten Probanden mit IPS identifiziert werden, bei denen die Akkumulation im enteralen oder peripheren autonomen Nervensystem („*body-first, bottom-up*“) zu beginnen schien (Horsager et al., 2020). Für die *brain-first* Manifestation werden genetische Faktoren, für die *body-first* Manifestation Veränderungen des intestinalen Mikrobioms diskutiert. In einer Studie an Mäusen mit einer Überexpression von α -Synuclein konnte durch Veränderungen der intestinalen Mikrobiota die Manifestation einer Synucleinopathie beeinflusst werden (Sampson et al., 2016). Bei den Mäusen, die unter sterilen Bedingungen gehalten und somit keinen Kontakt zu Mikroorganismen hatten, kam es während des Untersuchungszeitraums zu keiner Neurodegeneration. Durch Kolonisation der Mäuse mit dem intestinalen Mikrobiota von IPS-Patienten kam es im Gegensatz zur Kolonisation mit der Darmflora von gesunden Individuen zu einer verfrühten Manifestation von Bewegungseinschränkungen. Ob die Veränderungen des intestinalen Mikrobiota beim IPS eine Kausalität für die Entstehung des IPS darstellt oder ob es sich um sekundäre Veränderungen handelt, ist zum aktuellen Zeitpunkt noch offen und bedarf weiterer Forschung.

1.1.4 Symptome und Klinik

Klinisch ist das IPS definiert durch das Vorhandensein von Bradykinesie in Kombination mit einem weiteren Kardinalsymptom (Rigor und/ oder Ruhetremor) unter Einbezug von möglichen Zusatz- und Ausschlusskriterien (Postuma et al., 2015). Eine Vielzahl der IPS-Patienten haben zusätzlich nicht-motorische Symptome (Chaudhuri & Schapira, 2009). Diese Symptome beinhalten kognitive Störungen (Demenz, Halluzinationen, Abrufstörungen und Störungen der exekutiven Funktionen), Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Störung von Affekt und Stimmung, autonome Dysfunktionen (orthostatische Hypotension, urogenitale Dysfunktionen, Konstipation und Hyperhidrose), sensorische Störungen (Hyposmie) und Schmerzen (Chaudhuri et al., 2009). Bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von über 20 Jahren kommt es oft zu einer vermehrten Ausbildung nicht-motorischer und meist schwer therapierbarer Symptome sowie zu einem erhöhten Risiko zu stürzen (S. D. Kim et al., 2018).

Die Lebensqualität der Patienten mit IPS nimmt mit dem Voranschreiten der Erkrankung und der Verschlechterung der motorischen und nicht-motorischen Funktionen zunehmend ab (Hinnell et al., 2012). Es entsteht aber auch eine hohe Belastung für Pflegende, welche führend durch die häufig mit der IPS-assoziierten Demenz, durch Stürze und auch durch autonome Symptome entsteht (Greenwell et al., 2015).

Auf Grund der Komplexität der Erkrankung sehen Experten einen Bedarf für neue diagnostischen Verfahren zur Früherkennung von IPS, da es dadurch möglich werden könnte, neuroprotektive Therapie frühzeitig einzusetzen. Hierfür werden klinische Merkmale, pathologische Erkenntnisse, sensorbasierte Ganganalysen und genetische oder molekulare Mechanismen in Betracht gezogen (Berg et al., 2013; Del Din et al., 2019; Mirelman et al., 2011). Vor allem Ereignisse, die einen negativen Einfluss auf das Leben von IPS-Patienten haben können (z. B. Sturzereignisse) bedürfen dabei besonderer Beachtung. Hier ist eine gute Erkennung von Risikofaktoren in frühen Krankheitsstadien wichtig, um präventiv dagegen vorgehen zu können.

1.1.5 Auswirkung des idiopathischen Parkinsonsyndroms auf Gang und Gleichgewicht

Ältere Erwachsene (Hausdorff et al., 2001), wie auch IPS-Patienten (Bloem et al., 2004; Galna et al., 2014), haben oft Probleme mit dem Gehen. Es kommt dabei oft zu einer Verlangsamung der Körperbewegung, zu einer Verringerung der Schrittlänge und somit auch zur Verlangsamung des Ganges (Himann et al., 1988; M. E. Morris et al., 1994). Beim IPS entstehen die kurzen Schritte unter anderem dadurch, dass die Kraft, welche zum Abstoßen des Fußes vom Boden erforderlich ist, langsamer entwickelt wird und schwächer ist als bei Gesunden (Burleigh-Jacobs et al., 1997; Nieuwboer et al., 1999). Dieses Gangmuster ist bei verschiedenen Gehgeschwindigkeiten (gewohnt und schnell) bei IPS-Patienten im Vergleich zu Gesunden zu finden (Hobert et al., 2019). Auch der Verlust von Gangautomatismen (Blin et al., 1990; Hausdorff et al., 1998; M. E. Morris et al., 1994) und die Zunahme der posturalen Instabilität (Hausdorff, 2005; Rochester et al., 2014) sind Folgen des IPS und resultieren in einem Anstieg der Gangvariabilität. Eine erhöhte Gangvariabilität bedeutet, dass es eine erhöhte Varianz in der Schrittlänge oder -zeit innerhalb einer Gangstrecke gibt. Dies lässt sich durch eine eingeschränkte neuronale Kontrolle und sensorische Defizite erklären. Eine erhöhte Gangvariabilität führt zu einem unsicheren Gangbild und damit zu einem erhöhten Sturzrisiko (Ellis et al., 2015; Hausdorff, 2005). Bei Patienten mit IPS ist eine Zunahme der Gangvariabilität außerdem mit langsamem Gehen assoziiert (Frenkel-Toledo et al., 2005). Galna et al. (2013) empfehlen die Beurteilung von etwa 30 Schritten, um die Gangvariabilität adäquat einschätzen zu können. Möglicherweise ist eine Einschätzung aber auch mit weniger Schritten möglich (Kroneberg et al., 2019). Die Gangvariabilität sollte bei verschiedenen Gehgeschwindigkeiten gemessen werden, um Defizite bestmöglich zu erkennen (Almarwani et al., 2016). In Abhängigkeit von der Gehgeschwindigkeit kommt es zu unterschiedlichen Anforderungen an den Bewegungsapparat und das Gleichgewichtssystem. Das langsame Gehen erfordert eine höhere muskuläre Stabilisierung zum Erhalt der posturalen Stabilität, da mehr Zeit im Einbeinstand verbracht wird und der Schwerpunkt des Probanden vermehrt nach mediolateral abweicht (Orendurff et al., 2004). Das schnelle Gehen erfordert erhöhte Muskelaktivität für das „Verrichten“ von größeren Schritten und schnellerer Schrittfolge, und erhöhte

exzentrische Muskelarbeit, um die beim Landen des Schwungbeins auf dem Boden entstehende Kraft zu absorbieren (Den Otter et al., 2004; Neptune et al., 2008).

Um Gangunsicherheiten kompensieren zu können, benötigen Patienten Aufmerksamkeit (Rochester et al., 2004; Schaafsma et al., 2003; Stuart et al., 2017). Beim Gehen entstehen durch die gleichzeitige Betrachtung der Umgebung, insbesondere der sich bewegenden Umgebung, zusätzliche Aufmerksamkeitsansprüche, deren Kompensation vor allem den IPS-Patienten mit Exekutivfunktionseinschränkungen schwer fallen kann (Bloem et al., 2006; Dubois & Pillon, 1996). Wenn motorische und kognitive Anforderungen um die Aufmerksamkeit konkurrieren, kommt es zu einer zusätzlichen Einschränkung der posturalen Stabilität (Weeks et al., 2003). Gesunde priorisieren während des *dual tasking* primär den Erhalt der posturalen Stabilität, während IPS-Patienten dazu tendieren, die kognitive Aufgabe vorzuziehen (Bloem et al., 2006). Dies beruht auf einem Defizit von IPS-Patienten, die relevantesten Informationen aus den vielzähligen Eindrücken der Umgebung zu filtern und diese gezielt für die Durchführung einer Handlung zu nutzen (Kearney & Brittain, 2021). Hierdurch kann sich das Sturzrisiko erhöhen (Heinzel et al., 2016; Mirelman et al., 2012).

Die motorischen und nicht-motorischen Symptome beim IPS führen zu einer Abnahme von Mobilität, welche wiederum vielerlei Konsequenzen mit sich bringt. So ist die Abnahme der Mobilität zum Beispiel ein Prädiktor für Stürze (Rubenstein et al., 2001), Mortalität (Hirvensalo et al., 2000) und für Einweisungen in medizinische Einrichtungen (Von Bonsdorff et al., 2006). Außerdem führt sie zu einer Abnahme der Lebensqualität (Groessl et al., 2007; Metz, 2000) und der allgemeinen Gesundheit (Yeom et al., 2008). Daher gilt es die Mobilität der IPS-Patienten so lange wie möglich zu erhalten.

1.1.6 Therapie

Eine präventive oder den Krankheitsverlauf verlangsamende Intervention für IPS konnte zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht gefunden werden (Fox et al., 2018), wobei davon auszugehen ist, dass auch die symptomatische Therapie eine deutliche Verbesserung hinsichtlich Krankheitsprogression und -mortalität mit sich bringt (Maetzler et al., 2009; Vijjaratnam et al., 2021).

Die primäre medikamentöse Therapie von Gangeinschränkungen beim IPS besteht in der Gabe von dopaminergem Medikation. Hierzu zählen Levodopa-Präparate, Dopaminagonisten und Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer; Fox et al., 2018).

Die Therapie mit Levodopa führt sowohl zu Besserungen, als auch Verschlechterungen verschiedener Aspekte der Mobilität bei IPS-Patienten (Curtze et al., 2015). Es kommt vor allem zu einer Verbesserung der geschwindigkeitsabhängigen Gangparameter, wie der Schrittlänge und der durchschnittlichen Gehgeschwindigkeit (Curtze et al., 2015; Rochester et al., 2011). Das dynamische Gleichgewicht bleibt durch die Gabe von Levodopa unbeeinflusst, wohingegen sich das statische Gleichgewicht nach Gabe verschlechtert (Curtze et al., 2015). Somit können durch die Medikation nicht alle durch das IPS entstehenden Gang- und Gleichgewichtseinschränkungen adressiert werden. Dies lässt auf der einen Seite vermuten, dass es sich beim Gehen und beim Gleichgewicht um zwei verschiedene, sich überschneidende und durch multiple Kreisläufe beeinflusste Funktionen handelt, welche unterschiedlich auf die Therapie mit Levodopa ansprechen (Curtze et al., 2015). Auf der anderen Seite legt dies nahe, dass nicht-dopaminerge Pathologien, wie Degenerationen des cholinergen und des noradrenergen Systems, ebenfalls zu Veränderungen des Gangbilds beitragen (Bohnen et al., 2009; Bryant, Rintala, Hou, Charness, et al., 2011; Bryant, Rintala, Hou, Lai, et al., 2011; Curtze et al., 2015; Lord et al., 2011; Vokaer et al., 2003). In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie an 130 IPS-Probanden konnte gezeigt werden, dass durch Verbesserung des cholinergen Defizits durch die Gabe des Cholinesteraseinhibitors Rivastigmin sowohl das Gangbild unter *single tasking*-Bedingungen stabilisiert werden, als auch das Sturzrisiko gesenkt werden kann (Henderson et al., 2016). Den genauen Mechanismus hinter diesem Effekt gilt es in weiteren Studien zu untersuchen.

Im Gegensatz zur Therapie mit Levodopa ist die Anwendung von Dopaminagonisten und MAO-B-Hemmern beim IPS mit weniger prompter Symptombesserung, gleichzeitig aber mit einem geringeren Risiko für Dyskinesien assoziiert (Armstrong & Okun, 2020). Dopaminagonisten weisen jedoch ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen, wie z. B. verminderte Impulskontrolle, auf (Garcia-Ruiz et al., 2014; Miyasaki et al., 2012). Einige Medikamente können ergänzend zu Levodopa eingesetzt

werden, um dessen Wirkung zu verlängern. So inhibieren Catechol-O-Methyltransferase und blockieren MAO-B-Hemmer Enzyme des Dopaminabbaus im zentralen Nervensystem (Armstrong et al., 2020). Dyskinesien können medikamentös z. B. durch Amantadin beeinflusst werden (Fox et al., 2018).

Die Wahl der Wirkstoffe und der jeweiligen Dosierungen sollten entsprechend der individuellen Symptomkonstellation getroffen werden. Das Ziel sollte ein optimaler Therapieerfolg mit möglichst wenig Nebenwirkungen sein.

Eine weitere Therapieform des IPS ist die THS (Frank et al., 2007). Hierbei werden ein- oder zweiseitig Elektroden z. B. in den Globus pallidus internus oder in den Ncl. subthalamicus implantiert, über die durch einen extrakraniellen Neurostimulator elektrische Impulse nach intrazerebral geleitet werden (Hartmann et al., 2019). Durch diese Therapieoption kann vor allem bei fortgeschrittenem IPS eine Besserung des Tremors, der Dyskinesien und der motorischen Fluktuationen erreicht werden (Fox et al., 2018). Der Tremor ist das einzige Leitsymptom des IPS, welches sogar besser auf die THS als auf eine medikamentöse Therapie anspricht (Fox et al., 2018). Weitere interventionelle Therapieoptionen, v. a. zur Kontrolle von Fluktuationen, sind die subkutane Applikation von Apomorphin mittels Pumpe, und die mittels Pumpe und Jejunalsonde applizierte Levodopa-Therapie (Olanow et al., 2014; Pessoa et al., 2018).

Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie können IPS-Patienten helfen, ihre Selbständigkeit zu bewahren und Symptome zu lindern (Fox et al., 2018; Mak et al., 2017; Tomlinson et al., 2013). Auch diverse körperliche Aktivitäten, wie Aerobic, Gang und Gleichgewichtstraining und Krafttraining, können zur Bewahrung der Mobilität von IPS-Patienten beitragen (Armstrong et al., 2020).

1.1.7 Sturzangst und vorhergehende Stürze

Die durch das IPS entstehenden Defizite des Ganges führen zu einem erhöhten Sturzrisiko und einer Abnahme der Lebensqualität (Rubenstein et al., 1988; van Uem et al., 2016). Stürze führen außerdem zu einer höheren Mortalitätsrate (Kannus et al., 2005). Zu den meisten Sturzereignissen kommt es bei IPS-Patienten während des Gehens, hier speziell beim Drehen (Pickering et al., 2007). Bei etwa 60% der IPS-

Patienten kommt es jedes Jahr zu mindestens einem Sturzereignis und 70% der IPS-Patienten stürzen wiederholt, manche sogar mehrmals die Woche (Allen et al., 2013). Des Frakturrisiko bei Sturzereignissen ist bei IPS-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht mit einem vermehrten Auftreten von Komplikationen und einer erhöhten Mortalität nach Frakturen (Huang et al., 2015). Daher sollte besonders bei IPS-Patienten eine Sturzprävention auch zur Vorbeugung von Frakturen erfolgen.

Sowohl die Sturzungst (Allen et al., 2013; Almeida et al., 2015; Bryant et al., 2014; Fasano & Bloem, 2013) als auch vorhergehende Stürze (Allen et al., 2013; Bloem et al., 2001; Bryant et al., 2014; Pickering et al., 2007; Voss et al., 2012) tragen zu einem erhöhten Sturzrisiko bei IPS-Patienten bei. Die vorhergehenden Stürze, die Krankheitsausprägung, die subjektive Wahrnehmung eines schlechten Gleichgewichts und die psychologische Reaktion auf die Diagnose eines IPS tragen zur Ausbildung von Sturzungst bei (Bryant et al., 2014; de Souza et al., 2015). Die Sturzungst kann einen höheren negativen Einfluss auf die wahrgenommene Lebensqualität haben als vorhergehende Stürze, und zu einem Vermeidungsverhalten von üblichen täglichen Aktivitäten führen (Grimbergen et al., 2013). Im Vergleich zu älteren Patienten ohne IPS haben Patienten mit IPS mehr Angst vor Stürzen (Pham et al., 2017). Sowohl die Sturzungst (Bryant et al., 2014; Friedman et al., 2002; Mak & Pang, 2009; Pickering et al., 2007) als auch vorhergehende Stürze (Almeida et al., 2015; Ashburn et al., 2001; Bloem et al., 2001) sind zuverlässige Prädiktoren für zukünftige Sturzereignisse. Sturzungst kann sich aber auch unabhängig von vorhergehenden Stürzen negativ auf Gang und Gleichgewicht bei IPS-Patienten auswirken (Adkin et al., 2003; Haertner et al., 2018; Lindholm et al., 2014; Mak et al., 2009).

1.2 Ganganalysen

1.2.1 Klinische Ganganalysen

Im Moment basiert die Diagnose von IPS auf der Untersuchung der motorischen und nicht-motorischen Symptome durch eine klinisch neurologische Untersuchung und gelegentlichem Hinzuziehen semiquantitativer Verfahren wie der *Unified Parkinson's*

Disease Rating Scale der *Movement Disorder Society (MDS-UPDRS)*; Goetz et al., 2008). Die Anwendung technischer Möglichkeiten wird weitestgehend vernachlässigt (Kassubek, 2014). Ganganalysen als objektive Messverfahren gewinnen jedoch im klinischen Alltag zur Bestimmung von Surrogatmarkern an Bedeutung (Hausdorff, 2009; Lord et al., 2013; Mak et al., 2009; Omberg et al., 2021; Rochester et al., 2011; Vergheze et al., 2007). Zur Beschreibung der Qualität eines Gangbildes können verschiedene Gangparameter genutzt werden. Assessments in einer für den Patienten gewohnten Umgebung reflektieren hierbei im Gegensatz zu Assessments unter Laborbedingungen eher die gewohnten Bewegungen des Probanden (Donovan et al., 2008; Morgan et al., 2020; Warmerdam et al., 2020). Somit werden in nicht supervidierter Umgebung Daten mit höherer Relevanz für die Beschreibung der Lebensqualität des Probanden gewonnen (El-Gohary et al., 2014; Giannouli et al., 2016; Van Uem, Isaacs, et al., 2016; Warmerdam et al., 2020; Zhang et al., 2017).

1.2.2 Inertiale Messeinheiten

Zur Untersuchung von IPS und anderen Bewegungsstörungen werden momentan in der Klinik meist grobe und wenig sensitive Messverfahren verwendet. Instrumente wie optische Markersysteme (Mayagoitia et al., 2002; Pfister et al., 2014), instruierte Gehwege (Del Din et al., 2016; Tolkiehn et al., 2011) und Laufbänder (Cronin & Rumpf, 2014) finden nur im geringen Maße Anwendung, obwohl sie geeignete Methoden zur Objektivierung des Ganges darstellen. Dies liegt daran, dass solche Untersuchungen kostspielige, spezielle Laborbedingungen erfordern und zeitaufwendig sind (El-Gohary et al., 2014). Außerdem können diese Messinstrumente nur mit starken Einschränkungen im häuslichen Umfeld angewendet werden. Im häuslichen Umfeld gemessene Daten reflektieren jedoch am besten die Relevanz von Einschränkungen für das tägliche Leben (Maetzler et al., 2016; Van Lummel et al., 2015; Warmerdam et al., 2020). Für Messungen im häuslichen Umfeld bieten tragbare Sensorsysteme wie *IMUs* eine gute Alternative, da sie günstig sind und schnell und einfach zu nutzen (Bhosale et al., 2015; Horak & Mancini, 2013; Rovini et al., 2017). Sie sind besonders geeignet für die Analyse von Gang auch in unbeaufsichtigter Umgebung (Rampp et al., 2015; Weiss et al., 2011). Diese Sensoren können z. B. Beschleunigung und Rotationsgeschwindigkeiten messen (Mariani et al., 2013; Palmerini et al., 2013; Yang

et al., 2011) und Information über das bestehende Sturzrisiko liefern (Greene et al., 2012). Sie ermöglichen eine kontinuierliche Datenerhebung unter kontrollierten und/oder gewohnten Bedingungen (Godfrey et al., 2015) und werden von Patienten mit IPS gut und über lange Zeiträume toleriert (Ferreira et al., 2015; Van Uem, Maier, et al., 2016). Der Nutzen solcher Systeme konnte wiederholt gezeigt werden, wobei das größte Potential in der Evaluation von Krankheitsprogression und Medikamentenwirkung liegen dürfte (Brognara et al., 2019; Henderson et al., 2016; Jaeger et al., 2022; Polhemus et al., 2021; Rovini et al., 2017).

1.2.3 Das Gangbild und die Rolle kognitiver Einschränkungen beim Gehen

Die oben genannten Gangdefizite können IPS-Patienten zumindest zum Teil kompensieren, indem sie ihre Aufmerksamkeit auf das Gehen richten (Rochester et al., 2004; Schaafsma et al., 2003). Bei der Aufmerksamkeit handelt es sich um eine limitierte Ressource, sodass dieser kompensatorische Effekt durch das Durchführen einer konkurrierenden Aufgabe während des Gehens reduziert werden kann (Weeks et al., 2003). Um diesen Effekt zu erfassen, sollte neben dem alleinigen Gehen (*single tasking*) auch das Gangbild während der Durchführung einer konkurrierenden kognitiven oder motorischen Aufgabe untersucht werden. Bei der Durchführung einer solchen *dual tasking* Aufgabe besteht ein starker Zusammenhang zwischen der Gangvariabilität und dem Schweregrad der Erkrankung (Lord et al., 2010; Rochester et al., 2004), der Sturzgeschichte (Blin et al., 1990, 1991; Hausdorff et al., 1998), der Komplexität der *dual tasking* Aufgabe (Bond & Morn's, 2000) und dem kognitiven Defizit (Lord et al., 2010; Plotnik et al., 2011). Im alltäglichen Leben kommt es nur selten zu Situationen, in denen nur eine Tätigkeit zu einem Zeitpunkt verrichtet wird. In den meisten Situationen bedarf es des *Multitaskings*, häufig auch während des Gehens (Hausdorff et al., 2003; O'Shea et al., 2002). Somit ist davon auszugehen, dass durch die Datenerhebung während des *dual taskings* eine „alltagsrelevantere“ Abbildung des Ganges möglich ist.

1.3 Ziel der Arbeit

Stürze sind ein häufiges und gefährliches Ereignis für IPS-Patienten. Es führt zu einer eingeschränkten Mobilität, zu einer Abnahme der Lebensqualität und zu einer hohen Belastung für Pflegende. In dieser Arbeit sollen Prädiktoren von Sturzereignissen anhand einer an einer moderat bis fortgeschritten erkrankten IPS-Kohorte (Krankheitsdauer und Krankheitsschwere korrelieren mit dem Auftreten von Sturzereignissen; Kerr et al., 2010; M. K. Y. Mak et al., 2009) untersucht werden, um potenziell relevante Faktoren zu finden und zu bestätigen, die das Risiko von (weiteren) Stürzen erhöhen. Dabei wird erwartet, dass bestehende Sturzangst, vorhergehende Stürze und eine erhöhte Gangvariabilität als Prädiktor dienen können. Eine Untersuchung mit und ohne *dual tasking* Bedingungen soll eine Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich ihrer Alltagsrelevanz zulassen.

Auf Grund der bis dato noch unklaren Studienlage soll zusätzlich folgende Fragestellung untersucht werden:

- Führt Sturzangst stärker als vorhergehende Stürze zu einer Erhöhung der Gangvariabilität bei IPS-Probanden?

2 METHODEN

2.1 Stichprobe

Eingeschlossen wurden alle IPS-Probanden, welche im Rahmen der *Cognitive and Motor Interactions in the Older Population*-Studie (ComOn; Geritz et al., 2020) während ihres stationären Aufenthalts auf den neurologischen Stationen des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel (UKSH) vom September 2017 bis zum September 2019 untersucht wurden und mindestens 50 Jahre alt waren. Als Einschlusskriterium mussten die Probanden in der Lage sein, selbstständig ohne Hilfen mindestens zehn Sekunden lang stehen, und mindestens drei Meter gehen zu können (Gehhilfen waren gestattet).

Die Ausschlusskriterien umfassten klinisch diagnostizierte Bewusstseins Einschränkungen, häufige Stürze (mehr als zwei Stürze während der letzten Woche, da dies eine zu große Gefahr für Stürze während der Untersuchung dargestellt hätte), vergangene oder aktuelle Drogen-/ Medikamentenabhängigkeiten (Nikotin ausgeschlossen), stark eingeschränkte Sehfähigkeit (korrigierte Sehschärfe < 60%) und ≤ 5 Punkte im *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA; Nasreddine et al., 2005).

Alle Probanden stimmten nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Aufklärung der freiwilligen Teilnahme an der Studie zu. Die Ethikkommission Kiel hat die Studie beraten (ComOn, D427/17, Geritz et al., 2020). Die Studie entspricht den in der *Declaration of Helsinki* festgelegten ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen.

Die deskriptive Statistik der Kohorte dieser Arbeit lässt sich dem Kapitel 3.1 entnehmen.

2.2 Die ComOn Studie

Die *ComOn*-Studie ist eine prospektive, multizentrische, explorative Studie, deren Ziel es ist, Daten zu 1000 geriatrischen, stationären Probanden in den Krankenhäusern des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel (UKSH), Bochum (Deutschland), Brescia (Italien), Porto (Portugal) und Curitiba (Brasilien) zu erheben. Neben der Bestimmung klinisch relevanter quantitativer Marker für Kognition und Motorik, erfolgt auch die Erfassung des Gesundheitszustandes und des Behandlungserfolgs.

Zusätzlich beinhaltet die Studie eine ausführliche standardisierte Anamnese mit Fragebögen zu Mobilität, Sturzangst, Lebensqualität und Verhalten. Darüber hinaus werden neuropsychologische Tests durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde im *BMC Geriatrics* publiziert (Geritz et al., 2020). Die Studie ist zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch fortlaufend.

In der vorgelegten Arbeit wurden ausschließlich Daten der *ComOn*-Studie von IPS-Probanden aus dem Studienstandort Kiel verwendet.

2.3 Assessment

2.3.1 Gangparadigmen

Die Probanden führten zum ersten Messzeitpunkt der *ComOn*-Studie unter anderem vier Aufgaben durch. (1) *Single tasking fast pace (STfp)*: Aus stehender Position startend gingen die Probanden eine gerade Strecke von 20 m so schnell wie möglich. Sie erhielten dabei die Instruktion nicht zu rennen („gleichzeitiger Verlust des Bodenkontaktes beider Füße“ (Farley & Ferris, 1998)). (2) *Single tasking normal pace (STnp)*: Gehen einer geraden Strecke von 20 m in einem für die Probanden angenehmen Tempo. (3) motorisch motorisches *Dual Tasking (DTmm)*: Gehen einer geraden Strecke von 20 m in schnellem Tempo, zusätzlich wurden auf einem Papier auf einem Klemmbrett möglichst schnell Kreuze in 32 vorgegebene Felder gesetzt. Ein Kreuz zählte nur, wenn sich die Linien überschneiden. (4) kognitiv motorisches *Dual*

Tasking (DTcm): Gehen einer geraden Strecke von 20 m in schnellem Tempo, zusätzlich subtrahierten die Probanden von einer dreistelligen Zahl kontinuierlich 7. Das Ergebnis wurde laut ausgesprochen und vom Untersucher notiert.

2.3.2 Quantitatives Ganganalysesystem

Zur quantitativen Evaluation des Ganges wurden *IMUs* des Rehagait® Ganganalysesystems (Hasomed GmbH, Magdeburg) verwendet. Zwei *IMUs* wurden durch einen speziellen Gurt (Velpro Gurt) an der lateralen Seite des rechten und linken Fußes befestigt. Eine dritte *IMU* wurde am unteren Rücken, ungefähr auf der Höhe des fünften Lumbalwirbels, angebracht. Jede *IMU* bestand aus drei Sensoren: Einem Beschleunigungssensor, welcher die lineare Beschleunigung in 3 Achsen maß, einem Gyroskop, welches die Drehbewegung in 3 Achsen maß und einem Magnetometer, welcher die magnetischen Flussdichten maß. Die Datenerfassung erfolgte mit einer Frequenz von 100 Hz. Die Daten wurden via Bluetooth an ein Tablet geschickt und dort gespeichert. Aus den gewonnenen Rohdaten wurden mittels eines validierten Algorithmus die Schrittzahl, die Schrittdauer und die Gangvariabilität extrahiert (Pham et al., 2017).

2.3.3 Sturzangst und vorhergehende Stürze

Mit der deutschen Version der *Falls Efficacy Scale- International (FES-I)* wurde die Sturzangst der Probanden erfasst (Yardley et al., 2005). Der *FES-I* ist auch bei IPS erkrankten Personen ein zuverlässiges Messinstrument (Mehdizadeh et al., 2019). Er reicht von 16 bis 64 Punkte, wobei Probanden mit 64 Punkten eine maximale Sturzangst aufweisen. Die vorhergehenden Stürze wurden während eines semi-strukturierten Interviews bei der Erstaufnahme erfragt. Gefragt wurde, wie oft der Proband in den letzten drei Monaten gestürzt ist.

2.3.4 Krankheitsschwere, Kognition und psychisches Wohlbefunden

Die Schwere der motorischen Einschränkungen der Probanden wurde durch die *MDS-UPDRS-III* (Goetz et al., 2008; Venuto et al., 2016) und die Hoehn & Yahr Skala (Hoehn & Yahr, 1967) erfasst. Der *MDS-UPDRS-III* wird mit 0 bis 72 Punkten und die Hoehn & Yahr Skala von Stadium 1 bis 5 bewertet. Bei beiden Verfahren korreliert die Höhe der Punktzahl/ des Stadiums positiv mit der Krankheitsschwere. Weiter wurden die Werte des *MoCA* (Nasreddine et al., 2005) und der Depression im Alter-Skala (*DIA-S*; Heidenblut & Zank, 2010; Montgomery & Asberg, 1979) in die Analyse mit aufgenommen, um auch nicht- motorische Symptome abzubilden. Die Wertung des *MoCA* reicht von 0 bis 30 Punkte. Beim *MoCA* spricht eine niedrige Punktzahl für eine hohe kognitive Einschränkung. Der *DIA-S* reicht von 0 bis 10 Punkte, wobei ab 3 Punkten ein Depressionsverdacht besteht. Ab einem Punktwert von 4 ist eine Depression von Krankheitswert wahrscheinlich.

2.4 Statistische Analyse

Es wurden schrittweise Regressionsanalysen für jeden Aufgabentyp (*STnp*, *STfp*, *DTmm*, *DTcm*) durchgeführt. Die abhängige Variable war in den vier Regressionen stets die Gangvariabilität. In jede der vier Regressionen wurden Regressoren im Model belassen, wenn sie einen p-Wert ≤ 0.05 hatten oder entfernt bei einem p-Wert von ≥ 0.1 . Regressoren für das initiale Model waren: Sturzangst, vorhergehende Stürze, Krankheitsdauer, *MDS-UPDRS-III*, Schrittdauer, Anzahl der Schritte und die Größe der Probanden. Um die signifikanten Einflussgrößen aus den Regressionsmodellen der einzelnen Aufgabentypen genauer interpretieren zu können, wurden zusätzliche Berechnungen durchgeführt. So wurde unter *STnp*-, *DTmm*- und *DTcm*- Bedingungen ergänzend untersucht, wie die Schrittzeit von der Schrittzahl beeinflusst wird. Hierdurch konnten Rückschlüsse auf die Gehgeschwindigkeit gezogen werden. Zusätzlich wurde der Einfluss des *MDS-UPDRS-III* auf die Schrittzahl bei *STnp* untersucht. Die deskriptive Statistik wurde anhand von Mittelwerten und Standardabweichungen berichtet. Es erfolgte eine ausführliche deskriptive Statistik der gesamten Kohorte, die danach aufgeteilt wurde, ob Probanden vorhergehend

gestürzt waren oder nicht. Die so aufgeteilte Kohorte wurde durch ungepaarte t-Tests auf Unterschiede untersucht. Die Berechnung erfolgte mittels JASP (Version 0.13.1).

Zur Berechnung der Gangvariabilität wurde zuerst die Standardabweichung separat für den rechten und den linken Fuß berechnet. Die kombinierte Standardabweichung wurde dann berechnet, indem die Wurzel aus den Varianzen des linken und des rechten Fußes gezogen wurde. Dadurch wurde das Ergebnis der Schritt-zu-Schritt Variabilität um die Asymmetrie zwischen linkem und rechtem Fuß bereinigt. Die Gangvariabilität kann unter anderem für Gangparameter wie die Schrittlänge, Schrittzeit oder Schrittbreite berechnet werden (Rochester et al., 2017). In dieser Arbeit wurde die Gangvariabilität ausschließlich für die Schrittzeit berechnet. Die Berechnung erfolgte wie folgt (Galna et al., 2013):

$$\text{SD links \& rechts} = \sqrt{\frac{\text{Varianz Schritte links} + \text{Varianz Schritte rechts}}{2}}$$

In der gesunden, älteren Personen scheint die Schrittzeitvariabilität durchschnittlich .02 bis .03 s zu betragen (Callisaya et al., 2010; Hollman et al., 2011).

Die Daten der ersten zwei und der letzten zwei Schritte wurden von der statistischen Analyse ausgenommen, damit der Einfluss der Be- und Entschleunigungsphasen auf die Ergebnisse reduziert wird (Lindemann et al., 2008).

3 ERGEBNISSE

3.1 Deskriptive Statistik

Im Rahmen der Arbeit wurden die Daten von 45 Patienten mit IPS berücksichtigt. Sechzig Prozent der Stichprobe waren weiblich (26 Frauen/ 19 Männer). Das mittlere Alter der Probanden betrug 74 Jahre ($SD = 7$). Der *MDS-UPDRS-III* betrug im Schnitt 30 Punkte ($SD = 14$ Punkte), wobei das Freezing-Item zwischen null und drei Punkten betrug ($M = .42$, $SD = .74$). Somit handelte es sich um Probanden mit milden motorischen IPS-Symptomen ohne häufiges Auftreten von Freezing (Martínez-Martín et al., 2015). Der durchschnittliche Schweregrad des IPS beschrieben durch die Hoehn & Yahr Skala (Hoehn et al., 1967) lag bei 2 und somit bestand bei der Mehrzahl der Probanden eine beidseitige Symptomatik mit und ohne Haltungsinstabilität ($SD = 1$ Punkt). Die Erkrankungsdauer lag zwischen 0 und 24 Jahren ($M = 9$, $SD = 8$). Der *DIA-S* betrug im Mittel 2 Punkte ($SD = 2$ Punkte), der *MoCA* 23 Punkte ($SD = 4$ Punkte) und der *FES-I* 31 Punkte ($SD = 12$ Punkte). Die Kohorte wies damit in der Mehrheit keine Hinweise auf relevante depressive Verstimmung (Heidenblut et al., 2010), milde kognitive Einschränkungen (Nasreddine et al., 2005) und hohe Bedenken zu stürzen (Delbaere et al., 2010) auf. Von den Probanden waren 26 in den vergangenen drei Monaten mindestens einmal gestürzt. Die demographischen und klinischen Daten sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Der Stichprobenumfang variierte bezüglich der untersuchten Aufgabentypen, da nicht alle Probanden in der Lage waren, alle Aufgaben durchzuführen. Die Anzahl der eingeschlossenen Datensätze sind in den nachfolgenden Absätzen jeweils erwähnt.

Tabelle 1 Demographische und klinische Daten der gesamten Kohorte

	Mittelwert (\pm SD)	Spannweite
Alter [Jahre]	74 (\pm 7)	50 - 89
Geschlecht (weiblich/ männlich)	26/19	
Größe [cm]	170 (\pm 9)	148 - 188
Gewicht [kg]	76.1 (\pm 16.6)	50 - 129
Body-Mass-Index [BMI]	26.3 (\pm 5.2)	17.9 - 47.1
<i>MDS-UPDRS-III</i> (0-72)	30 (\pm 14)	4 - 61
DIA-S (0-10)	2 (\pm 2)	0 - 8
Hoehn & Yahr (1-5)	2 (\pm 1)	1 - 4
<i>MoCA</i> (0-30)	23 (\pm 4)	15 - 29
Erkrankungsdauer [Jahre]	9.4 (\pm 7.9)	0 - 24
Freezing-Item (0-4, <i>MDS-UPDRS-III</i> , <i>item 3.11</i>)	0 (\pm 1)	0 - 3
<i>FES-I</i> (16-64)	31 (\pm 12)	16 - 57
Vorhergehende Stürze (Ja/ Nein)	26/19	

Anmerkungen: DIA-S = Depression im Alter-Skala; FES-I = Falls efficacy scale-International; MDS-UPDRS-III = Movement Disorder Society-revised version of the motor part of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MoCA = Montreal Cognitive Assessment

3.2 Single tasking normal pace (STnp)

3.2.1 Beschreibung der Probandengruppe

In die Berechnung der schrittweisen Regression unter *STnp*- Bedingungen flossen die Daten von 43 Probanden ein. Diese hatten durchschnittlich einen *FES-I* von 31 ($SD = 12$). Von diesen Probanden waren in den letzten drei Monaten 24 (56%) vor der Erhebung mindestens einmal gestürzt. Die Krankheitsdauer betrug im Mittel 10.7 Jahre bei den Probanden mit vorhergehenden Stürzen und 7.7 Jahre bei den Probanden ohne vorhergehende Stürze. Der *MDS-UPDRS-III* zur Bewertung der Krankheitsschwere betrug im Mittel 30 Punkte ($SD = 14$). Die Probanden waren im Durchschnitt 170 cm groß ($SD = 9$). Die Gangvariabilität lag im Schnitt bei .034 s (SD

= .024). Für die 20 Meter Strecke benötigten die Probanden durchschnittlich 55 Schritte ($SD = 30$). Pro Schritt wurden durchschnittlich .50 Sekunden verwendet ($SD = .11$).

3.2.2 Schrittweise Regressionsanalyse unter *STnp*- Bedingungen

Es gab in dieser Konstellation zwei signifikante Regressionsmodelle. Beim ersten Regressionsmodell unter *STnp*- Bedingungen erklärte die Anzahl der Schritte signifikant die Gangvariabilität ($F(1,41) = 69.451, p < .001$). Dieses Modell erklärte 63% der Varianz der Gangvariabilität. Je mehr Schritte ein Proband für die Gangstrecke benötigte, desto höher war die Gangvariabilität ($\beta < .001, t = 8.351, p < .001$). Im zweiten Modell sagten Schrittzahl und Schrittzeit signifikant die Gangvariabilität voraus ($F(2,40) = 86.825, p < .001$). Durch diese beiden Variablen wurden 81% der Varianz aufgeklärt. Je mehr Schritte ($\beta < .001, t = 12.62, p < .001$) und je mehr Schrittzeit ($\beta = .091, t = 6.253, p < .001$) der Proband benötigte, desto höher war auch die Gangvariabilität. Der *FES-I*, die vorhergehenden Stürze, der *MDS-UPDRS-III*, die Krankheitsdauer und die Größe der Probanden wurden als Kovariaten berücksichtigt.

3.2.3 Erweiterte Analysen

In einer Korrelation zeigte sich ein schwacher negativer Zusammenhang zwischen Schrittzahl und Schrittzeit ($r(43) = -.201, p = .098$; vgl. Lachenbruch & Cohen, 1989). Des Weiteren wurde mittels einfacher Regression untersucht, ob der *MDS-UPDRS-III* mit der Schrittzahl relevant assoziiert war. Patienten mit einem höheren *MDS-UPDRS-III*- Score benötigten mehr Schritte für die Bewältigung der 20 Meter Strecke ($F(1,41) = 9.224, p = .004$).

3.3 *Single tasking fast pace (STfp)*

3.3.1 Beschreibung der Probandengruppe

Die *STfp*- Aufgabe wurde von 34 Probanden durchgeführt. Von diesen Probanden waren 21 (62%) vorhergehend gestürzt. Der *FES-I* betrug im Mittel 29 Punkte ($SD = 11$). Der *MDS-UPDRS-III* betrug ebenso 29 Punkte ($SD = 13$). Die Erkrankungsdauer lag durchschnittlich bei 9.6 Jahren ($SD = 7.9$). Im Schnitt waren die Probanden 1,71 cm groß ($SD = 10$). Die Probanden benötigten im Mittel 47 Schritte für die 20 Meter ($SD = 12$) und benötigten für einen Schritt durchschnittlich .39 Sekunden ($SD = .07$). Die Gangvariabilität betrug durchschnittlich .028 s ($SD = .015$).

3.3.2 Schrittweise Regressionsanalyse unter *STfp*-Bedingungen

Unter *STfp*- Bedingungen sagten allein die vorhergehenden Stürze signifikant die Gangvariabilität voraus ($F(1,33) = 5.040$, $p = .032$) und klärten 13% der Varianz auf. Probanden, die vorhergehend gestürzt waren, wiesen eine höhere Gangvariabilität auf ($\beta = .011$, $t = 2.25$, $p = .032$). Der *FES-I*, der *MDS-UPDRS-III*, die Krankheitsdauer, die Körpergröße, die Schrittzahl und die Schrittdauer wurden als Kovariaten berücksichtigt.

3.4 Motorisch motorisches *Dual tasking (DTmm)*

3.4.1 Beschreibung der Probandengruppe

Die *DTmm* Aufgabe wurde von 18 Probanden durchgeführt. Von diesen Probanden waren 8 (44%) in den vergangenen drei Monaten mindestens einmal gestürzt. Der *FES-I* betrug im Mittel 23 Punkte ($SD = 4$). Die Probanden waren durchschnittlich seit 6 Jahren ($SD = 5.1$) erkrankt und hatten einen *MDS-UPDRS-III* von 24 Punkten ($SD = 14$). Die Körpergröße lag im Schnitt bei 175 cm ($SD = 8$). Ein Schritt dauerte im Mittel .65 s ($SD = .23$). Die Probanden brauchten im Mittel 63 Schritte zur Bewältigung der

20 Meter Gangstrecke ($SD = 22$). Die Gangvariabilität belief sich im Schnitt auf .062 s ($SD = .042$).

3.4.2 Schrittweise Regressionsanalyse unter *DTmm*- Bedingungen

Bei Durchführung der *DTmm*- Aufgabe sagten zwei Modelle signifikant die Gangvariabilität voraus. Beim ersten Regressionsmodell sagte die Schrittzeit signifikant die Gangvariabilität voraus ($F(1,16) = 26.573, p < .001$). Dieses Modellklärte 62% der Varianz auf. Je länger der Proband für einen Schritt brauchte, desto höher war die Gangvariabilität ($\beta = .144, t = 5.16, p < .001$). Im zweiten Regressionsmodell ($F(2,15) = 20.015, p < .001$) ließ sich die Gangvariabilität signifikant durch die Schrittzeit ($\beta = .149, t = 6.03, p < .001$) und die vorhergehenden Stürze vorhersagen ($\beta = .027, t = 2.38, p = .031$). Probanden mit einer hohen Schrittzeit und einer positiven Sturzanamnese wiesen eine höhere Gangvariabilität auf. Durch dieses Modell konnten 73% der Varianz aufgeklärt werden. Der *FES-I*, der *MDS-UPDRS-III*, die Krankheitsdauer, die Körpergröße und die Schrittzahl wurden als Kovariaten berücksichtigt.

3.4.3 Erweiterte Analysen

In einer zusätzlichen Regression zeigte sich, dass je mehr Zeit pro Schritt ein Proband für die Bewältigung der 20 Meter Strecke benötigte, desto mehr Schritte machte dieser ($\beta = .008, t = 4.249, p = < .001$). Diese Regression erklärte 73% der Varianz ($F(1,16) = 18.053, p = < .001$).

3.5 Kognitiv motorisches *Dual tasking* (*DTcm*)

3.5.1 Beschreibung der Probandengruppe

In die Berechnung der schrittweisen Regressionsanalyse unter *DTcm*- Bedingungen flossen die Daten von 27 Probanden ein. Von diesen Probanden waren 16 (59%) vorhergehend gestürzt. Der *FES-I* betrug im Mittel 30 Punkte ($SD = 13$). Der *MDS-UPDRS-III* lag im Durchschnitt bei 28 Punkten ($SD = 15$) bei einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 9 Jahren ($SD = 7.8$). Die Probanden waren im Schnitt 173 cm groß ($SD = 10$). Für einen Schritt benötigten die Probanden im Mittel .63 Sekunden ($SD = .18$). Sie gingen im Durchschnitt 63 Schritte ($SD = 20$). Die Gangvariabilität betrug durchschnittlich .057 s ($SD = .029$).

3.5.2 Schrittweise Regressionsanalyse unter *DTcm*- Bedingungen

Unter *DTcm*-Bedingungen ergab sich ein Regressionsmodell ($F(1,25) = 12.229, p = .002$), in dem die Schrittzeit einen signifikanten positiven Zusammenhang mit der Gangvariabilität zeigte ($\beta = .092, t = 3.5, p = .002$). Dieses Modellklärte 33% der Varianz auf. Der *FES-I*, die vorhergehenden Stürze, der *MDS-UPDRS-III*, die Krankheitsdauer, die Körpergröße und die Schrittzahl wurden als Kovariaten berücksichtigt.

3.5.3 Erweiterte Analysen

Eine weitere Regression ($F(1,28) = 63.746, p = .001$) zeigte, dass die Schrittzeit positiv die Anzahl der Schritte vorhersagt ($\beta < .001, t = 7.984, p < .001$). Die Regressionklärte 83% der Varianz auf.

3.6 Gestürzte versus Nicht-Gestürzte

Unter *STnp*- Bedingungen führten alle 19 Probanden, die die vorhergehenden 3 Monate nicht gestürzt waren, die Übung durch. Die durchschnittliche Gangvariabilität lag bei .036 s ($SD = .033$). Von den 26 vorhergehend gestürzten Probanden führten 24 die Aufgabe durch. Diese hatten im Mittel eine Gangvariabilität von .033 s ($SD = .014$). Bei den *STnp*- Bedingungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den vorhergehend gestürzten und den nicht gestürzten Probanden.

Die *STfp*- Aufgabe wurde von 13 der 19 vorhergehend nicht gestürzten Probanden durchgeführt. Durchschnittlich lag die Gangvariabilität dieser Probanden bei .021 s ($SD = .009$). 23 der 26 vorhergehend Gestürzten führten die *STfp*- Aufgabe durch. Sie wiesen eine mittlere Gangvariabilität von .031 s ($SD = .016$) auf. Damit war die Gangvariabilität der nicht gestürzten Probanden unter *STfp*- Bedingungen signifikant niedriger als die der vorhergehend gestürzten Probanden ($t(34) = -2.22, p = .033$). Die durchschnittliche Schrittzahl war bei den vorhergehend nicht Gestürzten ($M = 42; SD = 8$) unter diesen Bedingungen signifikant niedriger als bei den vorhergehend gestürzten Probanden ($M = 51; SD = 14; t(34) = -2.16, p = .038$).

Die *DTmm*- Aufgabe wurde von 10 der 19 vorhergehend nicht gestürzten Probanden durchgeführt. Bei diesen lag die mittlere Gangvariabilität bei .052 s ($SD = .037$). Von den vorhergehend gestürzten Probanden führten 8 von 26 die Aufgabe durch. Die durchschnittliche Gangvariabilität war .074 s ($SD = .048$). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den vorhergehend gestürzten und den nicht gestürzten Probanden.

Von den vorhergehend nicht gestürzten Probanden führten 11 der 19 die *DTcm*- Aufgabe durch. Im Mittel hatten sie eine Gangvariabilität von .051 s ($SD = .026$). Von den 26 vorhergehend gestürzten Probanden führten 16 die Aufgabe mit einer mittleren Gangvariabilität von .062 s ($SD = .031$) durch. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den vorhergehend gestürzten und den nicht gestürzten Probanden.

Hinsichtlich der Mittelwerte des *MDS-UPDRS-III*, des *MoCA* und des *DIA-S* unterschieden sich die vorhergehend gestürzten nicht signifikant von den vorhergehend nicht gestürzten Probanden. Der *FES-I*-Wert ($t(43) = -2.82, p = .007$)

und die Krankheitsdauer ($t(43) = -2.35, p = .024$) fielen bei den vorhergehend nicht Gestürzten signifikant niedriger aus (s. Tab. 2).

Tabelle 2 Demographische und klinische Daten gestürzter und nicht gestürzter Probanden im Vergleich

	Nicht gestürzt	Gestürzt	p-Wert
Alter [Jahre]	74.1 (± 8.3)	74.2 (± 7)	.956
Geschlecht (weiblich/ männlich)	9/10	10/16	.561
Größe [cm]	173 (± 6.9)	168 (± 9.9)	.097
Gewicht [kg]	75.7 (± 12)	76.3 (± 19.3)	.918
Body-Mass-Index (BMI)	25.5 (± 4.1)	26.8 (± 5.9)	.406
<i>MDS-UPDRS-III</i> (0-72)	29 (± 15)	31 (± 14)	.629
<i>MoCA</i> (0-30)	23 (± 3)	22 (± 4)	.446
Erkrankungsdauer [Jahre]	6.3 (± 6.1)	11.7 (± 8.4)	.024*
<i>FES-I</i> (16-64)	25 (± 11)	35 (± 12)	.007*
<i>STnp- Bedingung</i>			
Schrittzahl	57 (± 45)	45 (± 12)	.793
Schrittzeit [s]	.5 (±.13)	.51 (±.11)	.718
Gangvariabilität [s]	.036 (± .033)	0.033 (± .014)	.736
<i>STfp- Bedingung</i>			
Schrittzahl	42 (± 8)	51 (± 14)	.038*
Schrittzeit [s]	.38 (± .06)	.39 (± .07)	.665
Gangvariabilität [s]	.021 (± .009)	.031 (± .016)	.033*
<i>DTmm- Bedingung</i>			
Schrittzahl	64 (± 17)	55 (± 32)	.459
Schrittzeit [s]	.66 (± .18)	0.63 (± .29)	.755
Gangvariabilität [s]	.052 (± .037)	.074 (± .048)	.302
<i>DTcm- Bedingung</i>			
Schrittzahl	55 (± 36)	58 (± 19)	.800
Schrittzeit [s]	.55 (± .29)	.58 (± .23)	.760
Gangvariabilität [s]	.051 (± .026)	.062 (± .031)	.371

Anmerkungen: DTcm = Kognitiv motorisches dual tasking; DTmm = Motorisch motorisches dual tasking; FES-I = Falls efficacy scale-International; MDS-UPDRS-III = Movement Disorder Society-revised version of the motor part of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; STfp = Single tasking fast pace; STnp = Single tasking normal pace

4 DISKUSSION

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, den Effekt der Sturzangst und der vorhergehenden Stürze auf die Ausprägung von Gangvariabilität bei Patienten mit moderatem bis fortgeschrittenem IPS zu untersuchen. Hierzu wurde die Gangvariabilität während der Durchführung von vier verschiedenen Gangparadigmen (*STnp*, *STfp*, *DTmm*, *DTcm*) mit *IMUs* auf einer 20 Meter langen Gangstrecke in supervidierter Umgebung gemessen. Neben Sturzangst, vorhergehenden Stürzen und Gangvariabilität wurden der *MDS-UPDRS-III*, die Krankheitsdauer, die Körpergröße, die Schrittzahl und die Schrittzeit mit in das Modell aufgenommen. Letztere wurden darum mit berücksichtigt, da wiederholt gezeigt werden konnte, dass diese Faktoren die Gangvariabilität beim IPS relevant beeinflussen können (Frenkel-Toledo et al., 2005; Hausdorff et al., 2003; Schaafsma et al., 2003; Warlop et al., 2016; Weiss et al., 2014).

In aktuellen Studien ergaben sich Hinweise darauf, dass die Gangvariabilität als potentieller Marker zur Erfassung therapeutischer und rehabilitativer Effekte genutzt werden kann (Henderson et al., 2016; Reuter et al., 2011). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine Zunahme der Gangvariabilität im Rahmen des Alterns mit langsamer Gehgeschwindigkeit (Almarwani et al., 2016) und im Rahmen des IPS mit der Krankheitsschwere (Hausdorff et al., 1998), der Sturzfrequenz (Schaafsma et al., 2003), einem erhöhten Sturzrisiko (Ellis et al., 2015; Hausdorff, 2005) und (auch) langsamer Gehgeschwindigkeit (Frenkel-Toledo et al., 2005) assoziiert ist. Beim IPS kommt es mit zunehmender Krankheitsschwere zum Verlust von Gangautomatismen und zur posturalen Instabilität, was zu einem Anstieg der Gangvariabilität führen kann (Rochester et al., 2014). Eine erhöhte Gangvariabilität führt sowohl im Alter, als auch bei IPS-Patienten zu einem unsicheren Gangbild und kann somit zu einem erhöhten Sturzrisiko mit erhöhter Sturzfrequenz führen (Ellis et al., 2015; Hausdorff, 2005). Potentiell kann einer erhöhten Gangvariabilität bei IPS-Patienten medikamentös entgegengewirkt werden (Henderson et al., 2016). Neben der Gangvariabilität gelten sowohl die Sturzangst (Bryant et al., 2014), als auch vorhergehende Stürze (Almeida et al., 2015) als zuverlässige Prädiktoren für zukünftige Sturzereignisse. Sturzangst kann bei IPS-Patienten zu einer Verschlechterung des Gleichgewichts und des Gangbilds führen (Bryant et al., 2014). Eine positive Sturzanamnese ist bei IPS-

Patienten mit einem erhöhten Sturzrisiko und weiteren Sturzereignissen assoziiert (Allen et al., 2013). Beide Risikofaktoren können potenziell präventiv durch Widerstandstraining modifiziert werden (Silva-Batista et al., 2018).

Zum Erhalt der posturalen Stabilität ist bei langsamem Gehen eine höhere Muskelarbeit erforderlich, da mehr Zeit im Einbeinstand verbracht wird und sich der Schwerpunkt zunehmend nach mediolateral verschiebt (Orendurff et al., 2004). Somit ist es für einen Probanden, der langsamer geht, schwieriger, ein gleichmäßiges Gangbild aufrechtzuerhalten. Dies spiegelte sich auch in unseren Ergebnissen wider. Im Gegensatz zu IPS-Patienten mit einer kürzeren Schrittzeit hatten jene, die eine längere Schrittzeit aufwiesen, bei selbst-gewählter Gehgeschwindigkeit eine höhere Gangvariabilität. Die Anzahl der Schritte sagte unter *STnp*-Bedingungen ebenfalls die Gangvariabilität voraus. Je mehr Schritte die Probanden tätigten, desto höher fiel ihre Gangvariabilität aus. Das heißt, dass jene Probanden die höchste Gangvariabilität aufwiesen, welche die höchste Schrittzahl und die höchste Schrittzeit bei der Bewältigung der *STnp*-Aufgabe benötigten. Man würde nun schlussfolgernd erwarten, dass die Schrittzahl und die Schrittzeit positiv miteinander zusammenhängen, da die Gangstrecke und damit die Entfernung, die der Proband bei der Gangübung zurücklegen muss, konstant bleibt. Es zeigte sich jedoch, dass je mehr Schritte ein Proband für die Bewältigung der 20 Meter Strecke benötigte, desto kürzer war dessen Schrittzeit. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Patienten mit Fortschreiten des IPS typischerweise ein kleinschrittiges, oft trippelndes Gangbild entwickeln (M. E. Morris et al., 2001). Ein höherer *MDS-UPDRS-III* war ebenfalls mit mehr Schritten bei der *STnp*-Aufgabe assoziiert. Dies stützt ebenfalls die Erklärung, dass Probanden mit ausgeprägter Symptomatik kleinschrittiger gehen. Deshalb kann aus unseren Ergebnissen geschlussfolgert werden, dass Probanden, die langsamer gehen und am ehesten Gangcharakteristika des fortgeschrittenen IPS aufweisen, die höchste Gangvariabilität aufweisen. Studien zeigten bereits bei IPS-Patienten ohne weitere Komorbiditäten mit im Durchschnitt einem *MDS-UPDRS-III* von 32 bis 36 Punkten und einer Krankheitsdauer von 7.6 Jahren, dass die Gangvariabilität beim langsameren Gehen höher ist als beim schnelleren Gehen (Frenkel-Toledo et al., 2005; Rennie et al., 2018). Dies ließ sich mit unserer multimorbiden Kohorte mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 9.4 Jahren replizieren. In unserer Kohorte zeigte sich außerdem, dass die mittlere Gangvariabilität bei der *STnp*-Aufgabe höher

ist als die der *STfp*-Aufgabe. Dies ist ebenfalls ein Hinweis dafür, dass bei langsame(re)m Gehen die Gangvariabilität höher ist als bei schnellem Gehen.

Bei schnellem Gehen (*STfp*) war die Gangvariabilität bei Probanden, die in der Vergangenheit gestürzt waren, signifikant höher als bei den nicht gestürzten Probanden. Dieser Befund entspricht der Studienlage, dass eine hohe Gangvariabilität mit einer erhöhten Sturzneigung assoziiert ist (Schaafsma et al., 2003). Es erscheint daher naheliegend, dass Probanden, die bei schnellerem Gehen eine höhere Gangvariabilität aufweisen und in der Vergangenheit gestürzt sind, eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, in Zukunft erneut zu stürzen (Bloem et al., 2001; Schaafsma et al., 2003). Vorhergehend gestürzte Probanden benötigten für die Bewältigung der Gangstrecke signifikant mehr Schritte als nicht Gestürzte. Dies könnte ebenfalls durch den mit der Krankheitsschwere zunehmend kurzschrittig werdenden Gang erklärt werden (M. E. Morris et al., 2001; Welzel et al., 2021). Mit zunehmender Krankheitsschwere nimmt auch die Wahrscheinlichkeit eines Sturzereignisses zu (Almeida et al., 2015). Für die klinische Forschung stellt die Untersuchung des Ganges unter *STfp*-Bedingungen also eine möglicherweise interessante Methode zur Erfassung des Sturzrisikos bei mittelschwer bis schwer betroffenen, mobilen IPS-Patienten dar. Auch im klinischen Alltag könnte die Beurteilung des Gangbildes bei normaler Gehgeschwindigkeit um eine Beurteilung des schnelleren Gehens ergänzt werden, um Rückschlüsse auf die Sturzgefährdung von IPS-Patienten schließen zu können.

Das Gehen in einem langsameren Tempo und ein für das IPS charakteristisches Gangbild war unter *STnp*-Bedingungen mit einer erhöhten Gangvariabilität assoziiert. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Gangvariabilität zwischen „Stürzern“ und „Nicht-Stürzern“ war hierbei nicht nachzuweisen. Interessanterweise war der Mittelwert der Gangvariabilität bei den vorhergehend Gestürzten sogar -wenn auch nicht signifikant- niedriger als bei den nicht Gestürzten. Um eine erhöhte Gangvariabilität und eine potenziell bestehende Assoziation zwischen diesem Parameter und einem erhöhten Sturzrisiko adressieren zu können, empfehlen wir daher bei IPS-Patienten diese Untersuchung unter *STfp*-Bedingungen durchzuführen.

Außerdem wurde untersucht, wie sich die Gangvariabilität in unserer Kohorte bei der Durchführung von *dual tasking* darstellt. Die mittlere Gangvariabilität war bei den *single*

tasking-Aufgaben insgesamt niedriger als bei den *dual tasking*-Aufgaben. Man kann daher vermuten, dass die Probanden durch die zusätzliche kognitive oder motorische Aufgabe zusätzlich gefordert wurden, wodurch weniger Aufmerksamkeit zur Kompensation ihrer Gangunsicherheiten zur Verfügung stand und es zu einem Anstieg der Gangvariabilität kam. Auch andere Studien zeigten bereits, dass bei IPS-Patienten durch das gleichzeitige Durchführen einer zusätzlichen kognitiven oder motorischen Aufgabe während des schnellen Gehens die Kompensation möglicher Gangdefizite erschwert wird (Plotnik et al., 2011; Yogev et al., 2007).

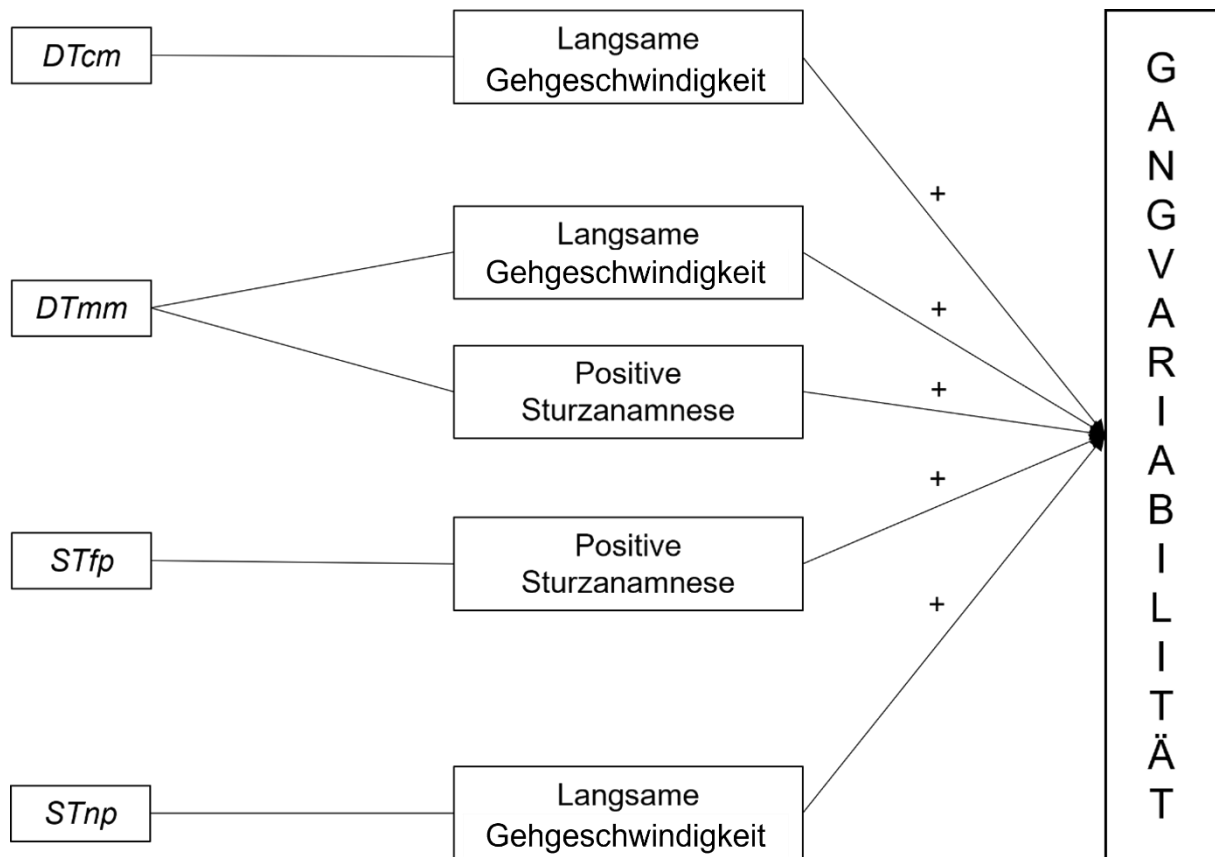
Unter *DTmm*-Bedingungen führten die Probanden bei schnellem Gehen eine zusätzliche motorische Aufgabe durch (Kreuze in Kästchen setzen). Hier erklärte die Schrittzeit die Gangvariabilität relativ gut, und zwar je länger die Schrittzeit, desto höher die Gangvariabilität. Zusätzlich zeigte sich, dass je mehr Schritte ein Proband für die 20 Meter Strecke bei dieser Übung benötigte, desto mehr Zeit benötigte dieser auch pro Schritt. Es zeigt sich also, dass beim gleichzeitigen Durchführen einer motorischen Aufgabe die Probanden, die langsamer gehen, auch eine höhere Gangvariabilität haben. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit vorherigen Studien (Frenkel-Toledo et al., 2005; Rennie et al., 2018). In unserer Studie waren außerdem vorhergehende Stürze mit einer Erhöhung der Gangvariabilität bei der Durchführung der *DTmm*-Aufgabe assoziiert. Eine erhöhte Gangvariabilität gilt neben den vorhergehenden Stürzen ebenfalls als ein Prädiktor für zukünftige Stürze (Mirelman et al., 2012; Weiss et al., 2014). Somit könnte auch die Ganganalyse unter *DTmm*-Bedingungen (neben der *STfp*-Bedingung) eine geeignete Methode sein, um in der klinischen Praxis vom Gang des Patienten auf dessen Sturzrisiko schließen zu können. Außerdem könnte hierbei die Untersuchung um die Berechnung der *dual tasking* Kosten ergänzt werden. Hierfür werden zusätzlich zu der *DTmm*-Gangübung die Geschwindigkeiten der einzelnen *single tasking* Aufgaben benötigt (Gehgeschwindigkeit bei *STfp* & Kreuze pro Sekunde). Die *dual tasking* Kosten werden dann durch die prozentuale Entwicklung der Bearbeitungsgeschwindigkeit zwischen der *dual tasking* und der *single tasking* Aufgabe abgebildet. In einer Studie von Heinzl et al. (2016) konnte an IPS-Probanden mit einem durchschnittlichen *MDS-UPDRS-III* von 33 Punkten und einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 4.5 Jahren gezeigt werden, dass die *dual tasking* Kosten für *DTmm*-Bedingungen als Prädiktor für zukünftige Stürze fungieren können und mit diesen Daten auch die

individuelle Odds Ratio hinsichtlich des zukünftigen Sturzrisikos berechnet werden kann. Die Ergänzung der Beurteilung des Gangbildes unter *DTmm*- Bedingungen durch die Berechnung der *dual tasking* Kosten für die Gangvariabilität könnte daher möglicherweise auch die Detektionsrate von an IPS erkrankten Patienten, die ein hohes Risiko aufweisen in Zukunft zu stürzen, erhöhen. Durch eine Implementierung dieses Verfahrens in den klinischen Alltag könnte ohne viel Aufwand für das klinische Personal nützliche Informationen über das individuelle Sturzrisiko eines IPS-Patienten gewonnen werden. Besonders interessant an diesem Ansatz wäre zu untersuchen, inwieweit ein potenziell direkter Zusammenhang zwischen einem (eingeschränkten) Gangparameter und dem Sturzrisiko besteht: Im Umkehrschluss müsste ein spezifisches Training dieses Parameters (unter den genannten Bedingungen, z. B. *STfp* und *DTmm*) zu einer Reduktion dieses Sturzrisikos führen. Diese Hypothese sollte zuerst durch Studien bestätigt werden, bevor an eine klinische Implementierung gedacht werden kann.

Bei Durchführung der *DTcm*-Aufgabe ergab sich eine höhere Gangvariabilität bei längerer Schrittzeit. Wir untersuchten zudem den Zusammenhang zwischen der Schrittzeit und der Schrittzahl und es bestätigte sich wie auch bei den vorherigen Aufgaben, dass der tendenziell langsamere gehende Proband im Vergleich eine höhere Gangvariabilität aufwies. Dies stimmt mit bisherigen Forschungsbefunden überein (Frenkel-Toledo et al., 2005; Rennie et al., 2018). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gangvariabilität und den vorhergehenden Stürzen unter *DTcm*-Bedingungen ergab sich in unserer Studie nicht. In der aktuellen Literatur besteht diesbezüglich Uneinigkeit. Es gibt Studien, in denen unter *DTcm*-Bedingungen durch eine positive Sturzanamnese kein signifikanter Effekt auf die Gangvariabilität und die *dual tasking* Kosten nachgewiesen werden konnte (Heinzel et al., 2016; Smulders et al., 2012). Andere Studien konnten jedoch zeigen, dass beim gleichzeitigen Durchführen von kognitiven Aufgaben während des Gehens bei IPS-Patienten die Gangvariabilität steigt (Plotnik et al., 2011; Yogev-Seligmann et al., 2008). Der Effekt unter *DTcm*-Bedingungen scheint bei IPS aber insgesamt eher geringer zu sein als unter *DTmm*-Bedingungen.

In der Abbildung 1 ist dargestellt, durch welche Gangparameter unter welchen Gangparadigmen auf eine erhöhte Gangzeitvariabilität geschlossen werden kann. Diese kann für die klinische Implementierung als Leitfaden verwendet werden.

Abbildung 1. Übersicht der Gangparadigmen und deren Prädiktoren für eine erhöhte Gangzeitvariabilität



Anmerkungen: DTcm = Kognitiv motorisches dual tasking; DTmm = Motorisch motorisches dual tasking; STfp = Single tasking fast pace; STnp = Single tasking normal pace

Interessanterweise führte die Sturzanxiety in keiner der vier Aufgaben zu einer signifikanten Vorhersage der Gangvariabilität. Bereits 1997 gab es erste Erkenntnisse aus einer Studie von Maki, in der gezeigt werden konnte, dass die Gangvariabilität bei einer im Durchschnitt 82-jährigen, geriatrischen Kohorte mit einem erhöhten Sturzrisiko assoziiert ist, nicht jedoch mit einer erhöhten Sturzanxiety. An 70 IPS-Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 63 Jahren, einem *MDS-UPDRS-III* von 25 Punkten und einer Krankheitsdauer von 8 Jahren konnten Mak & Pang (2009) zeigen, dass die Sturzanxiety ein signifikanter Prädiktor für zukünftige Stürze ist. Weiter konnte eine Reihe von Studien zeigen, dass Sturzanxiety unabhängig von vorhergehenden Stürzen zu einer Verschlechterung des Ganges und Gleichgewichtes bei IPS-Patienten führt (Adkin et al., 2003; Haertner et al., 2018; Lindholm et al., 2014). Da das genaue

Zusammenspiel zwischen vorhergehenden Stürzen und Sturzangst noch unklar ist, sollte in allen Studien, welche sich mit Risikofaktoren für Stürze befassen, die Sturzangst mit erfasst werden (Allen et al., 2013). Die Sturzangst war in unserer Kohorte insgesamt moderat bis deutlich ausgeprägt. Während die nicht gestürzten Probanden nach dem *FES-I* durchschnittlich moderate Bedenken hatten zukünftig zu stürzen, wiesen die vorhergehend gestürzten Probanden eher deutliche Bedenken auf. Stürze und Sturzangst stehen in einer Wechselwirkung, bei der ein in der Vergangenheit gestürzter IPS-Patient häufig Sturzangst entwickelt (Adkin et al., 2003). Sturzangst führt bei IPS-Patienten wiederum häufig zu Stürzen (Mak et al., 2009). Friedman et al. (2002) untersuchten 2212 Probanden im Alter von 65 bis 85 Jahren, worunter eine Prävalenz von 1% für IPS bestand, mit der Fragestellung, in welchem zeitlichen Zusammenhang Sturzereignisse und Sturzangst stehen und wie diese sich gegenseitig beeinflussen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Sturzangst ein Prädiktor für zukünftige Sturzereignisse ist und umgekehrt (Friedman et al., 2002). Sie beschrieben diesen Zusammenhang als Teufelskreis mit Abnahme der Funktionalität und der Lebensqualität (Friedman et al., 2002). Inwiefern sich dieser Zusammenhang auf IPS-Patienten übertragen lässt, müsste in weiteren Studien untersucht werden. Für unsere multimorbide geriatrische Kohorte ergab sich kein signifikanter Effekt der Sturzangst auf die Gangvariabilität. Dieser (fehlende) Effekt gilt es in zukünftigen Studien mit größeren Stichproben im Detail zu untersuchen.

In unserer Studie war die Gangvariabilität in allen vier Aufgaben nicht signifikant mit dem *MDS-UPDRS-III* assoziiert. Die Krankheitsschwere war somit nicht mit einer Zunahme der Gangvariabilität assoziiert. Schaafsma et al. (2003) zeigten an 32 IPS-Patienten mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von ca. 10 Jahren, dass sowohl in *Off*-Phasen (*MDS-UPDRS-III* von 21 Punkten), als auch in *On*-Phasen (*MDS-UPDRS-III* von 11 Punkten) die Gangvariabilität positiv mit dem *MDS-UPDRS-III* assoziiert war (Schaafsma et al., 2003). Die Probanden aus jener Studie wurden ausschließlich mit Levodopa therapiert. Hausdorff et al. (2009) untersuchten in ihrer Studie den Effekt von tiefer Hirnstimulation auf die Gangvariabilität an 13 IPS-Patienten in der *Off*- und *On*-Phase und mit und ohne aktivierte THS. Unter Therapie mit Levodopa und tiefer Hirnstimulation verbesserte sich die Gangvariabilität und der *MDS-UPDRS-III* (Hausdorff et al., 2009). Unter alleiniger Therapie mit tiefer Hirnstimulation verbesserte sich zwar der *MDS-UPDRS-III*, nicht jedoch die

Gangvariabilität (Hausdorff et al., 2009). In unserer Kohorte handelt es sich um Patienten mit fortgeschrittenem IPS, welche verschiedene Therapieoptionen in Anspruch nahmen. Eine ausbleibende Assoziation zwischen der Gangvariabilität und dem *MDS-UPRS-III* könnte dadurch miterklärt werden, dass die verschiedenen Therapieoptionen zwar die Parkinsonsymptomatik linderten, die Gangvariabilität jedoch nicht beeinflussten. Um den Zusammenhang zwischen der Gangvariabilität und dem *MDS-UPDRS-III* in einer derartigen Kohorte zu untersuchen, sollte das Therapiekonzept der Probanden in das Studiendesign mitaufgenommen werden. Außerdem untersuchten die beiden erwähnten Studien Probanden, welche durchschnittlich einen um 8.5 Punkte niedrigeren *MDS-UPDRS-III* aufwiesen als unsere Kohorte. Womöglich besteht bei milder Symptomatik ein stärkerer Zusammenhang zwischen der Krankheitsschwere und der Gangvariabilität als bei fortgeschrittener Symptomatik. Um diese Hypothese zu prüfen, sollten zukünftige Studien die Entwicklung der Gangvariabilität in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere idealerweise in *On*- und *Off*-Phasen untersuchen.

Auch die Krankheitsdauer war in keiner der vier Aufgabe signifikant mit der Gangvariabilität assoziiert. In einer Pilotstudie von Hausdorff et al. (2003) an 10 IPS Probanden im Alter von 52 bis 82 Jahren, mit im Schnitt einer Krankheitsdauer von 13 Jahren und einem *MDS-UPDRS* von 28 Punkten konnte gezeigt werden, dass Patienten mit höherer Krankheitsdauer bei optimaler medikamentöser Therapie sowohl unter *STnp*-, als auch unter *DTcm*- Bedingungen eine höhere Gangvariabilität aufwiesen. Unsere Probanden wurden während ihrer frührehabilitativen geriatrischen Komplexbehandlung für unsere Studie rekrutiert. Viele dieser Patienten waren unter anderem zur Optimierung der medikamentösen Antiparkinsontherapie und gegebenenfalls auch der Hirnstimulationseinstellungen in der Klinik. Wie im vorherigen Absatz bereits beschrieben, beeinflusst die Therapie des IPS die Gangvariabilität (Hausdorff et al., 2009). Man würde erwarten, dass unter optimaler Antiparkinsontherapie ein Proband, der länger an IPS erkrankt ist, eine höhere Gangvariabilität aufweist als ein Proband, der erst vor kurzem erkrankte. In unserer Studie wurde das Therapiekonzept des Probanden vor der Durchführung der Ganganalyse nicht berücksichtigt. Ein länger an IPS erkrankter Proband könnte durch eine bessere Symptomkontrolle zum Zeitpunkt der Datenerfassung eine geringere Gangvariabilität aufweisen als ein kürzlich Erkrankter, dessen Therapie noch

Verbesserungspotential hat. Der Effekt der Krankheitsdauer sollte in weiteren Studien mit einer vergleichbaren Kohorte bei optimierter und ausgesetzter Antiparkinsontherapie untersucht werden.

Ein niedriger *MOCA*- Wert war in keiner der vier Gangübungen signifikant mit der Gangvariabilität assoziiert. Der *MOCA*-Test ist ein sehr sensitives und valides *screening tool* für beginnende und milde kognitive Einschränkungen (Gill et al., 2008). Darin werden verschiedene Funktionsbereiche der Informationsverarbeitung untersucht. Studien zeigten, dass vor allem die Exekutivfunktionen und die Konzentration durch das Fortschreiten des IPS betroffen sind (Uekermann et al., 2004; Yogev et al., 2005). Diese Fähigkeiten werden durch den *MOCA*-Test zumindest cursorisch abgebildet. Der Auswertung des *MOCA* zufolge hatten ein Großteil der Probanden kognitive Einschränkungen (Hoops et al., 2009; Nasreddine et al., 2005). Um den Effekt der Exekutivfunktionen und der Konzentration auf die Gangvariabilität in einer Kohorte mit IPS genauer zu untersuchen, sollten zukünftige Studien durch Tests erweitert werden, welche speziell für die Erfassung dieser Funktionsbereiche entwickelt worden sind.

Als mögliche Limitationen der Studie kommt in Betracht, dass Probanden, die häufiger als zwei Mal in der Woche vor Studienantritt gestürzt waren, von der Studie ausgeschlossen wurden. Wir sahen darin eine zu hohe Sturzgefahr während des Assessments. Somit wurden Daten von IPS-Patienten, die ein besonders hohes Sturzrisiko aufweisen, in dieser Studie nicht erfasst. Außerdem erfolgte die Erfassung der vergangenen Stürze anhand der Anamnese, in der gefragt wurde, ob ein Proband in den letzten drei Monaten gestürzt sei. Es empfiehlt sich, die Stürze in künftigen Studien nicht als kategoriale, sondern als kontinuierliche Variable abzubilden. Eine detailliertere und vor allem auch eine prospektive Erfassung der genauen Anzahl der Stürze in einem definierten Zeitraum könnte zu differenzierteren Aussagen bezüglich des effektiven Sturzrisikos führen (Hauer et al., 2006). Als Parameter der Gangvariabilität wurde in unserer Studie ausschließlich die Schrittzeitvariabilität berechnet, wodurch nicht alle Aspekte der Gangvariabilität abgebildet wurden. In einer Studie von Rochester et al. (2017) konnte an 108 IPS-Probanden über 36 Monate, verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe, ein signifikanter Progress von Schrittzeitvariabilität, Schrittlängenvariabilität, der Schrittbreitenvariabilität unter *single tasking*- Bedingungen und der Schrittlängenvariabilität unter *dual tasking*-

Bedingungen nachgewiesen werden. Die verschiedenen Parameter der Gangvariabilität scheinen unterschiedlichen neuronalen Steuerungen und möglicherweise IPS-typischen Pathologien zu unterliegen und sollten in zukünftige Studiendesigns mitaufgenommen werden. Eine weitere Einschränkung könnte die unterschiedliche körperliche Verfassung dargestellt haben, die die Probanden zum Zeitpunkt der Gangübung (studienbedingt) hatten. Alle vier Gangübungen, welche auf der 20 Meter Gangstrecke durchgeführt wurden, wurden erst am Ende des Gesamtassessments von *ComOn* durchgeführt. Die Studie erlaubt eine individuelle Anpassung der Testbatterie an die Fitness des Probanden, womit es möglich ist, dass die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des Gangassessments bereits „unterschiedlich erschöpft“ waren. Um diese Effekte zu minimieren, sollte unsere Studie mit einer vergleichbaren Kohorte und potenziell auch einem verkürzten Gesamtassessment repliziert werden. Außerdem sollte die Medikation der Probanden mit in das Studiendesign aufgenommen werden. Verschiedene Medikamente sind dafür bekannt, das Sturzrisiko in alten Patienten zu erhöhen (Leipzig et al., 1999; Thapa et al., 1998; Woolcott et al., 2009). Zu diesen Medikamenten gehören: Antidepressiva, Antipsychotika, Sedativa/Hypnotika und Opiode. Viele dieser Medikamente finden bei multimorbiden, geriatrischen Patienten Anwendung und könnten auf den in unserer Studie untersuchten Zusammenhang Einfluss nehmen. Eine weitere Limitation ist, dass es sich bei dem *MDS-UPDRS-III* um ein subjektives Messinstrument handelt. In der *ComOn*-Studie wurde dieser Test von verschiedenen Untersuchern durchgeführt. Dadurch, dass alle Untersucher das Zertifikat der *International Parkinson and Movement Disorder Society* zur Durchführung des *MDS-UPDRS-III* erwarben, wurde der untersucherspezifische Effekt minimiert.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In Zusammenschau unserer Studienergebnisse lässt sich sagen, dass IPS- Patienten, die langsamer gehen, unter *STnp*-, *DTmm*- und *DTcm*- Bedingungen eine höhere Gangvariabilität aufweisen. Wenn die Probanden aufgefordert werden, so schnell wie möglich zu gehen, dann sagen in dem Regressionsmodell einzig vorhergehende Stürze die Gangvariabilität voraus. Wenn während des schnellen Gehens zusätzlich eine motorische Aufgabe (*DTmm*) durchgeführt wird, wird eine Zunahme der Gangvariabilität ebenfalls durch vorhergehende Stürze erklärt. Sturzangst führt unter keiner der vier Übungsbedingungen zu einer signifikanten Vorhersage der Gangvariabilität. Damit legen die Ergebnisse dieser Arbeit nahe, dass durch Gangtestungen unter schnellen Gehbedingungen mit und ohne motorisches *dual tasking* IPS-Patienten mit hohem Sturzrisiko – welches möglicherweise durch die erhöhte Schrittzeitvariabilität (mit)erklärt ist – identifiziert werden können. Dies gilt es in zukünftigen Beobachtungs- und (idealerweise) Interventionsstudien zu testen, da eine Alltagsrelevanz dieser Beobachtung insbesondere bei mittelschwer bis schwer betroffenen mobilen IPS-Patienten anzunehmen ist und die Gangvariabilität potenziell durch Training und medikamentöse Maßnahmen positiv beeinflusst werden kann.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Adkin, A. L., Frank, J. S., & Jog, M. S. (2003). Fear of falling and postural control in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 18(5), 496–502.
<https://doi.org/10.1002/mds.10396>
- Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions. *Progress in Brain Research*, 85, 119–146.
[https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)62678-3](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)62678-3)
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9(1), 357–381.
<https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- Allen, N. E., Schwarzel, A. K., & Canning, C. G. (2013). Recurrent falls in parkinson's disease: A systematic review. *Parkinson's Disease*, 1–16.
<https://doi.org/10.1155/2013/906274>
- Almarwani, M., VanSwearingen, J. M., Perera, S., Sparto, P. J., & Brach, J. S. (2016). Challenging the motor control of walking: Gait variability during slower and faster pace walking conditions in younger and older adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 66, 54–61.
<https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.05.001>
- Almeida, L. R. S., Sherrington, C., Allen, N. E., Paul, S. S., Valenca, G. T., Oliveira-Filho, J., & Canning, C. G. (2015). Disability is an independent predictor of falls and recurrent falls in people with Parkinson's disease without a history of falls: A one-year prospective study. *Journal of Parkinson's Disease*, 5(4), 855–864.
<https://doi.org/10.3233/JPD-150651>
- Alonso-Frech, F., Zamarbide, I., Alegre, M., Rodríguez-Oroz, M. C., Guridi, J., Manrique, M., Valencia, M., Artieda, J., & Obeso, J. A. (2006). Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain*, 129(7), 1748–1757. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWL103>

- Arawaka, S., Saito, Y., Murayama, S., & Mori, H. (1998). Lewy body in neurodegeneration with brain iron accumulation type 1 is immunoreactive for α -synuclein. *Neurology*, *51*(3), 887–889. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.3.887>
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. *JAMA*, *323*(6), 548–560. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2019.22360>
- Ashburn, A., Stack, E., Pickering, R. M., & Ward, C. D. (2001). Predicting fallers in a community-based sample of people with Parkinson's disease. *Gerontology*, *47*(5), 277–281. <https://doi.org/10.1159/000052812>
- Berg, D., Lang, A. E., Postuma, R. B., Maetzler, W., Deuschl, G., Gasser, T., Siderowf, A., Schapira, A. H., Oertel, W., Obeso, J. A., Olanow, C. W., Poewe, W., & Stern, M. (2013). Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: Obstacles and opportunities. *The Lancet Neurology*, *12*(5), 514–524. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70047-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70047-4)
- Bhosale, T., Kudale, H., Kumthekar, V., Garude, S., & Dhumal, P. (2015). Gait analysis using wearable sensors. *International Conference on Energy Systems and Applications 2015*, 267–269. <https://doi.org/10.1109/ICESA.2015.7503353>
- Blin, O., Ferrandez, A. M., Pailhous, J., & Serratrice, G. (1991). Dopa-sensitive and Dopa-resistant gait parameters in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *103*(1), 51–54. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(91\)90283-D](https://doi.org/10.1016/0022-510X(91)90283-D)
- Blin, O., Ferrandez, A. M., & Serratrice, G. (1990). Quantitative analysis of gait in Parkinson patients: increased variability of stride length. *Journal of the Neurological Sciences*, *98*(1), 91–97. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(90\)90184-O](https://doi.org/10.1016/0022-510X(90)90184-O)
- Bloem, B. R., Grimbergen, Y. A. M., Cramer, M., Willemsen, M., & Zwinderman, A. H. (2001). Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *248*(11), 950–958. <https://doi.org/10.1007/s004150170047>
- Bloem, B. R., Grimbergen, Y. A. M., van Dijk, J. G., & Munneke, M. (2006). The “posture second” strategy: A review of wrong priorities in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *248*(1–2), 196–204. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.010>

- Bloem, B. R., Hausdorff, J. M., Visser, J. E., & Giladi, N. (2004). Falls and freezing of Gait in Parkinson's disease: A review of two interconnected, episodic phenomena. *Movement Disorders*, *19*(8), 871–884.
<https://doi.org/10.1002/mds.20115>
- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *The Lancet*, *397*(10291), 2284–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
- Bohnen, N. I., Frey, K. A., Studenski, S., Kotagal, V., Koeppe, R. A., Constantine, G. M., Scott, P. J. H., Albin, R. L., & Müller, M. L. T. M. (2014). Extra-nigral pathological conditions are common in Parkinson's disease with freezing of gait: An in vivo positron emission tomography study. *Movement Disorders*, *29*(9), 1118–1124. <https://doi.org/10.1002/mds.25929>
- Bohnen, N. I., Müller, M. L. T. M., Koeppe, R. A., Studenski, S. A., Kilbourn, M. A., Frey, K. A., & Albin, R. L. (2009). History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology*, *73*(20), 1670–1676.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c1ded6>
- Bolam, J. P., & Pissadaki, E. K. (2012). Living on the edge with too many mouths to feed: Why dopamine neurons die. *Movement Disorders*, *27*(12), 1478–1483.
<https://doi.org/10.1002/mds.25135>
- Bond, J. M., & Morn's, M. (2000). Goal-directed secondary motor tasks: Their effects on gait in subjects with Parkinson disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *81*(1), 110–116. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(00\)90230-2](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(00)90230-2)
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, *24*(2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Brogna, L., Palumbo, P., Grimm, B., & Palmerini, L. (2019). Assessing Gait in Parkinson's Disease Using Wearable Motion Sensors: A Systematic Review. *Diseases 2019, Vol. 7, Page 18*, *7*(1), 18.
<https://doi.org/10.3390/DISEASES7010018>
- Brundin, P., Li, J. Y., Holton, J. L., Lindvall, O., & Revesz, T. (2008). Research in motion: The enigma of Parkinson's disease pathology spread. *Nature Reviews*

Neuroscience, 9(10), 741–745. <https://doi.org/10.1038/nrn2477>

Bryant, M. S., Rintala, D. H., Hou, J. G., Charness, A. L., Fernandez, A. L., Collins, R. L., Baker, J., Lai, E. C., & Protas, E. J. (2011). Gait variability in Parkinson's disease: Influence of walking speed and dopaminergic treatment. *Neurological Research*, 33(9), 959–964. <https://doi.org/10.1179/1743132811Y.0000000044>

Bryant, M. S., Rintala, D. H., Hou, J. G., Lai, E. C., & Protas, E. J. (2011). Effects of levodopa on forward and backward gait patterns in persons with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*, 29(3), 247–252. <https://doi.org/10.3233/NRE-2011-0700>

Bryant, M. S., Rintala, D. H., Hou, J. G., & Protas, E. J. (2014). Influence of fear of falling on gait and balance in Parkinson's disease. *Disability and Rehabilitation*, 36(9), 744–748. <https://doi.org/10.3109/09638288.2013.814722>

Burleigh-Jacobs, A., Horak, F. B., Nutt, J. G., & Obeso, J. A. (1997). Step initiation in Parkinson's disease: Influence of levodopa and external sensory triggers. *Movement Disorders*, 12(2), 206–215. <https://doi.org/10.1002/mds.870120211>

Burré, J. (2015). The synaptic function of α -synuclein. *Journal of Parkinson's Disease*, 5(4), 699–713. <https://doi.org/10.3233/JPD-150642>

Callisaya, M. L., Blizzard, L., Schmidt, M. D., McGinley, J. L., & Srikanth, V. K. (2010). Ageing and gait variability--a population-based study of older people. *Age and Ageing*, 39(2), 191–197. <https://doi.org/10.1093/AGEING/AFP250>

Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, 8(5), 464–474. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70068-7)

Checkoway, H., & Nelson, L. M. (1999). Epidemiologic approaches to the study of Parkinson's disease etiology. *Epidemiology*, 10(3), 327–336. <https://doi.org/10.1097/00001648-199905000-00023>

Chen, C. C., Kühn, A. A., Hoffmann, K. T., Kupsch, A., Schneider, G. H., Trottenberg, T., Krauss, J. K., Wöhrle, J. C., Bardinet, E., Yelnik, J., & Brown, P. (2006). Oscillatory pallidal local field potential activity correlates with involuntary EMG in dystonia. *Neurology*, 66(3), 418–420.

<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000196470.00165.7d>

- Chu, Y., & Kordower, J. H. (2007). Age-associated increases of α -synuclein in monkeys and humans are associated with nigrostriatal dopamine depletion: Is this the target for Parkinson's disease? *Neurobiology of Disease*, *25*(1), 134–149. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.08.021>
- Cookson, M. R. (2009). Molecular Neurodegeneration α -Synuclein and neuronal cell death. *Molecular Neurodegeneration*, *4*(1), 9. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-4-9>
- Cronin, J. B., & Rumpf, M. C. (2014). Effect of four different step detection thresholds on nonmotorized treadmill sprint measurement. *Journal of Strength and Conditioning Research*, *28*(10), 2996–3000. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000000497>
- Curtze, C., Nutt, J. G., Carlson-Kuhta, P., Mancini, M., & Horak, F. B. (2015). Levodopa Is a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People With Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, *30*(10), 1361–1370. <https://doi.org/10.1002/MDS.26269>
- de Rijk, M. C., Launer, L. J., Berger, K., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Baldereschi, M., Fratiglioni, L., Lobo, A., Martinez-Lage, J., Trenkwalder, C., & Hofman, A. (2000). Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, *54*(11 Suppl 5), S21-3.
- de Souza, N. S., Martins, A. C. G., Alexandre, D. J. A., Orsini, M., Bastos, V. H. do V., Leite, M. A. A., Teixeira, S., Velasques, B., Ribeiro, P., Bittencourt, J., Matta, A. P. da C., & Filho, P. M. (2015). The influence of fear of falling on orthostatic postural control: A systematic review. *Neurology International*, *7*(3), 62–65. <https://doi.org/10.4081/ni.2015.6057>
- Del Din, S., Elshehabi, M., Galna, B., Hobert, M. A., Warmerdam, E., Suenkel, U., Brockmann, K., Metzger, F., Hansen, C., Berg, D., Rochester, L., & Maetzler, W. (2019). Gait analysis with wearables predicts conversion to parkinson disease. *Annals of Neurology*, *86*(3), 357–367. <https://doi.org/10.1002/ana.25548>
- Del Din, S., Godfrey, A., & Rochester, L. (2016). Validation of an Accelerometer to

Quantify a Comprehensive Battery of Gait Characteristics in Healthy Older Adults and Parkinson's Disease: Toward Clinical and at Home Use. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 20(3), 838–847.
<https://doi.org/10.1109/JBHI.2015.2419317>

Delbaere, K., Close, J. C. T., Mikolaizak, A. S., Sachdev, P. S., Brodaty, H., & Lord, S. R. (2010). The falls efficacy scale international (FES-I). A comprehensive longitudinal validation study. *Age and Ageing*, 39(2), 210–216.
<https://doi.org/10.1093/ageing/afp225>

Den Otter, A. R., Geurts, A. C. H., Mulder, T., & Duysens, J. (2004). Speed related changes in muscle activity from normal to very slow walking speeds. *Gait and Posture*, 19(3), 270–278. [https://doi.org/10.1016/S0966-6362\(03\)00071-7](https://doi.org/10.1016/S0966-6362(03)00071-7)

Devi, L., Raghavendran, V., Prabhu, B. M., Avadhani, N. G., & Anandatheerthavarada, H. K. (2008). Mitochondrial import and accumulation of α -synuclein impair complex I in human dopaminergic neuronal cultures and Parkinson disease brain. *Journal of Biological Chemistry*, 283(14), 9089–9100.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M710012200>

Dias, V., Junn, E., & Mouradian, M. M. (2013). The role of oxidative stress in parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 3(4), 461–491.
<https://doi.org/10.3233/JPD-130230>

Dijkstra, A. A., Voorn, P., Berendse, H. W., Groenewegen, H. J., Rozemuller, A. J. M., & van de Berg, W. D. J. (2014). Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(10), 1244–1251. <https://doi.org/10.1002/mds.25952>

Dirkx, M. F., den Ouden, H., Aarts, E., Timmer, M., Bloem, B. R., Toni, I., & Helmich, R. C. (2016). The cerebral network of parkinson's tremor: An effective connectivity fMRI study. *Journal of Neuroscience*, 36(19), 5362–5372.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3634-15.2016>

Donovan, K., Lord, S. E., McNaughton, H. K., & Weatherall, M. (2008). Mobility beyond the clinic: The effect of environment on gait and its measurement in community-ambulant stroke survivors. *Clinical Rehabilitation*, 22(6), 556–563.
<https://doi.org/10.1177/0269215507085378>

- Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., Marshall, F. J., Ravina, B. M., Schifitto, G., Siderowf, A., & Tanner, C. M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, *68*(5), 384–386.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>
- Dorsey, E. R., Elbaz, A., Nichols, E., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Adsuar, J. C., Ansha, M. G., Brayne, C., Choi, J. Y. J., Collado-Mateo, D., Dahodwala, N., Do, H. P., Edessa, D., Endres, M., Fereshtehnejad, S. M., Foreman, K. J., Gankpe, F. G., Gupta, R., Hankey, G. J., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, *17*(11), 939–953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)
- Dubois, B., & Pillon, B. (1996). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *244*(1), 2–8.
- Einevoll, G. T., Kayser, C., Logothetis, N. K., & Panzeri, S. (2013). Modelling and analysis of local field potentials for studying the function of cortical circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(11), 770–785.
<https://doi.org/10.1038/nrn3599>
- El-Gohary, M., Pearson, S., McNames, J., Mancini, M., Horak, F., Mellone, S., & Chiari, L. (2014). Continuous monitoring of turning in patients with movement disability. *Sensors (Switzerland)*, *14*(1), 356–369.
<https://doi.org/10.3390/s140100356>
- Ellis, R. J., Ng, Y. S., Zhu, S., Tan, D. M., Anderson, B., Schlaug, G., & Wang, Y. (2015). A Validated Smartphone-Based Assessment of Gait and Gait Variability in Parkinson's Disease. *PLOS ONE*, *10*(10), e0141694.
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0141694>
- Farley, C. T., & Ferris, D. P. (1998). 10 biomechanics of walking and running. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, *26*(1), 253–286.
<https://doi.org/10.1249/00003677-199800260-00012>
- Fasano, A., & Bloem, B. R. (2013). Gait Disorders. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, *19*(5), 1344–1382.

<https://doi.org/10.1212/01.CON.0000436159.33447.69>

- Ferreira, J. J., Godinho, C., Santos, A. T., Domingos, J., Abreu, D., Lobo, R., Gonçalves, N., Barra, M., Larsen, F., Fagerbakke, Ø., Akeren, I., Wangen, H., Serrano, J. A., Weber, P., Thoms, A., Meckler, S., Sollinger, S., van Uem, J., Hobert, M. A., ... Maetzler, W. (2015). Quantitative home-based assessment of Parkinson's symptoms: The SENSE-PARK feasibility and usability study. *BMC Neurology*, 133(1), 205–214. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0343-z>
- Fox, S. H., Katzenschlager, R., Lim, S. Y., Barton, B., de Bie, R. M. A., Seppi, K., Coelho, M., & Sampaio, C. (2018). International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 33(8), 1248–1266. <https://doi.org/10.1002/MDS.27372>
- Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., & Sherman, S. J. (2007). Hold your horses: Impulsivity, deep brain stimulation, and medication in Parkinsonism. *Science*, 318(5854), 1309–1312. <https://doi.org/10.1126/science.1146157>
- Frenkel-Toledo, S., Giladi, N., Peretz, C., Herman, T., Gruendlinger, L., & Hausdorff, J. M. (2005). Effect of gait speed on gait rhythmicity in Parkinson's disease: Variability of stride time and swing time respond differently. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 2(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-2-23>
- Friedman, S. M., Munoz, B., West, S. K., Ruben, G. S., & Fried, L. P. (2002). Falls and fear of falling: which comes first? A longitudinal secondary prevention. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(8), 1329–1335. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50352.x>
- Galna, B., Lord, S., Burn, D. J., & Rochester, L. (2014). Progression of gait dysfunction in incident Parkinson's disease: Impact of medication and phenotype. *Movement Disorders*, 30(3), 359–367. <https://doi.org/10.1002/mds.26110>
- Galna, B., Lord, S., & Rochester, L. (2013). Is gait variability reliable in older adults and Parkinson's disease? Towards an optimal testing protocol. *Gait and Posture*, 37(4), 580–585. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.09.025>

- Galvin, J. E., Giasson, B., Hurtig, H. I., Lee, V. M. Y., & Trojanowski, J. Q. (2000). Neurodegeneration with brain iron accumulation, type 1 is characterized by α -, β -, and γ -synuclein neuropathology. *American Journal of Pathology*, *157*(2), 361–368. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64548-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64548-8)
- Gao, H. M., Kotzbauer, P. T., Uryu, K., Leight, S., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. Y. (2008). Neuroinflammation and oxidation/nitration of α -synuclein linked to dopaminergic neurodegeneration. *Journal of Neuroscience*, *28*(30), 7687–7698. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0143-07.2008>
- Garcia-Ruiz, P. J., Martinez Castrillo, J. C., Alonso-Canovas, A., Herranz Barcanas, A., Vela, L., Sanchez Alonso, P., Mata, M., Olmedilla Gonzalez, N., & Mahillo Fernandez, I. (2014). Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *85*(8), 841–845. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2013-306787>
- Gegg, M. E., & Schapira, A. H. V. (2018). The role of glucocerebrosidase in Parkinson disease pathogenesis. *The FEBS Journal*, *285*(19), 3591–3603. <https://doi.org/10.1111/FEBS.14393>
- Geritz, J., Maetzold, S., Steffen, M., Pilotto, A., Corrà, M. F., Moscovich, M., Rizzetti, M. C., Borroni, B., Padovani, A., Alpes, A., Bang, C., Barcellos, I., Baron, R., Bartsch, T., Becktepe, J. S., Berg, D., Bergeest, L. M., Bergmann, P., Bouça-Machado, R., ... Maetzler, W. (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*, *20*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-1445-z>
- Giannouli, E., Bock, O., Mellone, S., & Zijlstra, W. (2016). Mobility in old age: Capacity is not performance. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2016/3261567>
- Gill, D. J., Freshman, A., Blender, J. A., & Ravina, B. (2008). The Montreal Cognitive Assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*(7), 1043–1046. <https://doi.org/10.1002/mds.22017>
- Godfrey, A., Lara, J., Munro, C. A., Wiuff, C., Chowdhury, S. A., Del Din, S., Hickey,

- A., Mathers, J. C., & Rochester, L. (2015). Instrumented assessment of test battery for physical capability using an accelerometer: A feasibility study. *Physiological Measurement*, *36*(5), N71–N83. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/36/5/N71>
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., ... LaPelle, N. (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), 2129–2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
- Greene, B. R., Doheny, E. P., Walsh, C., Cunningham, C., Crosby, L., & Kenny, R. A. (2012). Evaluation of falls risk in community-dwelling older adults using body-worn sensors. *Gerontology*, *58*(2), 472–480. <https://doi.org/10.1159/000337259>
- Greenwell, K., Gray, W. K., van Wersch, A., van Schaik, P., & Walker, R. (2015). Predictors of the psychosocial impact of being a carer of people living with Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism and Related Disorders*, *21*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.10.013>
- Greffard, S., Verny, M., Bonnet, A. M., Beinis, J. Y., Gallinari, C., Meaume, S., Piette, F., Hauw, J. J., & Duyckaerts, C. (2006). Motor score of the unified Parkinson disease rating scale as a good predictor of lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra. *Archives of Neurology*, *63*(4), 584–588. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.4.584>
- Grimbergen, Y. A. M., Schrag, A., Mazibrada, G., Borm, G. F., & Bloem, B. R. (2013). Impact of falls and fear of falling on health-related quality of life in patients with Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *3*(3), 409–413. <https://doi.org/10.3233/JPD-120113>
- Groessl, E. J., Kaplan, R. M., Rejeski, W. J., Katula, J. A., King, A. C., Frierson, G., Glynn, N. W., Hsu, F. C., Walkup, M., & Pahor, M. (2007). Health-Related Quality of Life in Older Adults at Risk for Disability. *American Journal of Preventive Medicine*, *33*(3), 214–218.

<https://doi.org/10.1016/j.amepre.2007.04.031>

- Haertner, L., Elshehabi, M., Zaunbrecher, L., Pham, M. H., Maetzler, C., van Uem, J. M. T., Hobert, M. A., Huckler, S., Nussbaum, S., Berg, D., Liepelt-Scarfone, I., & Maetzler, W. (2018). Effect of fear of falling on turning performance in Parkinson's disease in the lab and at home. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *10*, 78. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00078>
- Halliday, G. M., Holton, J. L., Revesz, T., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathologica*, *122*(2), 187–204. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0852-9>
- Hartmann, C. J., Fliegen, S., Groiss, S. J., Wojtecki, L., & Schnitzler, A. (2019). An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, *12*, 1–20. <https://doi.org/10.1177/1756286419838096>
- Hauer, K., Lamb, S. E., Jorstad, E. C., Todd, C., & Becker, C. (2006). Systematic review of definitions and methods of measuring falls in randomised controlled fall prevention trials. *Age and Ageing*, *35*(1), 5–10. <https://doi.org/10.1093/AGEING/AFI218>
- Hausdorff, J. M. (2005). Gait variability: Methods, modeling and meaning. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, *2*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-2-19>
- Hausdorff, J. M. (2009). Gait dynamics in Parkinson's disease: Common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, *19*(2), 026113. <https://doi.org/10.1063/1.3147408>
- Hausdorff, J. M., Balash, J., & Giladi, N. (2003). Effects of Cognitive Challenge on Gait Variability in Patients with Parkinson's Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *16*(1), 53–58. <https://doi.org/10.1177/0891988702250580>
- Hausdorff, J. M., Cudkovicz, M. E., Firtion, R., Wei, J. Y., & Goldberger, A. L. (1998). Gait variability and basal ganglia disorders: Stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Movement*

- Disorders*, 13(3), 428–437. <https://doi.org/10.1002/mds.870130310>
- Hausdorff, J. M., Gruendlinger, L., Scollins, L., O'Herron, S., & Tarsy, D. (2009). Deep brain stimulation effects on gait variability in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(11), 1688–1692. <https://doi.org/10.1002/mds.22554>
- Hausdorff, J. M., Rios, D. A., & Edelberg, H. K. (2001). Gait variability and fall risk in community-living older adults: A 1-year prospective study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(8), 1050–1056. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.24893>
- Heidenblut, S., & Zank, S. (2010). Entwicklung eines neuen Depressionsscreenings für den Einsatz in der Geriatrie: Die "Depression-im-Alter-Skala" (DIA-S). *Zeitschrift Fur Gerontologie Und Geriatrie*, 43(3), 170–176. <https://doi.org/10.1007/s00391-009-0067-z>
- Heinzel, S., Maechtel, M., Hasmann, S. E., Hobert, M. A., Heger, T., Berg, D., & Maetzler, W. (2016). Motor dual-tasking deficits predict falls in Parkinson's disease: A prospective study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 26, 73–77. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.03.007>
- Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. L. (2008). The Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, 23(6), 837–844. <https://doi.org/10.1002/mds.21956>
- Henderson, E. J., Lord, S. R., Brodie, M. A., Gaunt, D. M., Lawrence, A. D., Close, J. C. T., Whone, A. L., & Ben-Shlomo, Y. (2016). Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, 15(3), 249–258. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00389-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00389-0)
- Himann, J. E., Cunningham, D. A., Rechnitzer, P. A., & Paterson, D. H. (1988). Age-related changes in speed of walking. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 20(2), 161–166. <https://doi.org/10.1249/00005768-198804001-00010>
- Hinnell, C., Hurt, C. S., Landau, S., Brown, R. G., Samuel, M., Burn, D. J., Wilson, K. C., & Hindle, J. V. (2012). Nonmotor versus motor symptoms: How much do they matter to health status in Parkinson's disease? *Movement Disorders*, 27(2),

236–241. <https://doi.org/10.1002/mds.23961>

Hirsch, E. C., & Hunot, S. (2009). Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *The Lancet Neurology*, *8*(4), 382–397.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70062-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70062-6)

Hirvensalo, M., Rantanen, T., & Heikkinen, E. (2000). Mobility difficulties and physical activity as predictors of mortality and loss of independence in the community-living older population. *Journal of the American Geriatrics Society*, *48*(5), 493–498. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb04994.x>

Hobert, M. A., Nussbaum, S., Heger, T., Berg, D., Maetzler, W., & Heinzl, S. (2019). Progressive gait deficits in Parkinson's disease: A wearable-based biannual 5-year prospective study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *11*.

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00022>

Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, *17*(5), 427–442. <https://doi.org/10.1212/WNL.17.5.427>

Hollman, J. H., McDade, E. M., & Petersen, R. C. (2011). Normative spatiotemporal gait parameters in older adults. *Gait & Posture*, *34*(1), 111–118.

<https://doi.org/10.1016/J.GAITPOST.2011.03.024>

Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, *73*(21), 1738–1745.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3181C34B47>

Horak, F. B., & Mancini, M. (2013). Objective biomarkers of balance and gait for Parkinson's disease using body-worn sensors. *Movement Disorders*, *28*(11), 1544–1551. <https://doi.org/10.1002/mds.25684>

Horsager, J., Andersen, K. B., Knudsen, K., Skjærbæk, C., Fedorova, T. D., Okkels, N., Schaeffer, E., Bonkat, S. K., Geday, J., Otto, M., Sommerauer, M., Danielsen, E. H., Bech, E., Kraft, J., Munk, O. L., Hansen, S. D., Pavese, N., Göder, R., Brooks, D. J., ... Borghammer, P. (2020). Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain*, *143*(10), 3077–3088. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWAA238>

- Huang, Y. F., Cherng, Y. G., Hsu, S. P. C., Yeh, C. C., Chou, Y. C., Wu, C. H., Chen, T. L., & Liao, C. C. (2015). Risk and adverse outcomes of fractures in patients with Parkinson's disease: two nationwide studies. *Osteoporosis International*, 26(6), 1723–1732. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3052-y>
- Iacono, D., Geraci-Erck, M., Rabin, M. L., Adler, C. H., Serrano, G., Beach, T. G., & Kurlan, R. (2015). Parkinson disease and incidental Lewy body disease: Just a question of time? *Neurology*, 85(19), 1670–1679. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002102>
- Jaeger, S. U., Wohlrab, M., Schoene, D., Tremmel, R., Chambers, M., Leocani, L., Corriol-Rohou, S., Klenk, J., Sharrack, B., Garcia-Aymerich, J., Rochester, L., Maetzler, W., Puhon, M., Schwab, M., & Becker, C. (2022). Mobility endpoints in marketing authorisation of drugs: what gets the European medicines agency moving? *Age and Ageing*, 51(1). <https://doi.org/10.1093/AGEING/AFAB242>
- Jakobs, M., Lee, D. J., & Lozano, A. M. (2020). Modifying the progression of Alzheimer's and Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Neuropharmacology*, 171, 107860. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2019.107860>
- Jellinger, K. A. (2012). Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: Evaluation and changes of concepts. *Movement Disorders*, 27(1), 8–30. <https://doi.org/10.1002/mds.23795>
- Kalia, L. V., Kalia, S. K., & Lang, A. E. (2015). Disease-modifying strategies for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(11), 1442–1450. <https://doi.org/10.1002/mds.26354>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Kannus, P., Sievänen, H., Palvanen, M., Järvinen, T., & Parkkari, J. (2005). Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet*, 366(9500), 1885–1893. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67604-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67604-0)
- Kassubek, J. (2014). Diagnostic procedures during the course of Parkinson's Disease. In *Basal Ganglia* (Vol. 4, Issue 1, pp. 15–18). <https://doi.org/10.1016/j.baga.2014.02.001>

- Kaushik, S., & Cuervo, A. M. (2015). Proteostasis and aging. *Nature Medicine*, 21(12), 1406–1415. <https://doi.org/10.1038/nm.4001>
- Kearney, J., & Brittain, J. S. (2021). Sensory attenuation in sport and rehabilitation: Perspective from research in parkinson's disease. *Brain Sciences*, 11(5), 580. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050580>
- Kerr, G. K., Worringham, C. J., Cole, M. H., Lacherez, P. F., Wood, J. M., & Silburn, P. A. (2010). Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology*, 75(2), 116–124. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3181E7B688>
- Kim, C., & Lee, S. J. (2008). Controlling the mass action of α -synuclein in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 107(2), 303–316. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05612.x>
- Kim, H. F., & Hikosaka, O. (2015). Parallel basal ganglia circuits for voluntary and automatic behaviour to reach rewards. *Brain*, 138(7), 1776–1800. <https://doi.org/10.1093/brain/awv134>
- Kim, S. D., Allen, N. E., Canning, C. G., & Fung, V. S. C. (2018). Parkinson disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 159, 173–193. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63916-5.00011-2>
- Kingsbury, A. E., Bandopadhyay, R., Silveira-Moriyama, L., Ayling, H., Kallis, C., Sterlacci, W., Maeir, H., Poewe, W., & Lees, A. J. (2010). Brain stem pathology in Parkinson's disease: An evaluation of the Braak staging model. *Movement Disorders*, 25(15), 2508–2515. <https://doi.org/10.1002/mds.23305>
- Kish, S. J., Shannak, K., & Hornykiewicz, O. (1988). Uneven Pattern of Dopamine Loss in the Striatum of Patients with Idiopathic Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, 318(14), 876–880. <https://doi.org/10.1056/NEJM198804073181402>
- Kordower, J. H., Olanow, C. W., Dodiya, H. B., Chu, Y., Beach, T. G., Adler, C. H., Halliday, G. M., & Bartus, R. T. (2013). Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain*, 136(8), 2419–2431. <https://doi.org/10.1093/brain/awt192>
- Kravitz, A. V., Freeze, B. S., Parker, P. R. L., Kay, K., Thwin, M. T., Deisseroth, K., &

- Kreitzer, A. C. (2010). Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature*, *466*(7306), 622–626. <https://doi.org/10.1038/NATURE09159>
- Kroneberg, D., Elshehabi, M., Meyer, A. C., Otte, K., Doss, S., Paul, F., Nussbaum, S., Berg, D., Kühn, A. A., Maetzler, W., & Schmitz-Hübsch, T. (2019). Less Is More - Estimation of the Number of Strides Required to Assess Gait Variability in Spatially Confined Settings. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *10*, 435. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2018.00435>
- Kühn, A. A., Kempf, F., Brücke, C., Doyle, L. G., Martinez-Torres, I., Pogosyan, A., Trottenberg, T., Kupsch, A., Schneider, G. H., Hariz, M. I., Vandenberghe, W., Nuttin, B., & Brown, P. (2008). High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory β activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *Journal of Neuroscience*, *28*(24), 6165–6173. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0282-08.2008>
- Kühn, A. A., Kupsch, A., Schneider, G. H., & Brown, P. (2006). Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, *23*(7), 1956–1960. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04717.x>
- Lachenbruch, P. A., & Cohen, J. (1989). Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2nd ed.). *Journal of the American Statistical Association*, *84*(408), 1096–1097. <https://doi.org/10.2307/2290095>
- Lau, B., Welter, M. L., Belaid, H., Fernandez Vidal, S., Bardinet, E., Grabli, D., & Karachi, C. (2015). The integrative role of the pedunculopontine nucleus in human gait. *Brain*, *138*(5), 1284–1296. <https://doi.org/10.1093/brain/awv047>
- Leipzig, R. M., Cumming, R. G., & Tinetti, M. E. (1999). Drugs and falls in older people: A systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *Journal of the American Geriatrics Society*, *47*(1), 40–50. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1999.tb01899.x>
- Lindemann, U., Najafi, B., Zijlstra, W., Hauer, K., Mucbe, R., Becker, C., & Aminian, K. (2008). Distance to achieve steady state walking speed in frail elderly persons. *Gait & Posture*, *27*(1), 91–96.

<https://doi.org/10.1016/J.GAITPOST.2007.02.005>

Lindholm, B., Hagell, P., Hansson, O., & Nilsson, M. H. (2014). Factors associated with fear of falling in people with Parkinson's disease. *BMC Neurology*, *14*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-19>

Lord, S., Baker, K., Nieuwboer, A., Burn, D., & Rochester, L. (2011). Gait variability in Parkinson's disease: An indicator of non-dopaminergic contributors to gait dysfunction? *Journal of Neurology*, *258*(4), 566–572. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5789-8>

Lord, S., Galna, B., & Rochester, L. (2013). Moving forward on gait measurement: Toward a more refined approach. *Movement Disorders*, *28*(11), 1534–1543. <https://doi.org/10.1002/mds.25545>

Lord, S., Rochester, L., Hetherington, V., Allcock, L. M., & Burn, D. (2010). Executive dysfunction and attention contribute to gait interference in “off” state Parkinson's Disease. *Gait and Posture*, *31*(2), 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2009.09.019>

Lotharius, J., & Brundin, P. (2002). Pathogenesis of parkinson's disease: Dopamine, vesicles and α -synuclein. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(12), 932–942. <https://doi.org/10.1038/nrn983>

Maetzler, W., Klucken, J., & Horne, M. (2016). A clinical view on the development of technology-based tools in managing Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *31*(9), 1263–1271. <https://doi.org/10.1002/mds.26673>

Maetzler, W., Liepelt, I., & Berg, D. (2009). Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *The Lancet. Neurology*, *8*(12), 1158–1171. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70291-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70291-1)

Mak, M. K. Y., & Pang, M. Y. C. (2009). Fear of falling is independently associated with recurrent falls in patients with Parkinson's disease: A 1-year prospective study. *Journal of Neurology*, *256*(10), 1689–1695. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5184-5>

Mak, M. K. Y., Wong-Yu, I. S., Shen, X., & Chung, C. L. (2017). Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nature*

Reviews. Neurology, 13(11), 689–703.

<https://doi.org/10.1038/NRNEUROL.2017.128>

Maki, B. E. (1997). Gait changes in older adults: Predictors of falls or indicators of fear? *Journal of the American Geriatrics Society*, 45(3), 313–320.

<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1997.tb00946.x>

Mariani, B., Jiménez, M. C., Vingerhoets, F. J. G., & Aminian, K. (2013). On-shoe wearable sensors for gait and turning assessment of patients with parkinson's disease. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 60(1), 155–158.

<https://doi.org/10.1109/TBME.2012.2227317>

Martínez-Martín, P., Rodríguez-Blázquez, C., Alvarez, M., Arakaki, T., Arillo, V. C., Chaná, P., Fernández, W., Garretto, N., Martínez-Castrillo, J. C., Rodríguez-Violante, M., Serrano-Dueñas, M., Ballesteros, D., Rojo-Abuin, J. M., Chaudhuri, K. R., & Merello, M. (2015). Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism and Related Disorders*, 21(1), 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.10.026>

Mayagoitia, R. E., Nene, A. V., & Veltink, P. H. (2002). Accelerometer and rate gyroscope measurement of kinematics: An inexpensive alternative to optical motion analysis systems. *Journal of Biomechanics*, 35(4), 537–542.

[https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(01\)00231-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(01)00231-7)

Mazzulli, J. R., Xu, Y. H., Sun, Y., Knight, A. L., McLean, P. J., Caldwell, G. A., Sidransky, E., Grabowski, G. A., & Krainc, D. (2011). Gaucher disease glucocerebrosidase and α -synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell*, 146(1), 37–52.

<https://doi.org/10.1016/J.CELL.2011.06.001>

Mehdizadeh, M., Martinez-Martin, P., Habibi, S. A., Fereshtehnejad, S. M., Abasi, A., Khatoun, J. N., Saneii, S. H., & Taghizadeh, G. (2019). Reliability and validity of fall efficacy scale-international in people with Parkinson's disease during on- And off-drug phases. *Parkinson's Disease*. <https://doi.org/10.1155/2019/6505232>

Melki, R. (2015). Role of different alpha-synuclein strains in synucleinopathies, similarities with other neurodegenerative diseases. *Journal of Parkinson's Disease*, 5(2), 217–227. <https://doi.org/10.3233/JPD-150543>

- Metz, D. H. (2000). Mobility of older people and their quality of life. *Transport Policy*, 7(2), 149–152. [https://doi.org/10.1016/S0967-070X\(00\)00004-4](https://doi.org/10.1016/S0967-070X(00)00004-4)
- Mirelman, A., Gurevich, T., Giladi, N., Bar-Shira, A., Orr-Urtreger, A., & Hausdorff, J. M. (2011). Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation. *Annals of Neurology*, 69(1), 193–197. <https://doi.org/10.1002/ana.22165>
- Mirelman, A., Herman, T., Brozgol, M., Dorfman, M., Sprecher, E., Schweiger, A., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2012). Executive function and falls in older adults: New findings from a five-year prospective study link fall risk to cognition. *PLoS ONE*, 7(6), e40297. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040297>
- Miyasaki, J., Armstrong, M. J., Strafella, A. P., Pondal, M., Marras, C., Moro, E., Fox, S., Prashanth, L. K., Phielipp, N., & Lang, A. E. (2012). Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic. *Article in Journal of Neurology*, 84(2), 130–135. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302684>
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134(4), 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
- Morgan, C., Rolinski, M., McNaney, R., Jones, B., Rochester, L., Maetzler, W., Craddock, I., & Whone, A. L. (2020). Systematic Review Looking at the Use of Technology to Measure Free-Living Symptom and Activity Outcomes in Parkinson's Disease in the Home or a Home-like Environment. *Journal of Parkinson's Disease*, 10(2), 429–454. <https://doi.org/10.3233/JPD-191781>
- Morris, M. E., Huxham, F., McGinley, J., Dodd, K., & Iansek, R. (2001). The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease. *Clinical Biomechanics*, 16(6), 459–470. [https://doi.org/10.1016/S0268-0033\(01\)00035-3](https://doi.org/10.1016/S0268-0033(01)00035-3)
- Morris, M. E., Iansek, R., Matyas, T. A., & Summers, J. J. (1994). The pathogenesis of gait hypokinesia in parkinson's disease. *Brain*, 117(5), 1169–1181. <https://doi.org/10.1093/brain/117.5.1169>
- Morris, R., Martini, D. N., Madhyastha, T., Kelly, V. E., Grabowski, T. J., Nutt, J., & Horak, F. (2019). Overview of the cholinergic contribution to gait, balance and falls in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 63, 20–30. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.017>

- Mosharov, E. V., Larsen, K. E., Kanter, E., Phillips, K. A., Wilson, K., Schmitz, Y., Krantz, D. E., Kobayashi, K., Edwards, R. H., & Sulzer, D. (2009). Interplay between Cytosolic Dopamine, Calcium, and α -Synuclein Causes Selective Death of Substantia Nigra Neurons. *Neuron*, *62*(2), 218–229. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.01.033>
- Nakano, I., & Hirano, A. (1984). Parkinson's disease: Neuron loss in the nucleus basalis without concomitant Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *15*(5), 415–418. <https://doi.org/10.1002/ana.410150503>
- Nalls, M. A., Pankratz, N., Lill, C. M., Do, C. B., Hernandez, D. G., Saad, M., Destefano, A. L., Kara, E., Bras, J., Sharma, M., Schulte, C., Keller, M. F., Arepalli, S., Letson, C., Edsall, C., Stefansson, H., Liu, X., Pliner, H., Lee, J. H., ... Singleton, A. B. (2014). Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nature Genetics*, *46*(9), 989–993. <https://doi.org/10.1038/ng.3043>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Neptune, R. R., Sasaki, K., & Kautz, S. A. (2008). The effect of walking speed on muscle function and mechanical energetics. *Gait and Posture*, *28*(1), 135–143. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2007.11.004>
- Nieuwboer, A., De Weerd, W., Dom, R., Peeraer, L., Lesaffre, E., Hilde, F., & Baunach, B. (1999). Plantar force distribution in Parkinsonian gait: A comparison between patients and age-matched control subjects. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*, *31*(3), 185–192. <https://doi.org/10.1080/003655099444533>
- O'Shea, S., Morris, M. E., & Iansek, R. (2002). Dual Task Interference During Gait in People With Parkinson Disease: Effects of Motor Versus Cognitive Secondary Tasks. *Physical Therapy*, *82*(9), 888–897. <https://doi.org/10.1093/ptj/82.9.888>
- Olanow, C. W., Kieburtz, K., Odin, P., Espay, A. J., Standaert, D. G., Fernandez, H.

- H., Vanagunas, A., Othman, A. A., Widnell, K. L., Robieson, W. Z., Pritchett, Y., Chatamra, K., Benesh, J., Lenz, R. A., & Antonini, A. (2014). Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *The Lancet. Neurology*, *13*(2), 141–149.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70293-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70293-X)
- Omberg, L., Chaibub Neto, E., Perumal, T. M., Pratap, A., Tediario, A., Adams, J., Bloem, B. R., Bot, B. M., Elson, M., Goldman, S. M., Kellen, M. R., Kiebertz, K., Klein, A., Little, M. A., Schneider, R., Suver, C., Tarolli, C., Tanner, C. M., Trister, A. D., ... Mangravite, L. M. (2021). Remote smartphone monitoring of Parkinson's disease and individual response to therapy. *Nature Biotechnology*.
<https://doi.org/10.1038/S41587-021-00974-9>
- Orendurff, M. S., Segal, A. D., Klute, G. K., Berge, J. S., Rohr, E. S., & Kadel, N. J. (2004). The effect of walking speed on center of mass displacement. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, *41*(6), 829–834.
<https://doi.org/10.1682/JRRD.2003.10.0150>
- Palmerini, L., Mellone, S., Avanzolini, G., Valzania, F., & Chiari, L. (2013). Quantification of motor impairment in Parkinson's disease using an instrumented timed up and go test. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, *21*(4), 664–673. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2012.2236577>
- Parent, A., & Hazrati, L. N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Reviews*, *20*(1), 91–127. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(94\)00007-C](https://doi.org/10.1016/0165-0173(94)00007-C)
- Pessoa, R. R., Moro, A., Munhoz, R. P., Teive, H. A. G., & Lees, A. J. (2018). Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease: a review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *76*(12), 840–848. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180140>
- Pfister, A., West, A. M., Bronner, S., & Noah, J. A. (2014). Comparative abilities of Microsoft Kinect and Vicon 3D motion capture for gait analysis. *Journal of Medical Engineering and Technology*, *38*(5), 274–280.
<https://doi.org/10.3109/03091902.2014.909540>
- Pham, M. H., Elshehabi, M., Haertner, L., Del Din, S., Srulijes, K., Heger, T.,

- Synofzik, M., Hobert, M. A., Faber, G. S., Hansen, C., Salkovic, D., Ferreira, J. J., Berg, D., Sanchez-Ferro, Á., van Dieën, J. H., Becker, C., Rochester, L., Schmidt, G., & Maetzler, W. (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*, 8, 457. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00457>
- Picillo, M., Nicoletti, A., Fetoni, V., Garavaglia, B., Barone, P., & Pellecchia, M. T. (2017). The relevance of gender in Parkinson's disease: a review. *Journal of Neurology*, 264(8), 1583–1607. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8384-9>
- Pickering, R. M., Grimbergen, Y. A. M., Rigney, U., Ashburn, A., Mazibrada, G., Wood, B., Gray, P., Kerr, G., & Bloem, B. R. (2007). A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(13), 1892–1900. <https://doi.org/10.1002/mds.21598>
- Pissadaki, E. K., & Bolam, J. P. (2013). The energy cost of action potential propagation in dopamine neurons: Clues to susceptibility in Parkinson's disease. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 7, 13. <https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00013>
- Plotnik, M., Dagan, Y., Gurevich, T., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2011). Effects of cognitive function on gait and dual tasking abilities in patients with Parkinson's disease suffering from motor response fluctuations. *Experimental Brain Research*, 208(2), 169–179. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2469-y>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A. E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17013. <https://doi.org/doi:10.1038/nrdp.2017.13>
- Polhemus, A., Ortiz, L. D., Brittain, G., Chynkiamis, N., Salis, F., Gaßner, H., Gross, M., Kirk, C., Rossanigo, R., Taraldsen, K., Balta, D., Breuls, S., Buttery, S., Cardenas, G., Endress, C., Gugenhan, J., Keogh, A., Kluge, F., Koch, S., ... Puhon, M. (2021). Walking on common ground: a cross-disciplinary scoping review on the clinical utility of digital mobility outcomes. *NPJ Digital Medicine*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/S41746-021-00513-5>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso,

- J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *30*(12), 1600–1611. <https://doi.org/10.1002/mds.26431>
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Fantini, M. L., Massicotte-Marquez, J., & Montplaisir, J. (2009). Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *72*(15), 1296–1300. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e>
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., & Steeves, T. D. L. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *29*(13), 1583–1590. <https://doi.org/10.1002/MDS.25945>
- Rampp, A., Barth, J., Schüle, S., Gaßmann, K. G., Klucken, J., & Eskofier, B. M. (2015). Inertial Sensor-Based Stride Parameter Calculation From Gait Sequences in Geriatric Patients. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *62*(4), 1089--1097. <https://doi.org/10.1109/TBME.2014.2368211>
- Ransohoff, R. M. (2016). How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*, *353*(6301), 777–783. <https://doi.org/10.1126/science.aag2590>
- Rennie, L., Löfgren, N., Moe-Nilssen, R., Opheim, A., Dietrichs, E., & Franzén, E. (2018). The reliability of gait variability measures for individuals with Parkinson's disease and healthy older adults – The effect of gait speed. *Gait and Posture*, *62*, 505–509. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.04.011>
- Reuter, I., Mehnert, S., Leone, P., Kaps, M., Oechsner, M., & Engelhardt, M. (2011). Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and nordic walking on parkinson's disease. *Journal of Aging Research*, *2011*. <https://doi.org/10.4061/2011/232473>
- Rochester, L., Baker, K., Nieuwboer, A., & Burn, D. (2011). Targeting dopa-sensitive and dopa-resistant gait dysfunction in Parkinson's disease: Selective responses to internal and external cues. *Movement Disorders*, *26*(3), 430–435. <https://doi.org/10.1002/mds.23450>
- Rochester, L., Galna, B., Lord, S., & Burn, D. (2014). The nature of dual-task

- interference during gait in incident Parkinson's disease. *Neuroscience*, 265, 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.01.041>
- Rochester, L., Galna, B., Lord, S., Yarnall, A. J., Morris, R., Duncan, G., Khoo, T. K., Mollenhauer, B., & Burn, D. J. (2017). Decrease in A β 42 predicts dopa-resistant gait progression in early Parkinson disease. *Neurology*, 88(16), 1501–1511. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003840>
- Rochester, L., Hetherington, V., Jones, D., Nieuwboer, A., Willems, A. M., Kwakkel, G., & Van Wegen, E. (2004). Attending to the task: Interference effects of functional tasks on walking in Parkinson's disease and the roles of cognition, depression, fatigue, and balance. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85(10), 1578–1585. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.01.025>
- Rovini, E., Maremmani, C., & Cavallo, F. (2017). How wearable sensors can support parkinson's disease diagnosis and treatment: A systematic review. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 555. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00555>
- Rubenstein, L. Z., Powers, C. M., & MacLean, C. H. (2001). Quality indicators for the management and prevention of falls and mobility problems in vulnerable elders. *Annals of Internal Medicine*, 135(8.2), 686–693. https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-8_Part_2-200110161-00007
- Rubenstein, L. Z., Robbins, A. S., Schulman, B. L., Rosado, J., Osterweil, D., & Josephson, K. R. (1988). Falls and Instability in the Elderly. *J Am Geriatr Soc*, 36(3), 266–278. <https://doi.org/doi:10.1111/j.1532-5415.1988.tb01811.x>
- Sampson, T. R., Debelius, J. W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G. G., Ilhan, Z. E., Challis, C., Schretter, C. E., Rocha, S., Gradinaru, V., Chesselet, M. F., Keshavarzian, A., Shannon, K. M., Krajmalnik-Brown, R., Wittung-Stafshede, P., Knight, R., & Mazmanian, S. K. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 167(6), 1469–1480.e12. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2016.11.018>
- Schaafsma, J. D., Giladi, N., Balash, Y., Bartels, A. L., Gurevich, T., & Hausdorff, J. M. (2003). Gait dynamics in Parkinson's disease: Relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *Journal of the Neurological Sciences*, 212(1–2), 47–53. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(03\)00104-7](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(03)00104-7)

- Schrag, A., Horsfall, L., Walters, K., Noyce, A., & Petersen, I. (2015). Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *The Lancet. Neurology*, *14*(1), 57–64. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70287-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70287-X)
- Selikhova, M., Williams, D. R., Kempster, P. A., Holton, J. L., Revesz, T., & Lees, A. J. (2009). A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain*, *132*(11), 2947–2957. <https://doi.org/10.1093/brain/awp234>
- Silva-Batista, C., Corcos, D. M., Kanegusuku, H., Piemonte, M. E. P., Gobbi, L. T. B., de Lima-Pardini, A. C., de Mello, M. T., Forjaz, C. L. M., & Ugrinowitsch, C. (2018). Balance and fear of falling in subjects with Parkinson's disease is improved after exercises with motor complexity. *Gait & Posture*, *61*, 90–97. <https://doi.org/10.1016/J.GAITPOST.2017.12.027>
- Smulders, K., Esselink, R. A. J., Weiss, A., Kessels, R. P. C., Geurts, A. C. H., & Bloem, B. R. (2012). Assessment of dual tasking has no clinical value for fall prediction in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *259*(9), 1840–1847. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6419-4>
- Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M. Y., Trojanowski, J. Q., Jakes, R., & Goedert, M. (1997). α -synuclein in Lewy bodies. *Nature*, *388*(6645), 839–840. <https://doi.org/10.1038/42166>
- Storzer, L., Butz, M., Hirschmann, J., Abbasi, O., Gratkowski, M., Saupe, D., Vesper, J., Dalal, S. S., & Schnitzler, A. (2017). Bicycling suppresses abnormal beta synchrony in the Parkinsonian basal ganglia. *Annals of Neurology*, *82*(4), 592–601. <https://doi.org/10.1002/ANA.25047>
- Stuart, S., Galna, B., Delicato, L. S., Lord, S., & Rochester, L. (2017). Direct and indirect effects of attention and visual function on gait impairment in Parkinson's disease: influence of task and turning. *European Journal of Neuroscience*, *46*(1), 1703–1716. <https://doi.org/10.1111/EJN.13589>
- Tanner, C. M. (2020). Exploring the clinical burden of off periods in Parkinson disease. *American Journal of Managed Care*, *26*(12), S255–S264. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.88517>
- Thapa, P. B., Gideon, P., Cost, T. W., Milam, A. B., & Ray, W. A. (1998).

- Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *New England Journal of Medicine*, 339(13), 875–882.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199809243391303>
- Tinkhauser, G., Pogosyan, A., Tan, H., Herz, D. M., Kühn, A. A., & Brown, P. (2017). Beta burst dynamics in Parkinson's disease OFF and ON dopaminergic medication. *Brain: A Journal of Neurology*, 140(11), 2968–2981.
<https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWX252>
- Tolkiehn, M., Atallah, L., Lo, B., & Yang, G. Z. (2011). Direction sensitive fall detection using a triaxial accelerometer and a barometric pressure sensor. *2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6090120>
- Tomlinson, C. L., Patel, S., Meek, C., Herd, C. P., Clarke, C. E., Stowe, R., Shah, L., Sackley, C. M., Deane, K. H. O., Wheatley, K., & Ives, N. (2013). Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002817.pub4>
- Uekermann, J., Daum, I., Bielawski, M., Muhlack, S., Peters, S., Przuntek, H., & Mueller, T. (2004). Differential executive control impairments in early Parkinson's disease. In *Focus on extrapyramidal dysfunction*. Springer, Vienna.
https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0579-5_5
- Van Lummel, R. C., Walgaard, S., Pijnappels, M., Elders, P. J. M., Garcia-Aymerich, J., Van Dieën, J. H., & Beek, P. J. (2015). Physical performance and physical activity in older adults: Associated but separate domains of physical function in old age. *PLoS ONE*, 10(12), e0144048.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144048>
- Van Uem, J. M. ., Maier, K. S., Hucker, S., Scheck, O., Hobert, M. A., Santos, A. T., Fagerbakke, Ø., Larsen, F., Ferreira, J. J., & Maetzler, W. (2016). Twelve-week sensor assessment in Parkinson's disease: Impact on quality of life. *Movement Disorders*, 31(9), 1337–1338. <https://doi.org/doi:10.1002/mds.26676>
- Van Uem, J. M. T., Isaacs, T., Lewin, A., Bresolin, E., Salkovic, D., Espay, A. J., Matthews, H., & Maetzler, W. (2016). A viewpoint on wearable technology-enabled measurement of wellbeing and health-related quality of life in

- Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 6(2), 279–287.
<https://doi.org/10.3233/JPD-150740>
- van Uem, J. M. T., Marinus, J., Canning, C., van Lummel, R., Dodel, R., Liepelt-Scarfone, I., Berg, D., Morris, M. E., & Maetzler, W. (2016). Health-Related Quality of Life in patients with Parkinson's disease-A systematic review based on the ICF model. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 61, 26–34.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.11.014>
- Vekrellis, K., Xilouri, M., Emmanouilidou, E., Rideout, H. J., & Stefanis, L. (2011). Pathological roles of α -synuclein in neurological disorders. *The Lancet Neurology*, 10(11), 1015–1025. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70213-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70213-7)
- Venuto, C. S., Potter, N. B., Ray Dorsey, E., & Kieburtz, K. (2016). A review of disease progression models of Parkinson's disease and applications in clinical trials. *Movement Disorders*, 31(7), 947–956. <https://doi.org/10.1002/mds.26644>
- Vergheze, J., Wang, C., Lipton, R. B., Holtzer, R., & Xue, X. (2007). Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78(9), 929–935.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.106914>
- Vijjaratnam, N., Simuni, T., Bandmann, O., Morris, H. R., & Foltynie, T. (2021). Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 20(7), 559–572. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00061-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00061-2)
- Vokaer, M., Abou Azar, N., & Zegers De Beyl, D. (2003). Effects of levodopa on upper limb mobility and gait in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74(9), 1304–1307.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.74.9.1304>
- Von Bonsdorff, M., Rantanen, T., Laukkanen, P., Suutama, T., & Heikkinen, E. (2006). Mobility limitations and cognitive deficits as predictors of institutionalization among community-dwelling older people. *Gerontology*, 52(6), 359–365. <https://doi.org/10.1159/000094985>
- Voss, T. S., Elm, J. J., Wielinski, C. L., Aminoff, M. J., Bandyopadhyay, D., Chou, K. L., Sudarsky, L. R., & Tilley, B. C. (2012). Fall frequency and risk assessment in

- early Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(7), 837–841. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.04.004>
- Wales, P., Lázaro, D. F., Pinho, R., & Outeiro, T. F. (2013). Limelight on alpha-synuclein: Pathological and mechanistic implications in neurodegeneration. *Journal of Parkinson's Disease*, 3(4), 415–459. <https://doi.org/10.3233/JPD-130216>
- Warlop, T., Detrembleur, C., Bollens, B., Stoquart, G., Crevecoeur, F., Jeanjean, A., & Lejeune, T. (2016). Temporal organization of stride duration variability as a marker of gait instability in Parkinson's disease. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 48(10), 865–871. <https://doi.org/10.2340/16501977-2158>
- Warmerdam, E., Hausdorff, J. M., Atrsaei, A., Zhou, Y., Mirelman, A., Aminian, K., Espay, A. J., Hansen, C., Evers, L. J. W., Keller, A., Lamothe, C., Pilotto, A., Rochester, L., Schmidt, G., Bloem, B. R., & Maetzler, W. (2020). Long-term unsupervised mobility assessment in movement disorders. *The Lancet Neurology*, 19(5), 462–470. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30397-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30397-7)
- Weeks, D. L., Forget, R., Mouchnino, L., Gravel, D., & Bourbonnais, D. (2003). Interaction between attention demanding motor and cognitive tasks and static postural stability. *Gerontology*, 49(4), 225–232. <https://doi.org/10.1159/000070402>
- Weiss, A., Herman, T., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2014). Objective assessment of fall risk in Parkinson's disease using a body-fixed sensor worn for 3 days. *PLoS ONE*, 9(5), e96675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096675>
- Weiss, A., Sharifi, S., Plotnik, M., Van Vugt, J. P. P., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2011). Toward automated, at-home assessment of mobility among patients with Parkinson disease, using a body-worn accelerometer. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 25(9), 810–818. <https://doi.org/10.1177/1545968311424869>
- Welzel, J., Wendtland, D., Warmerdam, E., Romijnders, R., Elshehabi, M., Geritz, J., Berg, D., Hansen, C., & Maetzler, W. (2021). Step Length Is a Promising Progression Marker in Parkinson's Disease. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 21(7). <https://doi.org/10.3390/S21072292>
- Windels, F., Thevathasan, W., Silburn, P., & Sah, P. (2015). Where and what is the

- PPN and what is its role in locomotion? *Brain*, 138(5), 1133–1134.
<https://doi.org/10.1093/brain/awv059>
- Woolcott, J. C., Richardson, K. J., Wiens, M. O., Patel, B., Marin, J., Khan, K. M., & Marra, C. A. (2009). Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Archives of Internal Medicine*, 169(21), 1952–1960.
<https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.357>
- Xilouri, M., Brekk, O. R., & Stefanis, L. (2013). α -Synuclein and protein degradation systems: a reciprocal relationship. *Molecular Neurobiology*, 47(2), 537–551.
<https://doi.org/10.1007/s12035-012-8341-2>
- Yang, C. C., Hsu, Y. L., Shih, K. S., & Lu, J. M. (2011). Real-time gait cycle parameter recognition using a wearable accelerometry system. *Sensors*, 11(8), 7314–7326. <https://doi.org/10.3390/s110807314>
- Yardley, L., Beyer, N., Hauer, K., Kempen, G., Piot-Ziegler, C., & Todd, C. (2005). Development and initial validation of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I). *Age and Ageing*, 34(6), 614–619. <https://doi.org/10.1093/ageing/afi196>
- Yarnall, A., Rochester, L., & Burn, D. J. (2011). The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(14), 2496–2503. <https://doi.org/10.1002/mds.23932>
- Yeom, H. A., Fleury, J., & Keller, C. (2008). Risk Factors for Mobility Limitation in Community-Dwelling Older Adults: A Social Ecological Perspective. *Geriatric Nursing*, 29(2), 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2007.07.002>
- Yin, Z., Zhu, G., Zhao, B., Bai, Y., Jiang, Y., Neumann, W. J., Kühn, A. A., & Zhang, J. (2021). Local field potentials in Parkinson's disease: A frequency-based review. *Neurobiology of Disease*, 155, 105372.
<https://doi.org/10.1016/J.NBD.2021.105372>
- Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2008). The role of executive function and attention in gait. *Movement Disorders*, 23(3), 329–342.
<https://doi.org/10.1002/mds.21720>
- Yogev, G., Giladi, N., Peretz, C., Springer, S., Simon, E. S., & Hausdorff, J. M. (2005). Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: Which aspects of

gait are attention demanding? *European Journal of Neuroscience*, 22(5), 1248–1256. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04298.x>

Yogev, G., Plotnik, M., Peretz, C., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2007). Gait asymmetry in patients with Parkinson's disease and elderly fallers: When does the bilateral coordination of gait require attention? *Experimental Brain Research*, 177(3), 336–346. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0676-3>

Zaccai, J., Brayne, C., McKeith, I., Matthews, F., & Ince, P. G. (2008). Patterns and stages of α -synucleinopathy: Relevance in a population-based cohort. *Neurology*, 70(13), 1042–1048. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000306697.48738.b6>

Zhang, W., Regterschot, G. R. H., Geraedts, H., Baldus, H., & Zijlstra, W. (2017). Chair Rise Peak Power in Daily Life Measured With a Pendant Sensor Associates With Mobility, Limitation in Activities, and Frailty in Old People. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 21(1), 211–217. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2015.2501828>

7 DANKSAGUNG

Ich danke der Arbeitsgruppe der Neurogeriatrie in Kiel, die mir mein wissenschaftliches Arbeiten ermöglicht hat. Sie zeigte mir, wie durch gute Anleitung, Betreuung und Kommunikation produktiv zusammengearbeitet wird. Besonders danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Walter Maetzler und meinem Betreuer, Julius Welzel, für ihr hohes Engagement, ihre Hilfsbereitschaft und die Tatsache, dass sie mich immer aufs Neue forderten. Dank gilt außerdem meinen Eltern, Andreas und Natalia. Sie ermöglichten mir meinen Werdegang durch ihre ständige Unterstützung, ihre Liebe und ihr Vertrauen. Ich danke meiner Partnerin und allen meinen Freunden, die mich auf meinem Weg begleitet haben.