

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
Neurodegenerative Erkrankungen

**Effekte von „Exergaming“ auf Gang und Dual Tasking
beim idiopathischen Parkinsonsyndrom**

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

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

vorgelegt von

Busch, Jan-Hinrich

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. D. Berg
2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Weiß

Tag der Disputation: 19.05.2025

Für meine Oma Hildegard.

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis.....	IV
II.	Abbildungsverzeichnis.....	VII
III.	Tabellenverzeichnis	VIII
IV.	Abkürzungsverzeichnis	IX
1	Einleitung	1
1.1	Das idiopathische Parkinsonsyndrom – Definition und Epidemiologie.....	1
1.2	Ätiologie und Pathophysiologie des idiopathischen Parkinsonsyndroms	2
1.3	Klinisches Bild des idiopathischen Parkinsonsyndroms.....	3
1.3.1	Motorische Symptome	3
1.3.2	Nicht-motorische Symptome.....	5
1.3.3	Defizite im <i>Dual Tasking</i>	5
1.4	Diagnose des idiopathischen Parkinsonsyndroms.....	6
1.4.1	Anamnese und neurologische Untersuchung	7
1.4.2	Bildgebung.....	9
1.4.3	Quantitative Bewegungsmessung	11
1.4.4	Weitere diagnostische Möglichkeiten.....	13
1.5	Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms.....	16
1.5.1	Medikamentöse Therapie	16
1.5.2	Interventionelle Therapieoptionen.....	20
1.5.3	Konservative Therapieoptionen	21
1.6	Ziel und Fragestellung der Doktorarbeit.....	24
2	Material und Methoden.....	26
2.1	Studie.....	26
2.2	Probanden	29

2.2.1	Rekrutierung	29
2.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	29
2.2.3	Gruppenzuteilung	30
2.3	<i>Exergaming</i> -Training.....	31
2.4	Quantitative Bewegungsmessung	32
2.4.1	<i>Mobility-Lab</i> ®-System.....	32
2.4.2	<i>Instrumented Timed „Up and go“ (iTUG)</i>	33
2.4.3	<i>Instrumented Long Walk (iWalk)</i>	34
2.4.4	Untersuchungsablauf.....	35
2.4.5	Analysierte Parameter	35
2.5	Neurologische Untersuchung und klinische Skalen	37
2.6	Datenauswertung und Statistik	38
3	Ergebnisse	39
3.1	Darstellung der Kohorte	39
3.2	Quantitative Bewegungsmessung	42
3.2.1	Gruppenvergleich bei Erstuntersuchung.....	42
3.2.2	Gruppenvergleich bei Folgeuntersuchung	46
3.2.3	Trainingserfolg nach Trainingsgruppen	49
3.2.4	Trainingserfolg im Gruppenvergleich.....	54
3.3	Klinische Skalen	58
4	Diskussion.....	59
4.1	Quantitative Bewegungsmessung des Ganges beim IPS.....	59
4.2	<i>Exergaming</i> -Heimtraining zur Verbesserung von Gang und <i>Dual Tasking</i> beim IPS.....	61
4.3	<i>Exergaming</i> -Heimtraining zur allgemeinen Verbesserung von Alltagsbeeinträchtigungen, motorischen Symptomen und/ oder nicht-motorischen Symptomen beim IPS.....	67

4.4	Limitationen	69
4.5	Fazit und Ausblick.....	70
5	Zusammenfassung.....	74
6	Literaturverzeichnis	76
7	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	87
8	Veröffentlichungen	88
9	Danksagung	89

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablauf <i>TPD</i> -Studie.....	28
Abbildung 2: Gruppenzuteilung	30
Abbildung 3: Sensorpositionen <i>Mobility-Lab</i> ®-System.....	33
Abbildung 4: Quantitative Bewegungsmessung bei Erstuntersuchung im Gruppenvergleich	45
Abbildung 5: Quantitative Bewegungsmessung (Zeiten) bei Erstuntersuchung im Gruppenvergleich	45
Abbildung 6: Quantitative Bewegungsmessung bei Folgeuntersuchung im Gruppenvergleich	48
Abbildung 7: Quantitative Bewegungs-messung (Zeiten) bei Folgeuntersuchung im Gruppenvergleich.....	49
Abbildung 8: Quantitative Bewegungsmessung bei Erst- und Folgeuntersuchung in der IPS-Gruppe.....	51
Abbildung 9: Quantitative Bewegungsmessung (Zeiten) bei Erst- und Folgeuntersuchung in der IPS-Gruppe beziehungsweise der Kontrollgruppe (gesunde Kontrollprobanden).....	52
Abbildung 10: Quantitative Bewegungsmessung bei Erst- und Folgeuntersuchung in der Kontrollgruppe (gesunde Kontrollprobanden).....	52
Abbildung 11: Quantitative Bewegungsmessung im Längsschnitt im Gruppenvergleich: Parameter mit signifikanten Effekten.....	55

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kohortencharakteristika bei Erstuntersuchung	40
Tabelle 2: Quantitative Bewegungsmessung bei Erstuntersuchung im Gruppenvergleich	43
Tabelle 3: Quantitative Bewegungsmessung bei Folgeuntersuchung im Gruppenvergleich	47
Tabelle 4: Quantitative Bewegungsmessung bei Erst- und Folgeuntersuchung in der IPS-Gruppe.....	50
Tabelle 5: Quantitative Bewegungsmessung bei Erst- und Folgeuntersuchung in der Kontrollgruppe (gesunde Kontrollprobanden).....	53
Tabelle 6: Quantitative Bewegungsmessung im Längsschnitt im Gruppenvergleich	55
Tabelle 7: <i>MDS-UPDRS</i> -Werte der IPS-Patienten im Längsschnitt	58

IV. Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
®	Registrierte Handelsmarke
°	Grad
<i>BBS</i>	<i>Berg Balance Scale</i>
<i>BDI</i>	<i>Becks Depression Index</i>
<i>BDNF</i>	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
COMT-Hemmer	Catechyl-O-Methyltransferase-Inhibitor
DA	Dopaminrezeptorantagonisten
DaTSCAN	Dopamin-Transporter-Szintigraphie
<i>DT</i>	<i>Dual Tasking</i>
EMG	Elektromyographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
Gpi	Globus pallidus internus
IPS	idiopathisches Parkinsonsyndrom
<i>iSAW</i>	<i>Instrumented Stand and Walk</i>
<i>iSway</i>	<i>Instrumented Sway</i>
<i>iTUG</i>	<i>Instrumented Timed „Up and go“</i>
<i>iWalk</i>	<i>Instrumented Long Walk</i>
K	gesunde Kontrollprobanden
L-Dopa	Levodopa
LK	Lewy-Körperchen
M1-Rezeptor	Muskarinrezeptor Typ 1
MAO-B-Hemmer	Monoaminoxidase-B-Inhibitor
<i>MDS</i>	<i>Movement Disorder Society</i>
<i>MDS-UPDRS</i>	von der <i>Movement Disorder Society</i> gesponsorte Überarbeitung der <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
mg	Milligramm
MIBG	Metaiodbenzylguanidin
min	Minuten
<i>MoCA</i>	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>

MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NST	Nucleus subthalamicus
p	p-Wert zur Angabe der statistischen Signifikanz
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSG	Polysomnographie
<i>REM-Schlaf</i>	<i>Rapid-eye-movement-Schlafphase</i>
s	Sekunden
<i>SPARX</i>	<i>Study in Parkinson's Disease of Exercise</i>
<i>SPECT</i>	<i>single photon emission computed tomography</i>
<i>ST</i>	<i>Single Tasking</i>
TCS	transkranielle Sonographie
THS	tiefe Hirnstimulation
<i>TPD-Studie</i>	<i>Training-PD-Studie/ Training in Parkinson's Disease Studie</i>
<i>UKBBS</i>	<i>United Kingdom Brain Bank Society</i>
<i>UPDRS</i>	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
<i>USA</i>	<i>United States of America</i>
V1	Erstuntersuchung
V2	Folgeuntersuchung
VR	Virtuelle Realität
VU	Voruntersuchung
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Das idiopathische Parkinsonsyndrom – Definition und Epidemiologie

Erstmals beschrieben wurde der Morbus Parkinson 1817 von dem englischen Arzt James Parkinson als „Schüttellähmung“. Dem klinischen Bild mit der klassischen Trias Rigor, Tremor und Bradykinese liegt dabei ein Dopaminmangel zugrunde. Nach heutigem Stand der Wissenschaft wird unterschieden in das typische primäre beziehungsweise idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) sowie seltene familiäre (genetische) Formen, atypische Parkinsonsyndrome im Rahmen bestimmter neurodegenerativer Erkrankungen wie Multisystematrophie, Progressive Supranukleäre Blickparese und Kortikobasale Degeneration, und sekundäre Parkinsonsyndrome, zum Beispiel (z. B.) medikamentös oder traumatisch induziert. Dabei wird die Demenz mit Lewy-Körperchen nicht mehr als eigenständiges atypisches Parkinsonsyndrom definiert, sondern als Teil eines Krankheitsspektrums des IPS wahrgenommen (Berg et al., 2014).

Das IPS beinhaltet mit etwa 75 % die große Mehrzahl der Fälle von Parkinsonsyndromen. Weltweit sind über sechs Millionen Menschen betroffen (Dorsey et al., 2018), in Deutschland über 400.000 (Heinzel et al., 2018). Damit handelt es sich beim IPS nach dem Morbus Alzheimer um die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Männer sind statistisch häufiger betroffen, bis zu 1,4 männliche IPS-Patienten kommen auf eine erkrankte Frau (Dorsey et al., 2018). Jährlich wird in Deutschland von einer Inzidenz von 84/100.000 Einwohner¹ ausgegangen (Heinzel et al., 2018), wobei die Prävalenz mit dem Lebensalter steigt und bei den über 80-Jährigen über 3 % liegt. Durch die weltweit alternde Bevölkerung nimmt damit auch die Bedeutung des IPS zu. Bis etwa 2040 wird mit einer erneuten Verdopplung der IPS-Prävalenz gerechnet (Dorsey et al., 2018).

Es existieren etliche Einteilungen des IPS, unter anderem zur Prognoseabschätzung. Die Bedeutung der Einteilung ist allerdings umstritten

¹ Aus Gründen der vereinfachten Lesbarkeit wird in der folgenden Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Es bezieht sich – sofern nicht anders angegeben – auf Personen aller biologischen und sozialen Geschlechter.

und sie wird in der klinischen Praxis nicht routinemäßig angewandt (Armstrong & Okun, 2020). Das klassische Modell unterscheidet anhand der motorischen Symptomatik in einen prognostisch günstigen tremordominanten, einen ungünstigen Rigor-Akinese- und einen Äquivalenztyp. Fereshtehnejad et al. stellten 2017 eine Einteilung anhand einer datenbasierten hierarchischen Gruppenanalyse vor, die auch nicht-motorische Symptome (insbesondere kognitive Einschränkungen, Verhaltensstörungen in der *Rapid-eye-movement*-Schlafphase (*REM*-Schlaf) und autonome Dysregulation) und Biomarker integriert und besser mit der Prognose korreliert (Fereshtehnejad et al., 2017). Demnach herrscht in gut der Hälfte der Fälle der milde, prädominant motorische Typ mit gutem Ansprechen auf dopaminerge Therapie und langsamem Progress vor. Etwas mehr als ein Drittel wird dem Intermediärtyp zugerechnet und etwa ein Achtel dem diffus malignen Typ mit raschem Progress und schlechtem Ansprechen auf dopaminerge Medikation.

1.2 Ätiologie und Pathophysiologie des idiopathischen Parkinsonsyndroms

Die genaue Ursache des IPS ist trotz jahrzehntelanger Forschung weiterhin unklar. Pathophysiologisch führt die Degeneration dopaminergener Neurone in der Substantia nigra und dem Locus coeruleus zu einem Dopaminmangel an den Rezeptoren des Striatums. Dies führt zu einer reduzierten Disinhibition und damit verstärkter Hemmung der Motorik, der Bradykinese. Außerdem kommt es zu einem Ungleichgewicht anderer Neurotransmittersysteme wie Noradrenalin, Serotonin und Acetylcholin, woraus insbesondere begleitende nicht-motorische Symptome resultieren. Die genaue Ursache des Zellunterganges konnte bisher nicht identifiziert werden. Eine bedeutende Rolle scheint der Fehlfaltung und Aggregation von Alpha-Synuklein zuzukommen, das sich in sogenannten Lewy-Körperchen (LK) in den betroffenen Zellen ablagert. Die Braak-Hypothese (Braak et al., 2003) besagt, dass ein unbekanntes Pathogen über Riech- und Darmschleimhaut aufgenommen wird und über den Nervus olfactorius beziehungsweise den Nervus vagus das zentrale Nervensystem (ZNS) erreicht. Auf diesem Weg entsteht fehlgefaltetes Alpha-Synuklein, welches sich von

Nervenzelle zu Nervenzelle in Prionen-ähnlicher Weise ausbreitet und durch Aggregation im ZNS zu LK führt. Die Braak-Hypothese beschreibt dabei histopathologisch fortschreitende Stadien der LK-Ausbreitung vom Hirnstamm bis zur Großhirnrinde. Als weitere Ursachen in der Pathogenese des IPS werden oxidativer Stress und entzündliche Prozesse diskutiert. Die Risikofaktoren Pestizid-, Herbizid- und Schwermetallkontakt lassen einerseits Umweltfaktoren und toxische Substanzen und Prozesse als (Co-)Faktoren wahrscheinlich erscheinen und dienen andererseits als Erklärungsmodell für die insbesondere in weniger entwickelten Ländern höhere Rate männlicher Betroffener (Dorsey et al., 2018). Protektiv scheinen sich hingegen Tabak- und Kaffeekonsum (Kouli et al., 2018) sowie erhöhte Serum-Harnsäure-Spiegel im Rahmen einer Gicht (De Vera et al., 2008) auszuwirken. Körperliche Aktivität (Yang et al., 2015) und mediterrane Ernährung (Yin et al., 2021) scheinen ebenfalls protektiv zu wirken, während täglicher Milchkonsum das Risiko, an einem IPS zu erkranken, erhöht (Kyrozis et al., 2013). Darüber hinaus wurde eine Reihe von genetischen Risikofaktoren identifiziert, welche von den zugrundeliegenden umschriebenen Mutationen der oben genannten monogenetischen Erbformen unterschieden werden müssen (Nalls et al., 2019).

1.3 Klinisches Bild des idiopathischen Parkinsonsyndroms

Das klinische Bild des IPS ist geprägt von den motorischen Kardinalsymptomen Ruhetremor, Rigor und Bradykinese, wobei eine Seitenbetonung auftritt. Im späteren Verlauf kommt es zu posturaler Instabilität (Haltungsinstabilität). Nicht weniger belastend für die Betroffenen können aber auch nicht-motorische Symptome auf autonomer, kognitiver und psychopathologischer Ebene sein. Im Zusammenspiel können weitere kombinierte Symptome wie Schwierigkeiten im *Dual Tasking (DT)* auftreten.

1.3.1 Motorische Symptome

Der einseitige **Ruhetremor** der Hand ist oft eines der ersten motorischen Symptome, mit denen sich ein IPS äußert. Sind vor allem Daumen und

Zeigefinger betroffen, kann ein sogenanntes Pillendreherphänomen auftreten. Es handelt sich um einen alternierenden Tremor mittlerer Frequenz (4-6 Hertz) und Amplitude, der durch abwechselnde Tätigkeit antagonistischer Muskelgruppen verursacht wird. Während willkürlicher Bewegungen zeigt sich in der Regel kein Tremor. Ein Vorhalten der Extremität unterbricht den Tremor oft kurzzeitig, bevor er als Haltetremor wieder auftritt. Insbesondere die Amplitude des Tremors kann durch Ablenkung, z. B. gleichzeitiges Rechnen oder Gehen gesteigert werden. Neben den Händen können seltener auch Beine, Kopf und Kinn (*Rabbit-Phänomen*) betroffen sein.

Rigor ist ein erhöhter Muskeltonus, der von den Patienten oft als schmerzhafte Steifigkeit wahrgenommen wird und sich für den Untersucher als beschleunigungsunabhängiger, annähernd gleichbleibender Widerstand bei passiver Bewegung von Extremitäten, Kopf und Rumpf zeigt. Dabei kann es zum Auftreten eines Zahnradphänomens kommen, wenn der Muskeltonus immer wieder kurz nachlässt. Willkürbewegungen der Gegenseite können den Rigor verstärken.

Motorisches Hauptsymptom des IPS ist die **Bradykinese**, die Verlangsamung von Spontanbewegungen, in der Regel vergesellschaftet mit **Hypokinese**, der Verkleinerung der Bewegungsamplitude. Dabei nehmen die Geschwindigkeit und/ oder die Bewegungsamplitude im Verlauf der Bewegung noch weiter ab. Im Extremfall reicht dies bis zur Akinese. Zu Beginn können hier vor allem ein einseitig reduzierter Armschwung und eine reduzierte Mimik (Hypomimie, Maskengesicht) auffallen. Auch die Stimme wird oft leiser und monotoner (Hypophonie), ferner kann eine Dysphagie zu Komplikationen führen. Die Handschrift wird zum Ende der Zeile immer kleiner und unleserlich (Mikrographie), schnelle Wechselbewegungen der Hände werden zunehmend verlangsamt und unkoordiniert (Brady- beziehungsweise Dysdiadochokinese). Im Verlauf kommt es zu einem immer kleinschrittigeren Gangbild, für Richtungsänderungen werden immer mehr Zwischenschritte benötigt. Typisch sind dabei die vornübergebeugte Haltung mit gebeugten Knie-, Hüft- und Ellenbogengelenken und enganliegenden Armen sowie der bereits erwähnte seitenbetont reduzierte Armschwung. Dabei zeigt sich sowohl eine Anlauf- als

auch eine Abbremshemmung. Bei fortgeschrittenem IPS treten auch plötzliche Gangblockaden (*Freezing*) auf, bei denen die Füße am Boden festzukleben scheinen. Im Zusammenspiel mit der zunehmenden posturalen Instabilität ergibt sich daraus ein relevant erhöhtes Sturzrisiko mit häufig rezidivierenden Stürzen. Unter **posturaler Instabilität** versteht man eine Verminderung der Stellreflexe im späteren Krankheitsverlauf, die zu einer Fallneigung nach vorne (Propulsion), nach hinten (Retropulsion) und/ oder zur Seite (Lateropulsion) führt.

1.3.2 Nicht-motorische Symptome

Nicht-motorische Symptome wie depressive Verstimmung, *REM*-Schlaf-Verhaltensstörung, Obstipation, Hyposmie und Muskel- und Gelenkschmerzen gehen der Diagnose eines IPS oft viele Jahre voraus.

Hinzukommen können andere Arten von Schlafstörungen wie Tagesmüdigkeit und Durchschlafstörung, Fatigue sowie eine ganze Reihe autonomer Symptome. Hierzu zählen verzögerte Magenentleerung, imperativer Harndrang, erektile Dysfunktion und Libidominderung ebenso wie Blutdruckschwankungen, orthostatische Dysregulation, Temperaturregulationsstörung, Seborrhö, Hyperhidrosis und zum Teil auch eine Hypersalivation.

Zunehmende Bedeutung kommt im Krankheitsverlauf psychiatrischen Störungen zu wie Depression, Angststörung, Apathie, Psychose und Halluzination (vor allem optisch) sowie fortschreitenden kognitiven Einschränkungen. 80 % der IPS-Patienten entwickeln innerhalb von 20 Jahren Gedächtnis- und Orientierungsstörungen bis hin zur Demenz. Initial sind oft Aufmerksamkeit, Exekutiv- und visuell-räumliche Funktionen betroffen. Es kommt zu einer allgemeinen Verlangsamung der Denkabläufe (Bradyphrenie) sowie Schwierigkeiten in der Handlungsplanung und Strategiebildung.

1.3.3 Defizite im *Dual Tasking*

Dual Tasking (*DT*) bedeutet die gleichzeitige Durchführung zweier gleichberechtigter Tätigkeiten. Dabei kann zu einer in der Regel motorischen Tätigkeit (meist Gehen) eine weitere motorische oder eine kognitive Tätigkeit

(z. B. Reaktion auf externe Stimuli, Gedächtnisübung, Wortproduktion, Rechnen) dazukommen, sodass in motorisch-motorisches und motorisch-kognitives *DT* unterschieden wird. Schon gesunde Probanden neigen dazu, in *DT*-Situationen eine der beiden Tätigkeiten (meist die kognitive) zu bevorzugen, sodass diese in etwa auf dem Niveau der Einzelaufgabe (*Single Task, ST*) durchgeführt wird und die zweite deutlich darunter (Wild et al., 2013). Bei IPS-Patienten liegen meist Defizite in beiden Bereichen vor, z. B. ein durch die Bradykinese beeinträchtigtes Gangbild, das an sich schon eine erhöhte Aufmerksamkeit der Betroffenen beim Gehen erfordert, und gleichzeitig eine Bradyphrenie, sodass diese Probleme sich in der (motorisch-kognitiven) *DT*-Situation gegenseitig verstärken. IPS-Patienten scheinen sich dabei bevorzugt auf das Gehen zu konzentrieren, sodass insbesondere die kognitive Leistung beeinträchtigt wird (Wild et al., 2013). Mit zunehmender Komplexität der kognitiven Aufgabe (z. B. beim Rechnen) kommt es aber auch zu einer Verschlechterung der Gangparameter (Wild et al., 2013). Eine Metaanalyse von 2019 fand sogar eine grundsätzliche Beeinträchtigung des Gehtempo, unabhängig von der Art des *DT* (Raffegau et al., 2019). Einige Studien weisen darauf hin, dass Beeinträchtigungen des *DT* bei IPS-Patienten zu einem erhöhten Sturzrisiko führen (Jacobs et al., 2014, Heinzl et al., 2016).

1.4 Diagnose des idiopathischen Parkinsonsyndroms

Die Diagnose des IPS erfolgt in der Regel klinisch durch Anamnese und neurologische Untersuchung und gilt als klinisch erwiesen durch ein langfristig gutes Ansprechen auf eine dopaminerge Medikation (*Levodopa-(L-Dopa)-Response*). Weitere Hinweise und Verlaufsbeobachtungen können außerdem durch Bildgebung, quantitative Bewegungsmessung und die Erhebung weiterer IPS-typischer Marker (z. B. Hyposmie, Parkinson-assoziierte genetische Veränderungen, biochemische Marker) erhoben werden.

Gegenstand aktueller Forschung ist die Identifikation von Risikopatienten beziehungsweise die Feststellung eines IPS schon in der präklinischen Phase, wenn die grundlegende Pathologie bereits vorhanden ist und erste auffällige biochemische oder Bildgebungsbefunde erhoben werden können, aber noch keine klinischen Zeichen und Symptome vorliegen, oder in der darauf folgenden

Prodromalphase, in der sich erste frühe nicht-motorische Symptome (z. B. Hyposmie, *REM*-Schlaf-Verhaltensstörung) oder frühe subtile motorische Symptome zeigen, die aber für die klinische Diagnose noch nicht ausreichen (Berg et al., 2015, Lotankar et al., 2017). Hier erhofft man sich Ansatzpunkte für neuroprotektive und krankheitsmodifizierende Therapien, bevor zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose bereits über die Hälfte der dopaminergen Neurone der Substantia nigra und etwa 80 % der dopaminergen Nervenendigungen untergegangen sind (Fearnley & Lees, 1991).

Die definitive Diagnose kann bisher neuropathologisch erst post mortem gestellt werden.

1.4.1 Anamnese und neurologische Untersuchung

2015 veröffentlichte die *Movement Disorder Society (MDS)* neue Kriterien zur Diagnose des IPS (Postuma et al., 2015), die die bis dahin gebräuchlichen Kriterien der *United Kingdom Brain Bank Society (UKBBS)* (Hughes et al., 1992) ablösten und an den aktuellen Erkenntnisstand anpassten. 2018 konnte eine Validierungsstudie eine sehr gute Gesamtgenauigkeit von 92,6 % für das Vorliegen eines wahrscheinlichen IPS nach den neuen *MDS*-Kriterien zeigen gegenüber 86,4 % nach den *UKBBS*-Kriterien (Postuma et al., 2018). In die Beurteilung fließen vor allem die Befunde einer gezielten neurologischen Untersuchung und Anamnese ein. Wichtig ist hier neben der Bestätigung der Diagnosekriterien insbesondere der Ausschluss atypischer oder sekundärer Parkinsonsyndrome.

Im ersten Schritt wird dabei ein Parkinsonsyndrom festgestellt, definiert als das Vorliegen einer Bradykinese und zusätzlich eines Rigors und/ oder Ruhetremors. Anschließend wird anhand von unterstützenden Kriterien, absoluten Ausschlusskriterien und sogenannten „*red flags*“ beurteilt, ob ein IPS als klinisch gesichert gelten kann, als wahrscheinlich oder ausgeschlossen werden muss:

- **Klinisch gesichertes IPS:** mindestens zwei unterstützende Kriterien, keine absoluten Ausschlusskriterien oder „*red flags*“; Spezifität 98,4 %, Falsch-negativ-Rate 40,7 % (Postuma et al., 2018)

- **Klinisch wahrscheinliches IPS:** keine absoluten Ausschlusskriterien, höchstens zwei „*red flags*“, ausgeglichen durch jeweils mindestens ein unterstützendes Kriterium;
Spezifität 88,5 %, Sensitivität 94,5 % (Postuma et al., 2018)

Als unterstützende Kriterien gelten ein deutliches Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie, L-Dopa-induzierte Dyskinesien (selten zur Primärdiagnose geeignet), Tremor einer Extremität sowie ein zusätzlicher Befund, der mit einer Spezifität von mindestens 80 % zwischen IPS und anderen Parkinsonsyndromen unterscheiden kann (aktuell entweder eindeutige Hyposmie oder kardiale sympathische Denervation in der Metaiodbenzylguanidin-(MIBG)-Szintigraphie).

Absolute Ausschlusskriterien weisen mit hoher Spezifität auf ein sekundäres oder atypisches Parkinsonsyndrom hin, z. B. vertikale Blickparese, zerebelläre Zeichen oder Medikation mit Dopaminblockern in relevanter Dosierung. Die sogenannten „*red flags*“ weisen weniger spezifisch auf mögliche Differentialdiagnosen hin, z. B. eine rapide Gangverschlechterung innerhalb von fünf Jahren.

Zur Beurteilung des Schweregrades wird die Anwendung der von der *Movement Disorder Society* gesponsorten Überarbeitung der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)*, siehe auch 2.5) (Goetz et al., 2008, Postuma et al., 2015) empfohlen.

Eine Verbesserung von > 30 % in Teil III der *MDS-UPDRS* eine halbe Stunde nach Gabe von L-Dopa/ Benserazid 200/ 50 Milligramm (mg) oral oder 3 mg Apomorphin subkutan (L-Dopa- beziehungsweise Apomorphin-Test) gilt als unterstützendes Kriterium. Alternativ ist dieses Kriterium durch eine entsprechende Verbesserung oder Verschlechterung bei Dosisänderung einer bestehenden dopaminergen Therapie beziehungsweise eine weitgehende Normalisierung der motorischen Symptomatik nach Beginn einer solchen erfüllt, im fortgeschrittenen Stadium auch durch *On/ Off*-Fluktuationen mit vorhersagbarem *Wearing-off*-Effekt.

Einzelne Kriterien der *MDS* beziehen sich auch auf möglicherweise vorliegende Befunde apparativer Diagnostik (z. B. Normalbefund in der Dopamin-

Transporter-Szintigraphie (DaTSCAN) als Ausschlusskriterium), deren Durchführung zur Diagnosestellung aber nicht obligat ist.

Erstgradig Verwandte mit IPS werden von den aktuellen *MDS*-Diagnosekriterien nicht erfasst, erhöhen in der Familienanamnese aber die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Parkinsonerkrankung, die gegebenenfalls auch genetisch (mit)bedingt sein kann (Berg et al., 2015).

Eine weitere wichtige klinische Skala neben der *MDS-UPDRS* dient der einfachen Einteilung des IPS in Schweregrade und wurde von Hoehn und Yahr entwickelt (Hoehn & Yahr, 1967). Die Stadien 1 bis 5 bilden dabei zunehmende Einschränkungen ab, von milder einseitiger Symptomatik ohne wesentliche Beeinträchtigung bis hin zur Bettlägerigkeit.

Insbesondere in fortgeschrittenen Stadien empfiehlt sich auch eine neuropsychologische Untersuchung zur Einschätzung der dann zunehmend auftretenden kognitiven und psychiatrischen Symptome, doch auch bei Diagnosestellung kann bereits eine milde kognitive Einschränkung bestehen und auf einen prognostisch ungünstigen Verlauf hinweisen (Fereshtehnejad et al., 2017).

Eine modifizierte Variante der *MDS*-Kriterien für das frühe IPS mit ersten motorischen Auffälligkeiten wurde 2018 vor allem für Studienzwecke vorgestellt. Sie enthält keine Verlaufsparemeter und erreicht durch 18 Ausschlusskriterien (absolute Ausschlusskriterien und „*red flags*“ der Originalvariante) eine Spezifität von 95,4 % bei einer Sensitivität von 69,8 % für ein klinisch gesichertes frühes IPS (Berg et al., 2018).

1.4.2 Bildgebung

Die **transkranielle Sonographie (TCS)** der Substantia nigra ist eine kostengünstige, nichtinvasive Methode, die mit einer hohen Sensitivität (83 %) und Spezifität (87 %) IPS-Patienten von gesunden Älteren unterscheiden kann (Mei et al., 2021) sowie mit vergleichbarer Sensitivität (85 %) und nur wenig eingeschränkter Spezifität (71 %) IPS-Patienten von Betroffenen anderer neurologischer Bewegungsstörungen (Mei et al., 2021). Die bei IPS-Patienten darstellbare Hyperechogenität der Substantia nigra geht vermutlich auf einen

lokal erhöhten Eisengehalt und entzündliche Prozesse zurück (Zhu et al., 2017). Limitationen der TCS sind das Fehlen eines geeigneten Knochenfensters bei ca. 10 % der kaukasischen Bevölkerung und die nötige Expertise des Untersuchers. Sofern diese vorhanden ist, ergibt sich eine gute Interuntersucherverlässlichkeit von 84 % (Yilmaz & Berg, 2018).

Während im klinischen Alltag morphologisch weitgehend unauffällige konventionelle **cerebrale Computertomographie-** oder **Magnetresonanztomographie-(MRT)-**Aufnahmen beim IPS vor allem der Abgrenzung zu Differentialdiagnosen wie einem Normaldruckhydrozephalus dienen, konnten teils sehr aktuelle MRT-Studien mit 3- bis 7-Tesla-Geräten Auffälligkeiten in der suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung der Substantia nigra bei IPS-Patienten zeigen. Hier kommt das Nigrosom 1 bei gesunden Älteren in einer typisch hellen, ovalen Form zwischen einem dunkleren „Schwalbenschwanz“ der dorsolateralen Substantia nigra zur Darstellung, nicht jedoch bei IPS-Patienten (Schwarz et al., 2014, Gupta et al., 2022). In einer ebenfalls recht aktuellen Studie von 2021 wiederum konnte kein diagnostischer Wert für das Schwalbenschwanzzeichen zur Unterscheidung von IPS-Patienten und gesunden Kontrollen nachgewiesen werden (Prasuhn et al., 2021).

Als gängigste in Deutschland zugelassene szintigraphische Bildgebung wird die **Dopamin-Transporter-Szintigraphie (DaTSCAN)** vor allem eingesetzt, um ein IPS von Erkrankungen, die nicht primär das striatale System betreffen wie einem essenziellen Tremor oder einer Depression, abzugrenzen. Dabei handelt es sich um eine Form der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (englisch *single photon emission computed tomography, SPECT*), mit der bei reduzierter Bindung eines Radionuklids an präsynaptische Dopamintransporter der Verlust dopaminerger Nervenzellen im Striatum dargestellt werden kann. Hier konnten eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität gezeigt werden. Die Methode ist sogar zur Früherkennung präklinischer nigrostriataler Degeneration in der Diskussion (Suwijn et al., 2015). Ein diagnostischer Nutzen besteht in der aktuellen klinischen Routine allerdings nur in klinisch nicht eindeutigen Fällen, wobei die DaTSCAN nicht zwischen IPS und atypischen Parkinsonsyndromen unterscheiden kann (Armstrong & Okun, 2020).

Auf einem ähnlichen Prinzip beruht die **Positronen-Emissions-Tomographie (PET)**, die aber aufgrund geringerer Verfügbarkeit und hoher Kosten kaum für die klinische Routine geeignet ist (Suwijn et al., 2015). Allerdings besteht insbesondere bei Durchführung einer ¹⁸F-Fluordesoxyglucose-PET eine gute Möglichkeit zwischen IPS und atypischen Parkinsonsyndromen zu unterscheiden (Zhao et al., 2020).

Die **Metaiodbenzylguanidin-(MIBG)-Szintigraphie** hat ihr Haupteinsatzgebiet in der Onkologie, kann aber durch die Markierung des sympathischen Nervensystems auch die regelhafte sympathische Denervation des Herzens beim IPS zeigen – im Gegensatz zur normalen sympathischen Innervation bei den Multisystematrophien. Hier konnte in mehreren Studien eine Spezifität von über 80 % gezeigt werden, sodass die kardiale sympathische Denervation in der MIBG-Szintigraphie als unterstützendes Kriterium der MDS-Diagnosekriterien für das IPS qualifiziert wurde (Postuma et al., 2015).

1.4.3 Quantitative Bewegungsmessung

Zunehmend gefragt sowohl als Endpunkt von Therapiestudien (Ramos et al., 2018) als auch zur Früherkennung und Verlaufsbeurteilung hinsichtlich Progression und Therapieansprechen des IPS sind objektive, quantitative Messungen insbesondere motorischer, aber auch nicht-motorischer Symptome (Maetzler et al., 2013, Hobert et al., 2014, Godinho et al., 2016). Einerseits lassen sich damit sensibler auch kleine Veränderungen einzelner Parameter feststellen und andererseits zuverlässiger äußere Einflussfaktoren reduzieren als mit (klinischen) Skalen, Fragebögen und Tagebüchern. Diese sind zwar in der Praxis weit verbreitet, aber naturgemäß entweder von der Expertise des Untersuchers oder der Einschätzung und damit dem Erinnerungsvermögen und nicht zuletzt der Stimmungslage des Patienten abhängig – welche gerade beim IPS im Krankheitsverlauf oft beeinträchtigt sind.

Unterschieden werden kann in tragbare und stationäre Systeme zur quantitativen Bewegungsmessung mit jeweils unterschiedlichen Vorteilen und Einsatzgebieten (Muro-de-la-Herran et al., 2014). Grundsätzlich stationäre Systeme basieren auf Bildverarbeitung oder Bodensensoren mit jeweils mehreren möglichen

Techniken. Diese werden in entsprechenden Laboren oft miteinander und zum Teil auch mit tragbaren Systemen kombiniert, sodass eine Vielzahl an Parametern unter definierten Bedingungen erfasst und äußere Einflüsse weitestgehend reduziert werden können. Gerade beim Verzicht auf zusätzliche tragbare Sensoren können sich Probanden innerhalb des Messaufbaus natürlich bewegen. Dieser ist andererseits aus technischen und nicht zuletzt wirtschaftlichen Gründen begrenzt, wenn nicht gar eng bemessen, und kaum mit der Alltagsumgebung von IPS-Patienten vergleichbar. Überdies handelt es sich bei Labor-Messungen stets um eine Momentaufnahme, während sich die Alltagserfahrung deutlich vielschichtiger darstellen kann. Eine Übertragung der Ergebnisse auf Alltagssituationen ist somit nur eingeschränkt möglich (Muro-de-la-Herran et al., 2014).

Tragbare Systeme können aus verschiedensten Komponenten bestehen, die am Körper oder der Kleidung – insbesondere den Schuhen – des Probanden befestigt, zum Teil auch eingebaut werden. Am verbreitetsten sind inertielle Messeinheiten aus Akzelerometern, Gyroskopen und teilweise auch Magnetometern. Daneben oder in Kombination kommen aber unter anderem auch Drucksensoren, Goniometer, Ultraschall und Elektromyographie zum Einsatz. Vorteil der tragbaren Systeme ist die mögliche Anwendung unabhängig von Speziallaboren und über einen längeren Zeitraum hinweg, sodass beispielsweise auch *Freezing*, Fluktuationen oder Dyskinesien besser beobachtet werden können als in einer kurzen klinischen Visite. Herausforderungen liegen hier noch in der Energieversorgung und damit der Messdauer und in der präzisen Datenauswertung. Außerdem kann die Befestigung der Sensoren am Körper insbesondere bei einer größeren Anzahl als störend empfunden werden und selbst das Bewegungsverhalten ändern (Muro-de-la-Herran et al., 2014).

Je nach erforderlicher Genauigkeit sind inzwischen auch Anwendungen für Smartphones verfügbar, die ebenfalls inertielle Messeinheiten enthalten. Auch Ansätze für telemedizinische Gesamtkonzepte werden untersucht (Hobert et al., 2014, Rovini et al., 2019).

Eine Zwischenposition nimmt das *Mobility-Lab*®-System von *APDM Wearable Technologies Incorporated* ein, das bis zu 15 inertielle Messeinheiten verwendet, die an Rumpf und Extremitäten des Probanden befestigt werden. Einerseits lassen sich so ortsunabhängig Bewegungsdaten zur späteren Auswertung aufzeichnen. Andererseits enthält das Programm eine Reihe standardisierter Testprotokolle, die in einer Art mobilem Laboraufbau auch direkt erfasst werden können (siehe auch 2.4.1) (Mancini et al., 2011).

1.4.4 Weitere diagnostische Möglichkeiten

Lohnend erscheint die Bestimmung von **Vitamin-B12- und Homozystein-Spiegeln** bei Diagnosestellung. Erniedrigte Vitamin-B12-Spiegel hängen mit einer rascheren motorischen Verschlechterung (Christine et al., 2018) und einem höheren Demenzrisiko zusammen. Werte < 587 ng/L bei Diagnosestellung gingen in 50 % mit einer Demenz innerhalb von 5 Jahren einher, verglichen mit 11 % bei darüber liegenden Werten (McCarter et al., 2020). Erhöhte Homozystein-Werte bei Diagnosestellung gingen mit einer schlechteren kognitiven Leistung und rascherem kognitivem Abbau einher (Christine et al., 2018). Ein Anstieg der Homozystein-Werte ist auch durch den Beginn einer L-Dopa-Therapie zu beobachten. Wichtig ist hier vor allem die einfach und kostengünstig mögliche Supplementierung mit Vitamin B12, B6 und Folsäure zur Normalisierung der Werte, deren Nutzen zur Krankheitsmodifikation aber noch nicht vollständig geklärt ist (Christine et al., 2018). Zumindest bei vorbestehendem Vitamin-B12-Mangel konnte aber ein Effekt gezeigt werden (Moore et al., 2012).

Zur standardisierten Bewertung des Geruchsvermögens ist das **Sniffin-Sticks-Testset** mit verschiedenen stiftähnlichen Geruchsträgern weit verbreitet. Mit ihm kann ein Score aus drei Teiltests – Schwellentest, Unterscheidungstest, Identifikationstest – ermittelt werden, für den verschiedene Normwerte bestimmt wurden. Allgemein gilt als Grenze zur Hyposmie die zehnte Perzentile der 16- bis 35-Jährigen (Hummel et al., 2007). IPS-Patienten schneiden in diesem Test deutlich schlechter ab als gesunde Kontrollprobanden gleichen Alters, doch auch bei diesen zeigen sich mit zunehmendem Alter deutliche Geruchsminderungen

(Trentin et al., 2022). Über 90 % der IPS-Patienten entwickeln im Verlauf eine Geruchsstörung, häufig schon Jahre vor der Diagnose (Schapira et al., 2017). Bei Anosmie oder alters- und geschlechtskorrigiert eindeutiger Hyposmie konnte in mehreren Studien eine Spezifität von über 80 % in der Unterscheidung von IPS-Patienten und anderen Parkinsonsyndromen gezeigt werden, sodass sie als unterstützendes Kriterium der *MDS*-Diagnosekriterien für das IPS qualifiziert wurden (Postuma et al., 2015). Hyp- beziehungsweise Anosmie stellt außerdem einen Prodromalmarker des IPS nach den *MDS*-Kriterien dar (Berg et al., 2015). Mittels **Oberflächen-Elektromyographie (EMG)** konnte eine gute Unterscheidung zwischen dem typischen Parkinsontremor und essenziellem Tremor gezeigt werden (Breit et al., 2008). Auch zur möglichen Früherkennung eines IPS kommt die EMG in Betracht. Kostengünstig und nicht-invasiv konnte eine Unterscheidungsrate von 80 % von IPS-Patienten und gesunden Kontrollen erreicht werden (Meigal et al., 2013).

Zur Beurteilung einer häufig auftretenden orthostatischen Dysregulation kann eine **Kipptischuntersuchung** (Teodorovich & Swissa, 2016) oder einfacher ein **Schellong-Test** (Fanciulli et al., 2019) durchgeführt werden. Eine ausgeprägte vegetative Komponente kann jedoch auch Zeichen eines atypischen Parkinsonsyndroms sein (insbesondere einer Multisystematrophie).

Die **Video-Polysomnographie (PSG)** ist die Standardmethode zur Erhebung diverser Schlafparameter und -störungen, wie einer *REM*-Schlaf-Verhaltensstörung, die einer IPS-Diagnose zehn bis zwanzig Jahre vorausgehen kann (Dijkstra et al., 2022). Etwa 85 % der Patienten mit idiopathischer *REM*-Schlaf-Verhaltensstörung gehen in eine manifeste Alpha-Synukleinopathie über, am häufigsten in ein IPS (Doppler et al., 2017). Eine in der PSG nachgewiesene *REM*-Schlaf-Verhaltensstörung ist daher der wichtigste Prodromalmarker für ein IPS nach den *MDS*-Kriterien (Berg et al., 2015). Eine neu aufgetretene *REM*-Schlaf-Verhaltensstörung kann zudem Hinweis auf eine raschere motorische beziehungsweise kognitive Verschlechterung sein (Dijkstra et al., 2022).

Genetische Untersuchungen gehören nicht zur Routinediagnostik bei Parkinsonsyndromen. Bei Verdacht auf eine monogene Ursache, z. B. einer Familienanamnese mit einem möglichen autosomal dominanten oder rezessiven

Erbgang oder einem frühen Krankheitsbeginn vor dem 40. Lebensjahr, kann sie jedoch wertvolle Informationen liefern. Monogene Parkinsonsyndrome unterscheiden sich nämlich teils erheblich in ihrer Klinik, aber auch ihrem Verlauf und Therapieansprechen (z. B. auf L-Dopa oder Tiefe Hirnstimulation, THS) vom klassischen IPS. Zunehmend werden auch Therapiestudien auf Basis einer molekulargenetischen Diagnose durchgeführt, sodass ein breiterer Einsatz der immer besser verfügbaren Gendiagnostik hier Vorteile verschaffen kann (Jia et al., 2022). Eine aktuelle Studie legt sogar die routinemäßige Untersuchung auf eine Mutation des Glukozerebrosidase-Gens vor THS nahe, da die Kombination aus dieser Mutation und THS mit einem rascheren kognitiven Abbau vergesellschaftet ist (Pal et al., 2022). Bei jeder Gendiagnostik ist eine ausführliche genetische Beratung und Aufklärung vorzunehmen, auch angesichts möglicher Konsequenzen für (unbeteiligte) Familienmitglieder (in Deutschland geregelt im *Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen*).

Goldstandard zur definitiven Diagnose eines IPS ist der **histopathologische Nachweis** von LK und dem Untergang dopaminergener Neurone in der Substantia nigra pars compacta in Zusammenhang mit der typischen Klinik. Diese Diagnosestellung kann allerdings erst post mortem erfolgen (Doppler et al., 2017).

Das in LK enthaltene Alpha-Synuklein konnte in phosphorylierter Form nun auch in Nervenzellen und -endigungen des enterischen Nervensystems, der Speicheldrüsen und peripheren Hautnerven nachgewiesen werden. Insbesondere **Hautbiopsien** scheinen so geeignet, im Hochrisikokollektiv (beispielsweise bei Vorliegen einer *REM*-Schlaf-Verhaltensstörung) ein prodromales IPS festzustellen (Doppler et al., 2017).

Eine aktuelle Studie stellte sogar ein Verfahren zum spezifischen Nachweis pathologischen neuronalen **Alpha-Synukleins im Serum** von IPS-Patienten vor. Hier ist die Materialgewinnung noch weniger invasiv möglich und der Einsatz als möglicher Biomarker ein vielversprechender weiterer Forschungsansatz (Kluge et al., 2022).

1.5 Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms

Es gibt derzeit keine kausale, kurative Therapie für das IPS. Die Behandlung erfolgt daher symptomatisch, in der Regel durch medikamentöse Eingriffe in den Dopaminhaushalt. In späteren Stadien und bei speziellen Indikationen können interventionelle Therapien wie kontinuierliche Pumpenbehandlung oder tiefe Hirnstimulation (THS) zum Einsatz kommen. Über alle Stadien hinweg kommt der konservativen Therapie und dem körperlichen Training eine besondere Rolle im multimodalen Behandlungskonzept zu.

1.5.1 Medikamentöse Therapie

Die grundsätzlich symptomatische medikamentöse Therapie des IPS bedarf im Verlauf regelmäßiger Anpassungen. Häufig werden mehrere Stoffgruppen kombiniert, um die jeweiligen Einzeldosen und damit verbundenen Nebenwirkungen geringer halten zu können. Die meisten medikamentösen Therapieansätze des IPS zielen darauf ab, den Dopaminmangel im Striatum auszugleichen.

Der Goldstandard, da die effektivste und in der Regel am besten verträgliche medikamentöse Therapie, besteht aus **Levodopa** in Kombination **mit einem peripheren Decarboxylasehemmer** (Carbidopa oder Benserazid). Levodopa wird nach Passieren der Blut-Hirn-Schranke in Dopamin umgewandelt. In der Peripherie verhindern dies die Decarboxylasehemmer und verbessern so einerseits die Wirkung und reduzieren andererseits die Nebenwirkungen. Die bedeutendste Nebenwirkung neben möglicher Übelkeit ist die Entwicklung von Wirkungsfluktuationen, Dyskinesien und *Freezing*, welche insbesondere bei längerem Krankheitsverlauf und initial hohen Levodopa-Dosen auftreten. Typischerweise treten Dyskinesien zu den Zeitpunkten der höchsten Levodopa-konzentration im Gehirn auf (*Peak-dose-Dyskinesie*) und betreffen nach vier bis sechs Jahren Levodopaeinnahme ca. 40 % der Patienten (Ahlskog & Muentert, 2001). Nur bei etwa 11 % der IPS-Patienten mit Dyskinesien sind diese schwer ausgeprägt, doch auch leichte Dyskinesien können zu einem Schamgefühl und ausgeprägten Alltagsbeeinträchtigungen führen (Armstrong & Okun, 2020). Aus

Sorge vor dem Auftreten der Dyskinesien wurde insbesondere bei jüngeren Patienten zu Beginn der Therapie lange auf Levodopa verzichtet. Im direkten Vergleich mit Dopaminrezeptoragonisten (DA) beziehungsweise Inhibitoren der Monoaminoxidase B (MAO-B-Hemmern) als Erstlinientherapie konnten jedoch insgesamt (kleine) Vorteile für den frühen Beginn einer Levodopatherapie hinsichtlich Beweglichkeit und Aktivitäten des täglichen Lebens gezeigt werden (Group et al., 2014). Wichtig ist, dass Levodopa so niedrig wie möglich individuell eindosiert und angepasst wird. Zu Beginn wird es üblicherweise dreimal täglich eingenommen. Im Verlauf sind häufigere und höhere Gaben notwendig, da mit fortschreitender Neurodegeneration sowohl Rezeptoren als auch Speichermöglichkeiten verloren gehen. Dies führt, neben den bereits erwähnten *Peak-Dose-Dyskinesien* bei Levodopakonzentrationen oberhalb des immer enger werdenden therapeutischen Bereichs, in ähnlicher Häufigkeit zum sogenannten *Wearing-off* vor der Einnahme der nächsten Dosis. Es bezeichnet hypokinetische Phasen durch Unterschreiten des therapeutischen Wirkspiegels bis hin zur akinetischen Krise. Diese werden von den Patienten verglichen mit den Dyskinesien der *On*-Phasen oft als deutlich quälender wahrgenommen. Wirkungsfluktuationen des *On-Off*-Musters können jedoch auch zunehmend unabhängig von den Levodopa-Einnahmezeitpunkten auftreten. Eine Möglichkeit, dem zu begegnen, besteht in der kontinuierlichen Gabe von Levodopa-Gel über eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG, siehe 1.5.2).

Ein weiteres Mittel der ersten Wahl und damit eine mögliche Alternative zu Levodopa bei Therapiebeginn stellen die **Dopaminrezeptoragonisten** (DA) dar. Sie bergen ein etwas geringeres Risiko für Dyskinesien, sind aber auch weniger wirksam als Levodopa und führen häufiger zu anderen Nebenwirkungen. In etwa 40 % der Fälle treten Impulskontrollstörungen auf (Spielsucht, Kaufsucht, Essstörungen, Hypersexualität) (Garcia-Ruiz et al., 2014). Soll dann angesichts solcher Nebenwirkungen die Medikation umgestellt werden, kommt es häufig zu DA-Entzugssymptomen (Rabinak & Nirenberg, 2010, Edwards, 2013). Heute werden in der Regel Non-ergot-DA (Piribedil, Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin) eingesetzt, wobei das transdermal applizierte Rotigotin verglichen mit den oralen

DA ein signifikant geringeres Risiko für Impulskontrollstörungen aufweist (Garcia-Ruiz et al., 2014). DA auf Basis von Mutterkornalkaloiden (Bromocriptin, Pergolid, Lisurid, Cabergolin) werden aufgrund des Risikos einer medikamentös induzierten Lungen- oder Herzklappenfibrose nur noch nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung in Sonderfällen eingesetzt. Neben den oralen und transdermalen DA kann Apomorphin auch als subkutane Injektion für schnellen Wirkungseintritt z. B. in *Off*-Phasen oder als kontinuierliche Pumpentherapie im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt werden (siehe 1.5.2).

Als Erstlinientherapie bei leichten Parkinsonsymptomen oder ergänzend zu einer Levodopatherapie, z. B. zur Verminderung von Wirkungsfluktuationen im Krankheitsverlauf, können **Inhibitoren der Monoaminoxidase B** (MAO-B-Hemmer; Selegilin, Rasagilin, Safinamid) eingesetzt werden (Group et al., 2014). Sie hemmen den Abbau von körpereigenem und substituiertem Dopamin und erhöhen so die Bioverfügbarkeit und Wirkdauer.

Das neuere Präparat **Safinamid** wirkt als MAO-B-Hemmer und reduziert gleichzeitig die Glutamatfreisetzung. Es ist insbesondere in der Behandlung von Fluktuationen der Beweglichkeit nützlich (Fox et al., 2018).

Catechyl-O-Methyltransferase-Inhibitoren (COMT-Hemmer; Opicapon Entacapon, Tolcapon) hemmen ebenfalls den Dopamin-Abbau und werden vor allem zur Wirkungsverbesserung von Levodopa bei Fluktuationen eingesetzt.

Ebenfalls wirksam bei Wirkungsfluktuationen unter dopaminergem Therapie ist **Amantadin**. Der N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor-Antagonist reduziert den relativen Glutamat-Überschuss, erhöht gleichzeitig die Freisetzung von Dopamin und hemmt dessen Wiederaufnahme. Hauptindikation ist die Behandlung Levodopa-assoziiierter Dyskinesien, aber auch *Off*-Phasen lassen sich reduzieren (Paik & Keam, 2018). Die Verträglichkeit wird als gut bewertet (Paik & Keam, 2018), Haupteinschränkungen sind eine mögliche Verkürzung der QT-Zeit und ein Wirkungsabfall im Langzeitgebrauch.

Zentral wirksame **Anticholinergika** wie Biperiden oder Trihexyphenidyl wirken vor allem über eine Hemmung des Muskarinrezeptors Typ 1 (M1-Rezeptor) und können so die relative cholinerge Überaktivität in Folge des Dopaminmangels im ZNS abmildern. Insbesondere eine tremordominante Symptomatik kann damit

verbessert werden (Fox et al., 2018). Aufgrund einer möglichen Beeinträchtigung der Kognition sollten nur junge, kognitiv gesunde Patienten damit behandelt werden (Fox et al., 2018).

Besondere Vorsicht ist auch geboten bei der Behandlung psychotischer Zustände bei IPS-Patienten. Diese treten bei etwa 40 % im Krankheitsverlauf auf und können durch die meisten oben genannten Antiparkinsonika ausgelöst beziehungsweise verstärkt werden (Schapira et al., 2017). Dementsprechend besteht der erste Schritt stets in einer Dosisreduktion möglicher auslösender Präparate. Hierunter kommt es allerdings oft zum Wiederauftreten bisher gut kontrollierter Symptome. Doch auch der Einsatz anti-dopaminergere **Antipsychotika** bei weiterem Therapiebedarf kann die Parkinsonsymptomatik verschlechtern. Geeignet als Antipsychotika beim IPS sind daher in erster Linie Pimavanserin, Clozapin und Quetiapin (Armstrong & Okun, 2020).

Die Behandlung weiterer nicht-motorischer IPS-Symptome erfolgt in der Regel analog zu vergleichbaren Symptomen außerhalb des IPS, z. B. mit selektiven Serotonin- beziehungsweise Serotonin-und-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern oder trizyklischen Antidepressiva bei Depressionen oder Sildenafil bei erektiler Dysfunktion. Dabei ist die Datenlage zu Effektivität und Sicherheit beim IPS unterschiedlich und Wechselwirkungen mit klassischen Antiparkinsonika sind zu berücksichtigen (Armstrong & Okun, 2020). Die *MDS* veröffentlicht zu diesem Thema regelmäßig evidenzbasierte medizinische Reviews als Hilfestellung für die klinische Praxis (Seppi et al., 2019).

Insbesondere bei Patienten mit niedrigen Vitamin-B12-Spiegeln oder erhöhten Homozystein-Spiegeln sollte die Gabe von **Vitamin B12, Folsäure und Vitamin B6** erwogen werden, da beides mit einem rascheren Progress (motorisch beziehungsweise kognitiv) vergesellschaftet ist und sich durch diese Supplementierung einfach ausgleichen lässt (Christine et al., 2018) (siehe auch 1.4.4). Inwiefern sich der Ausgleich dieser Spiegel tatsächlich positiv auf den Verlauf auswirkt oder gar eine neuroprotektive Wirkung entfaltet (Christine et al., 2018), ist ebenso Gegenstand aktueller Forschung wie bei **Vitamin D** (Fox et al., 2018).

1.5.2 Interventionelle Therapieoptionen

Zum Erreichen gleichmäßiger Wirkspiegel bei fortgeschrittenen IPS-Patienten mit ausgeprägten Wirkungsfluktuationen und/ oder Dyskinesien können mit dem entsprechenden pflegerischen Aufwand und adäquater medizinischer Betreuung **kontinuierliche Pumpentherapien** eingesetzt werden. Als klinisch nützlich in dieser Situation hat sich die Applikation einer speziellen Levodopa-Gel-Zubereitung über eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) erwiesen (Fox et al., 2018). Verbreitet ist auch die kontinuierliche subkutane Applikation des Dopaminrezeptoragonisten Apomorphin (Fox et al., 2018). Beide Methoden bergen zusätzlich zu den wirkstoffeigenen Nebenwirkungen das Risiko von Komplikationen an den Applikationsstellen, z. B. Lokalreaktionen oder Dislokationen, und sind spezialisierten Zentren vorbehalten.

Tiefe Hirnstimulation (THS) über neurochirurgisch ein- oder beidseitig eingebrachte Elektroden in den Nucleus subthalamicus (NST) oder den Globus pallidus internus (GPi) gilt als effektiv in der Tremorbehandlung und scheint hier der medikamentösen Therapie sogar überlegen (Fox et al., 2018). Auch der Thalamus kommt als mögliches Ziel zur Tremorbehandlung in Frage. Für sorgfältig ausgewählte Patienten mit Wirkungsfluktuationen oder Dyskinesien besteht ebenfalls ein klinischer Nutzen der THS des NST oder GPi (Fox et al., 2018). Für bestmögliche Ergebnisse wird die Eignung möglicher THS-Kandidaten zuvor im interdisziplinären Team diskutiert. Faktoren, die mit schlechteren THS-Ergebnissen verbunden sind, sind ein Patientenalter über 75 Jahren, kognitive Einschränkungen und Levodopa-refraktäre Symptome wie Gleichgewichtsstörungen (Armstrong & Okun, 2020). THS an sich birgt ein Risiko für schnelleren kognitiven Abbau, insbesondere bei Vorliegen einer Mutation im Glukozerebrosidase-Gen (Pal et al., 2022).

Gezielte Läsionen am Thalamus können einen Tremor deutlich verbessern, aufgrund möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen allerdings nur einseitig durchgeführt werden und wirken nicht auf die übrigen Parkinsonsymptome. Zum Einsatz kamen früher die traditionelle neurochirurgische Thalamotomie und radiochirurgische Bestrahlung mittels *Gamma-Knife*. Heute werden diese

Verfahren zunehmend durch die THS und den MRT-gesteuerten fokussierten Ultraschall in spezialisierten Zentren ersetzt (Armstrong & Okun, 2020).

Gegenstand aktueller Forschung sind **Stammzell- und Gentherapien**. Die bisher einzige hochwertige (prospektive, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte) klinische Studie zur Transplantation von fetalen mesenzephalen Stammzellen beim IPS (Olanow et al., 2003) konnte nach zwei Jahren keine signifikante Verbesserung zeigen, allerdings traten unerwartete Komplikationen in Form von *Off-Dyskinesien* in über der Hälfte der Fälle auf. Dementsprechend kam auch der evidenzbasierte medizinische Review der *MDS 2005* zum bis heute gültigen Schluss, diese Form der Therapie sei nicht effektiv und berge ein inakzeptables Risiko, was den Einsatz auf Studienzwecke begrenzt (Goetz et al., 2005, Fox et al., 2018). Heute sind neue Zugangswege erprobt und interventionelle MRT-Kontrollen möglich, die insbesondere bei Gentherapien helfen sollen, adäquate Dosen an der richtigen Stelle zu applizieren (Larson, 2021). In Erprobung befinden sich auch Stammzellen anderer Herkunft, z. B. autologe induzierte pluripotente Stammzellen, die einfacher und ethisch unbedenklich zu gewinnen sind und keine Immunsuppression erfordern (Zayed et al., 2022). Trotz Risiken wie Tumorgenese sehen Forscher hier großes Potenzial für klinische Studien und die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für neurodegenerative Erkrankungen wie das IPS (Larson, 2021, Zayed et al., 2022). Ein vollständiger Ersatz der untergegangenen Zellen ist bisher aber noch nicht absehbar.

1.5.3 Konservative Therapieoptionen

Klinisch anerkannter Standard ist die Anwendung adjuvanter **Physiotherapie** und mit fortschreitender Beeinträchtigung auch **Ergotherapie** und **Logopädie**. Eine Vielzahl von Studien berichtet positive Effekte, die Studienqualität ist jedoch meist deutlich geringer als bei pharmakologischen oder interventionellen Studien. So ist beispielsweise eine Verblindung der Patienten kaum möglich und häufig fehlen „inaktive“ Kontrollgruppen zugunsten mehrerer verschiedener Trainingsgruppen (Fox et al., 2018). In der Gesamtschau bleibt so unklar, welches die beste Physiotherapieform ist, welche Intensität und Häufigkeit, und

welche Rolle das Setting (Heimtraining, Gruppentraining, Wassertraining usw.) spielt. Im Vergleich zum Ausgangsbefund scheint sich aber fast jede Form aktiven Trainings positiv auszuwirken, sodass der evidenzbasierte medizinische Review der *MDS* von 2018 davon ausgeht, dass Physiotherapie wahrscheinlich effektiv ist und sie als klinisch nützlich einstuft (Fox et al., 2018). Zurückhaltender fällt das Urteil aufgrund der Datenlage zu Physiotherapie in Kombination mit verschiedenen Stimuli, insbesondere zur Sturzprophylaxe, sowie zu Ergotherapie und Logopädie aus: Alle drei werden bei unzureichender Evidenz als möglicherweise nützlich eingestuft (Fox et al., 2018).

Eine 2016 veröffentlichte randomisierte klinische Studie in Großbritannien konnte keinen Nutzen von patienten- und zielorientierter Physio- und Ergotherapie niedriger Intensität für Aktivitäten des täglichen Lebens oder Lebensqualität beim frühen IPS nachweisen (Clarke et al., 2016). Im Gegensatz dazu berichteten Schenkman et al. 2018, dass Laufbandtraining mit hoher Intensität (3-4 Tage pro Woche je 30 Minuten bei 80-85 % der maximalen individuellen Herzfrequenz) nach sechs Monaten im Rahmen der *SPARX2*-Studie mit einer deutlich geringeren Verschlechterung der *MDS-UPDRS* Teil III bei neudiagnostizierten IPS-Patienten einherging (Schenkman et al., 2018). Aktuell läuft mit *SPARX3* eine klinische Phase-3-Studie, um den Effekt zu verifizieren und der Frage nachzugehen, ob hier eine mögliche positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs zugrunde liegt (Patterson et al., 2022). In der Zusammenschau liegt der Schluss nahe, dass die Trainingsintensität und -frequenz eine entscheidende Rolle spielen. Passend hierzu berichtete Ahlskog 2018 in einer Übersichtsarbeit, dass aerobes Fitnessstraining den bisher einzigen Ansatz darstellt, den Krankheitsverlauf des IPS zu verlangsamen, und daher allen IPS-Patienten routinemäßig empfohlen werden sollte. Eine geringere Hirnatrophie und erhöhte Serumspiegel des Neutrophins *BDNF* (*Brain-derived neurotrophic factor*) deuten hier in Richtung neuronale Plastizität als mögliche Ursache (Ahlskog, 2018).

Aktivitäten wie **Tanz** oder **Tai-Chi** trainieren standardisierte Bewegungsmuster, erfreuen sich zunehmender Beliebtheit als Teil einer multimodalen IPS-Behandlung und werden mit positiven Ergebnissen in Verbindung gebracht. Bei

derzeit teilweise noch widersprüchlicher Datenlage und unzureichender Evidenz ist hier insgesamt von einem möglichen Nutzen auszugehen (Fox et al., 2018). Aufgrund der hohen Prävalenz neuropsychiatrischer Symptome wie Depression und Angststörungen erscheint es sinnvoll, frühzeitig auch **Psychotherapie** in das Behandlungskonzept des IPS mit einzubeziehen. So zeigen mehrere Studien die Wirksamkeit von kognitiver Verhaltenstherapie bei Depression beim IPS (Weintraub et al., 2022).

Die Einbindung **technologiebasierter Ansätze** (virtuelle Realität, Videospiele, Biofeedback) kann einerseits erfolgen, um unterstützt durch technische Stimuli bestimmte Bewegungsstrategien zu etablieren, insbesondere zur Sturzprophylaxe. Ähnlich wie bei der Kombination von Physiotherapie mit zusätzlichen Stimuli sieht der medizinische Review der *MDS* von 2018 hier bislang eine unzureichende Evidenz und stuft die Anwendung aufgrund praktischer Erwägungen zu Verfügbarkeit und technischen Voraussetzungen als studienbasiert ein (Fox et al., 2018).

Andererseits wird im Technologieeinsatz beim sogenannten **Exergaming** ein hoher motivationaler Vorteil gesehen, da die körperliche Aktivität (englisch *exercise*) mit den belohnenden Aspekten eines Computerspiels (englisch *gaming*) verknüpft wird. Außerdem kann, gegebenenfalls nach einer angeleiteten Anfangsphase, das Training von den Patienten selbstständig zuhause durchgeführt werden. Die Übungsanleitung und -kontrolle übernimmt das Spiel. Letzteres in der Regel über die gleichen Sensoren, die auch durch Körperbewegungen zur Steuerung der Spielfigur auf dem Bildschirm benutzt werden. Dabei kommen neben kommerziell vertriebenen Systemen wie der *Nintendo®-Wii-Konsole* mit *Balance Board* oder dem *Microsoft®-Kinect®*-System immer wieder auch neu konstruierte Prototypen zum Einsatz. Ähnlich verhält es sich mit den jeweiligen Spielen, die kommerziell für die jeweilige Plattform erhältlich oder von der Studiengruppe selbst entwickelt worden sein können. Erprobt werden außerdem telemedizinische Ansätze, die den aktuellen Trainingsfortschritt direkt an den behandelnden Arzt oder Physiotherapeuten übermitteln. Gerade im Bereich der Parkinsonbehandlung gibt es dazu immer wieder neue Studien mit zunehmend besserer Qualität, die mindestens eine

Gleichwertigkeit von *Exergaming* gegenüber konventionellem körperlichem Training zeigen, wobei insbesondere die Effektivität des Heimtrainings noch weiterer Untersuchung bedarf (Garcia-Agundez et al., 2019, Zhang et al., 2022).

1.6 Ziel und Fragestellung der Doktorarbeit

Exergaming wird zunehmend als motivierende und einfach anzuwendende Trainingsmöglichkeit für IPS-Patienten auch in der häuslichen Umgebung wahrgenommen. Machbarkeit und Sicherheit wurden insbesondere in klinischer Umgebung hinlänglich untersucht, aktuelle Reviews und Metaanalysen zeigen mindestens eine Gleichwertigkeit zu traditionellem körperlichem Training (Garcia-Agundez et al., 2019, Zhang et al., 2022). Nach Kenntnis des Autors gibt es bisher keine Studien, die untersuchen, ob *Exergaming* (abhängig von der konkret gewählten Trainingsmethode) gezielt parkinsonspezifische motorische Defizite wie Bradykinese, Hypokinese und Schwierigkeiten beim *Dual Tasking* (*DT*) adressieren kann und IPS-Patienten dadurch in besonderem Maß von dieser Intervention profitieren, verglichen zum Beispiel mit gesunden Älteren. Während vorangegangene *Exergaming*-Studien beim IPS vorwiegend Balance- und zum Teil auch Gang-Aspekte untersuchten, gibt es bisher kaum Untersuchungen zu Effekten von *Exergaming* auf *DT* (Zhang et al., 2022).

Gleichzeitig handelt es sich bei *Exergaming* um eine andauernde kognitiv-motorische *DT*-Aufgabe, da die Anforderungen des Spiels einerseits erkannt und andererseits möglichst gleichzeitig durch entsprechende Steuerbewegungen des Körpers beantwortet werden müssen. Einige Spiele fordern auch motorisch-motorisches *DT* durch Ausführung verschiedener Bewegungen gleichzeitig, beispielsweise mit einem Arm und dem gegenüberliegenden Bein zugleich.

Wie bereits in 1.3.3 beschrieben, ist der Gang eine der Situationen, in denen es im Alltag am häufigsten zu *DT*-Anforderungen kommt. Beeinträchtigungen in dieser wichtigen Alltagsfunktion führen bei IPS-Patienten nicht selten zu Stürzen. Die vorliegende Arbeit betrachtet dieses Problemfeld aus dem Blickwinkel der technischen Möglichkeiten von quantitativer Bewegungsmessung und *Exergaming* und deren (besonderer) Eignung für IPS-Patienten. Der

Heimtrainingsaspekt ist dabei von besonderem Interesse, da er eine intensive, breite und gleichzeitig individuelle Anwendung verspricht.

Als aktueller Goldstandard zur Verlaufsbeurteilung des IPS wird außerdem die *MDS-UPDRS* betrachtet.

Konkret wurden in dieser Arbeit folgende Fragestellungen bearbeitet:

- 1) Lassen sich Unterschiede im Gang von IPS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden durch quantitative Bewegungsmessung mittels *Mobility-Lab*®-System objektivieren?
- 2) Zeigen sich in den bei IPS-Patienten betroffenen Gang-Parametern nach gezieltem *Exergaming*-Heimtraining Verbesserungen, insbesondere in *DT*-Situationen?
- 3) Falls ja, gibt es Unterschiede in der Verbesserung zwischen IPS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden?
- 4) Zeigen sich nach gezieltem *Exergaming*-Heimtraining allgemeine Verbesserungen von Alltagsbeeinträchtigungen, motorischen Symptomen und/ oder nicht-motorischen Symptomen, die sich in der *MDS-UPDRS* beziehungsweise ihren Teilskalen abbilden?

2 Material und Methoden

2.1 Studie

Die Daten der vorliegenden Doktorarbeit wurden im Rahmen der *Training-PD*-Studie (*Training in Parkinson's Disease* beziehungsweise *TPD*-Studie) erhoben, einer randomisierten Parallelgruppenstudie mit dem Ziel, Effekte von *Exergaming* auf Symptome und adaptive Gehirnplastizität bei IPS-Patienten nachzuweisen. In einem multimodalen Ansatz wurden anamnestische, klinische, quantitativ motorische, kognitive, funktionell magnetresonanztomographische und laborchemische Untersuchungen jeweils vor und nach einem sechswöchigen Trainingsintervall durchgeführt.

Die *TPD*-Studie wurde von Juni 2015 bis Januar 2018 an der Neurologischen Universitätsklinik, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen, Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Tübingen durchgeführt. Sie wurde von der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Tübingen genehmigt (Ethiknummer 112/2015BO2).

Telefonisch wurden mit den Probanden (siehe 2.2) drei Termine vereinbart (siehe auch Abbildung 1):

1. Eine kurze Voruntersuchung (VU) durch einen Studienarzt mit Studienaufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung, Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien inklusive neurologischer Untersuchung, Trainingsgruppenzuteilung, Erklärung des Langzeitbewegungssensors und Aushändigen desselben sowie der Fragebögen zum Status vor dem Training. Aus logistischen Gründen erfolgte die Voruntersuchung in Einzelfällen auch telefonisch und postalisch, beziehungsweise die aktuelle neurologische Untersuchung im Rahmen der Erstuntersuchung.
2. Erstuntersuchung (V1) mit Anamnese, kognitiver Testung, neurologischer Untersuchung, Blutentnahme, quantitativer Bewegungsmessung, funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), Rückgabe der Fragebögen und gegebenenfalls Einweisung und Aushändigen der Trainingsgeräte.

3. Folgeuntersuchung (V2) nach dem sechswöchigen Trainingsintervall mit erneuter Anamnese, kognitiver Testung, neurologischer Untersuchung, Blutentnahme, quantitativer Bewegungsmessung, fMRT, Aushändigen des Langzeitbewegungssensors und der Fragebögen zum Status nach dem Training inklusive frankiertem Rückumschlag sowie gegebenenfalls Rückgabe der Trainingsgeräte.

Aus den in der *TPD*-Studie erhobenen Daten entstanden bisher insgesamt drei Publikationen zu spezifischen Subanalysen, an welchen der Doktorand beteiligt war (Schaeffer et al., 2019, Schaeffer et al., 2021, Schaeffer et al., 2022).

Ein Studiendesign mit vier verschiedenen Trainingsgruppen (siehe 2.2.3) sollte in mehreren Subanalysen (a) die Überprüfung einer postulierten krankheitsspezifischen Symptomverbesserung durch *Exergaming* bei IPS-Patienten im Vergleich zum selben Training bei gesunden Kontrollprobanden und (b) den Vergleich des *Exergamings* mit anderen Trainingsmethoden bei IPS-Patienten ermöglichen.

Entsprechend der Fragestellung bezieht sich diese Arbeit ausschließlich auf (a), speziell unter dem Gesichtspunkt der quantitativ motorischen Bewegungsmessung, und damit nur auf die zwei dieser vier Trainingsgruppen, die *Exergaming*-Training erhielten (siehe auch Abbildung 2: Gruppenzuteilung). Die Datenerhebung bei den Visiten erfolgte nach einem standardisierten Protokoll. Die Untersuchungsreihenfolge (Anamnese, kognitive Testung, neurologische Untersuchung, Blutentnahme, quantitative Bewegungsmessung, fMRT) und -zeitpunkte wurden dabei nach Verfügbarkeit von Terminen und Messgeräten individuell angepasst, um allen Probanden insbesondere auch bei teils weiterer Anreise eine zeitnahe Teilnahme zu ermöglichen. Dementsprechend erfolgten die Erhebungen nicht standardisiert nach der Medikamenteneinnahme (*On/ Off*), auch für das Training gab es keine solche Vorgabe. Der aktuelle Medikamentenstatus mit einer Zuordnung zu *On/ Off* zum Untersuchungszeitpunkt wurde jeweils im Rahmen der neurologischen Untersuchung erhoben. Ein wesentlicher Einfluss von Wirkungsfluktuationen wurde im mild bis moderat betroffenen Studienkollektiv nicht erwartet.

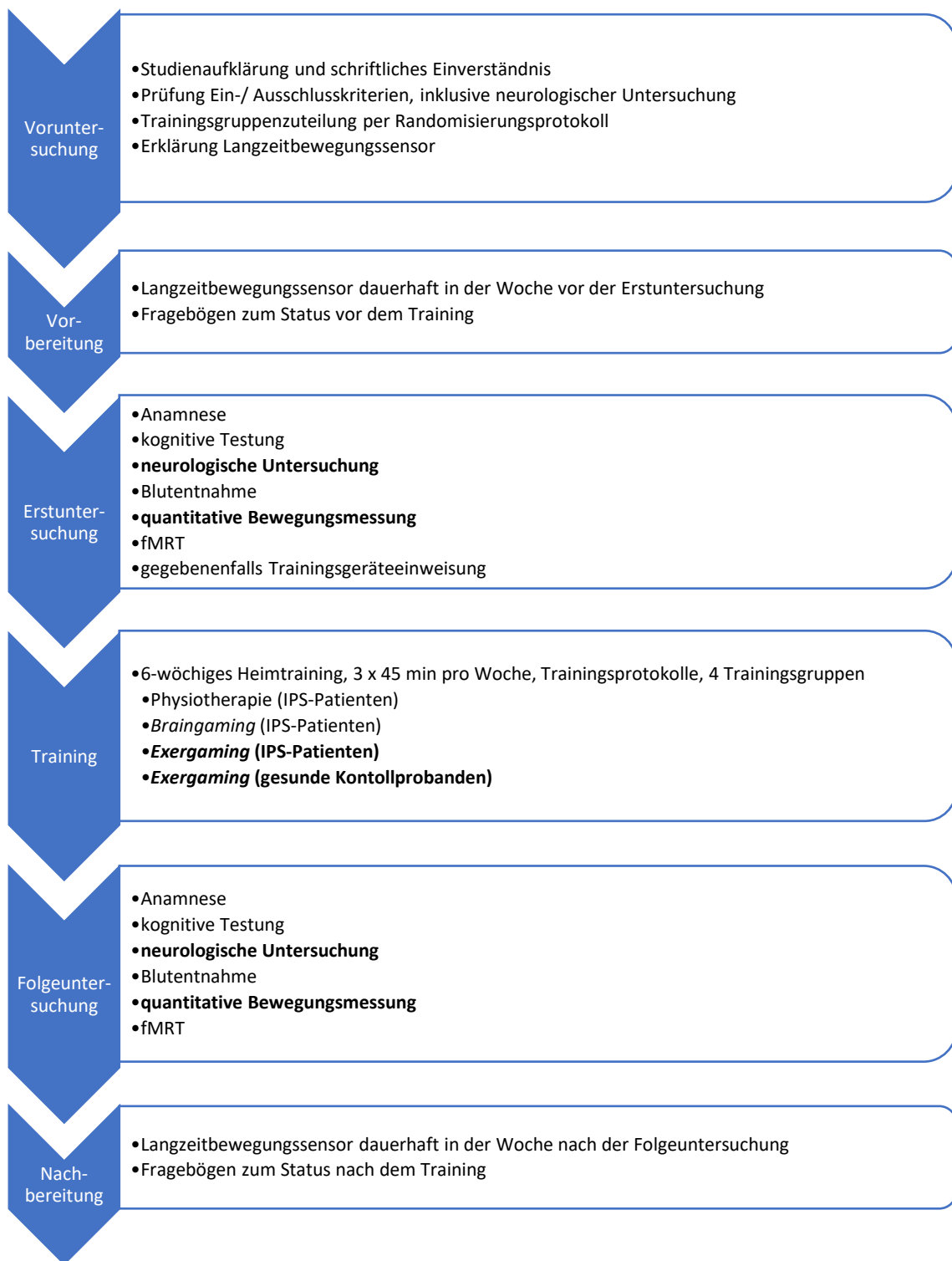


Abbildung 1: Ablauf TPD-Studie

Fett gedruckt sind die Erhebungen/ Trainingsgruppen, deren Ergebnisse in die hier vorgestellte Datenanalyse gingen. fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie; min: Minuten; IPS: Idiopathisches Parkinsonsyndrom.

2.2 Probanden

2.2.1 Rekrutierung

Gemäß den in 2.2.2 aufgelisteten Ein- und Ausschlusskriterien wurden zwischen April 2015 und November 2017 geeignete Patienten der Parkinsonambulanz der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen ausgewählt und ihnen telefonisch eine Teilnahme an der *TPD*-Studie angeboten. Einzelne studieninteressierte Parkinsonpatienten meldeten sich auch initiativ.

Nach erneuter persönlicher Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, ausführlicher Aufklärung und schriftlichem, informiertem Einverständnis nach der Deklaration von Helsinki konnten so insgesamt 64 geeignete IPS-Patienten in die Studie aufgenommen werden.

Durch öffentliche Aushänge und Flyer wurden außerdem 19 gesunde Kontrollprobanden akquiriert.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden für einen Studieneinschluss gefordert:

1. Einwilligungsfähigkeit und schriftliches Einverständnis
2. Diagnose eines IPS nach den *UKBBS*-Kriterien (Hughes et al., 1992)
3. Stadium nach Hoehn und Yahr von $\leq 2,5$ (Hoehn & Yahr, 1967)

Folgende Ausschlusskriterien ließen eine Studienteilnahme nicht zu:

1. Aktuelle Depression (*Becks Depression Index (BDI)* > 18 Punkte (Beck, 1961))
2. Zeichen einer Demenz (*Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* < 21 Punkte (Nasreddine et al., 2005, Gill et al., 2008, Dalrymple-Alford et al., 2010))
3. Einschränkungen außerhalb des IPS, z. B. in der Beweglichkeit, die die Durchführung eines körperlichen Trainings beeinflussen (z. B. orthopädische, neurologische oder kardiologische Vorerkrankungen)
4. Zeichen eines erhöhten Sturzrisikos in der neurologischen Untersuchung

5. Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (Metallteile im Körper, Herzschrittmacher, Tiefenhirnstimulator, Tinnitus, Platzangst)
6. Geplante Änderungen in Parkinsonmedikation und/ oder Training

2.2.3 Gruppenzuteilung

Nach erfolgreichem Studieneinschluss wurden die IPS-Patienten mittels einem nach Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer stratifizierten Randomisierungsprotokoll einer von drei Trainingsgruppen zugeteilt: (I) Physiotherapie, (II) *Braingames*, (III) *Exergames*. Bei dem verwendeten Randomisierungsprotokoll handelte es sich um ein automatisiertes, Java-basiertes Computerprogramm ohne Möglichkeit eines Einflusses durch den Untersucher oder Probanden. Die gesunden Kontrollprobanden (K) wurden in Gruppe (IV) K *Exergames* eingeteilt und nach Alter und Geschlecht auf Gruppe (III) *Exergames* abgestimmt.

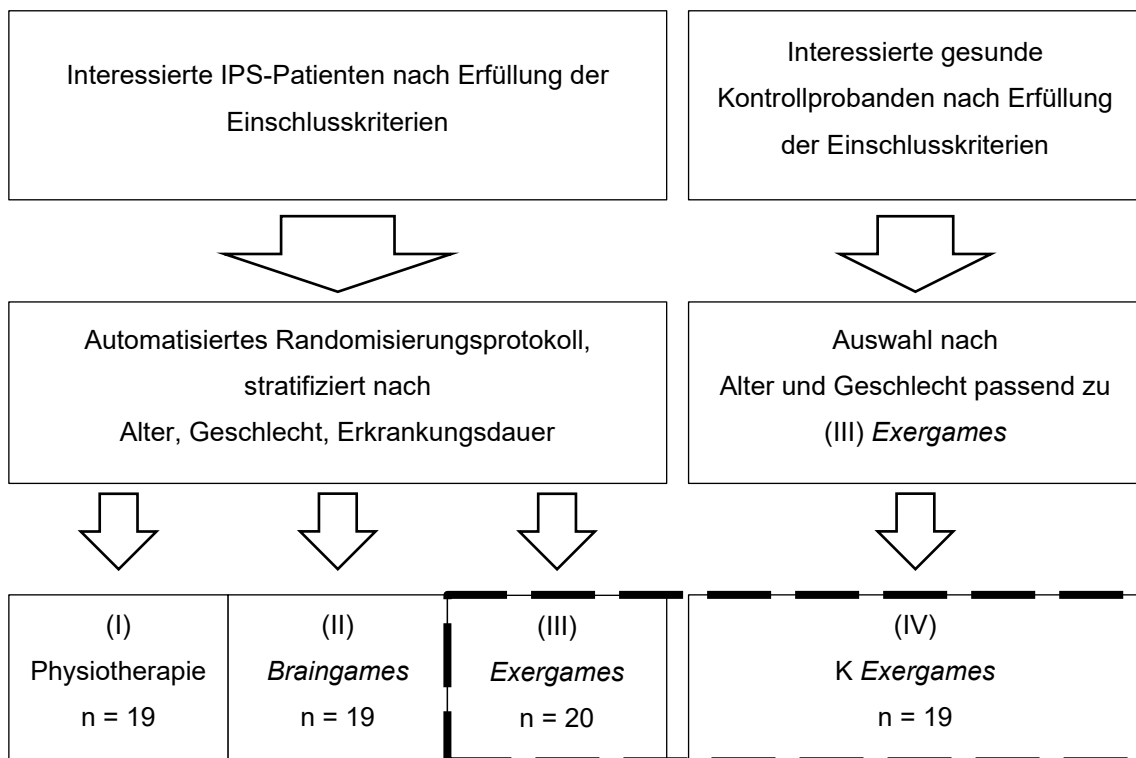


Abbildung 2: Gruppenzuteilung

Gestrichelte Linie: in dieser Arbeit betrachtetes Kollektiv. n: Anzahl; K: gesunde Kontrollprobanden.

Grundlage dieser Arbeit sind entsprechend der Fragestellung die Daten von insgesamt 39 Probanden der beiden *Exergaming*-Gruppen (III) *Exergames* und (IV) K *Exergames*, in die 20 IPS-Patienten beziehungsweise 19 gesunde Kontrollprobanden aufgenommen wurden.

2.3 *Exergaming*-Training

Die Probanden absolvierten ein sechswöchiges Heimtraining mit drei Trainingseinheiten von je 45 Minuten pro Woche – insgesamt 18 Trainingseinheiten beziehungsweise 13,5 Stunden. Sie erhielten ein Trainingsprotokoll, in dem sie die genauen Trainingszeiten, die Trainingsinhalte und die jeweilige Dauer sowie gegebenenfalls Besonderheiten notierten.

Jedem Probanden der Gruppen (III) *Exergames* und (IV) K *Exergames* wurde für den Trainingszeitraum ein kommerziell erhältliches *Microsoft®-Kinect®*-System (*Microsoft® Corporation*, Redmond, Washington, United States of America (USA)) mit einem geeigneten Spielepaket zur Verfügung gestellt.

Aus der Literatur ergaben sich zwei Hauptkriterien für die Auswahl geeigneter Spiele für IPS-Patienten:

1. Inhalt: Förderung von großen, zügigen Bewegungen und *Dual Tasking*, um die krankheitsspezifischen Defizite in *Dual Tasking* sowie Hypo- und Bradykinese zu adressieren.
2. Design: Einfaches, klares Design, um visuelle Überforderung zu vermeiden. (Assad et al., 2011, dos Santos Mendes et al., 2012, Galna et al., 2014)

Die Auswahl fiel daher auf das Spielepaket „*Your shape: Fitness evolved 2012*“ von *Ubisoft® Montreal* (Montreal, Québec, Kanada, 2011).

Drei Spiele daraus wurden in das Trainingsprotokoll aufgenommen und sollten pro Trainingseinheit je 15 Minuten gespielt werden:

- (I) „*Virtual smash*“ – Zerschlagen an unterschiedlichen Positionen erscheinender virtueller Würfel mit großen, schnellen Armschwüngen

beziehungsweise den Knien. Umso bessere Bewertung, je schneller die geforderte Bewegung ausgeführt wurde.

- (II) „*Light race*“ – Betreten virtuell aufleuchtender Felder mit großen, schnellen Schritten. Umso bessere Bewertung, je schneller die geforderte Bewegung ausgeführt wurde.
- (III) „*Kardioboxen*“ – Imitieren komplexer, rhythmischer Bewegungsabläufe eines virtuellen Trainers mit Armen und Beinen. Umso bessere Bewertung, je genauer die Bewegungen imitiert wurden.

Trainingsintensität und Schwierigkeitsgrad passten sich automatisch der individuellen Probandenleistung an.

Bei der Erstuntersuchung erfolgte jeweils eine ausführliche Einzeleinweisung in Hardware und Programmnavigation sowie korrekte Spielausführung. Es bestand während des Trainings jederzeit die Möglichkeit telefonischer Rückfragen bei Problemen.

2.4 Quantitative Bewegungsmessung

2.4.1 *Mobility-Lab*®-System

Zur differenzierten, standardisierten, quantitativen Bewegungsmessung hinsichtlich Gang, Gleichgewicht und Beweglichkeit wurde das *Mobility-Lab*®-System mit acht Körpersensoren (*APDM Wearable Technologies Incorporated*, Portland, Oregon, USA) eingesetzt. Die Sensoren beinhalten je ein Drei-Achsen-Akzelerometer, ein Gyroskop und ein Magnetometer und wurden für die Dauer der Messung mit elastischen Schlaufen prästernal, lumbo-sakral sowie distal an Unterarmen und Unterschenkeln und auf den Fußrücken befestigt.

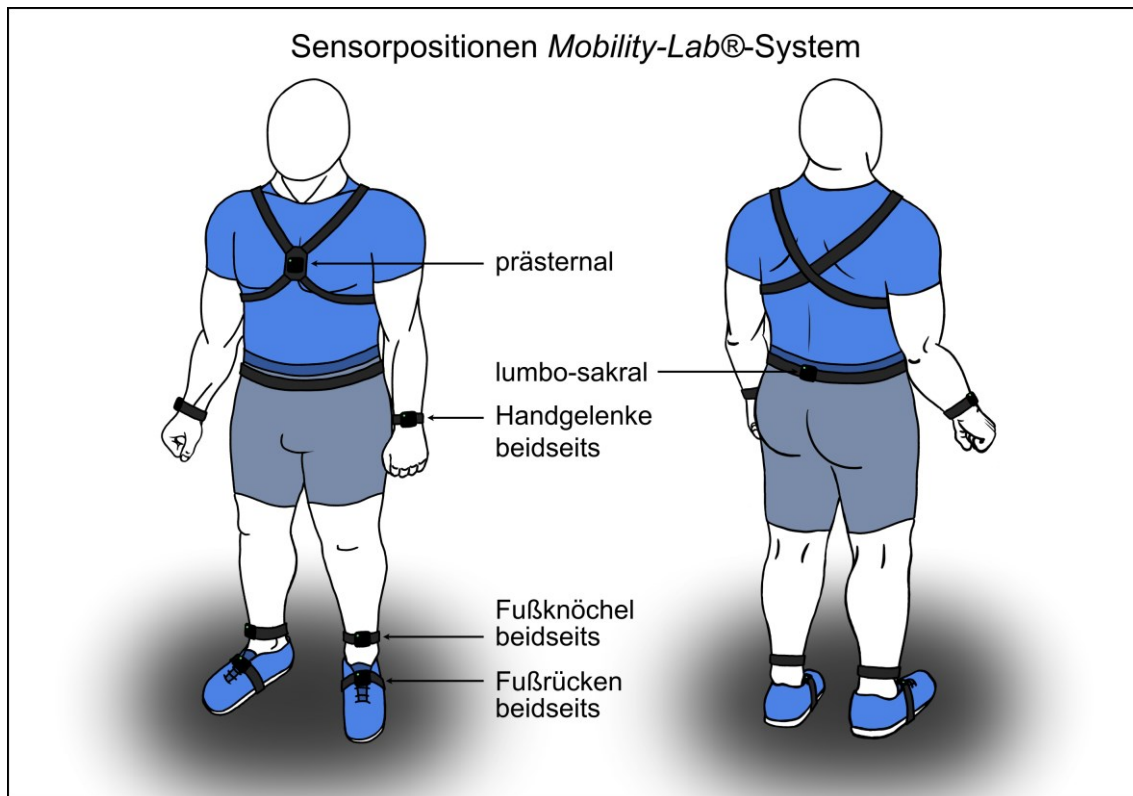


Abbildung 3: Sensorpositionen *Mobility-Lab*®-System

Anschließend führten die Probanden eine Reihe verschiedener Bewegungsaufgaben in einer festen Reihenfolge durch. Die meisten Tests wurden mehrfach mit unterschiedlichen Testbedingungen durchgeführt, z. B. Seitenwechsel oder schnelles versus bequemes Tempo. Folgende zwei der insgesamt sechs verschiedenen Tests (siehe auch 2.4.4) sind Gegenstand dieser Arbeit und wurden bereits von anderen Autoren für *Mobility Lab*® bei älteren Menschen und Parkinsonpatienten validiert (Mancini et al., 2011, Dewey et al., 2014, Mancini & Horak, 2016):

2.4.2 Instrumented Timed „Up and go“ (iTUG)

Der iTUG ist eine Anpassung des klinisch verbreiteten *Timed „Up and go“* Testes (Podsiadlo & Richardson, 1991), mit der Gang, Drehung und Haltungswechsel objektiv quantifiziert werden können. Zu diesem Zweck wurde die Gehstrecke von drei auf sieben Meter verlängert (Salarian et al., 2010): Die Probanden sitzen angelehnt auf einem Stuhl ohne Armlehnen und werden aufgefordert, möglichst

freihändig aufzustehen, sieben Meter bis zu einer Markierung geradeaus zu gehen, dort um 180 Grad zu wenden, zurückzugehen und sich wieder zu setzen. Gefordert wurde in diesem Fall ein individuell bequemes Tempo. Es wurden zwei Durchgänge aufgezeichnet: Im ersten Durchgang sollte der erste Schritt mit dem linken Fuß gemacht und an der Markierung eine Linksdrehung vollzogen werden, im zweiten Durchgang analog mit dem rechten Fuß begonnen und rechtsherum gedreht werden.

2.4.3 Instrumented Long Walk (iWalk)

Der *iWalk* ermöglicht durch die längere Gehstrecke die Analyse zusätzlicher Gang-Parameter, wie Variabilität, Koordination, Asymmetrie und *Dual Tasking*: Die stehenden Probanden wurden aufgefordert, in einem drei Meter breiten Korridor 20 Meter bis zu einer Markierung geradeaus zu gehen, dort um 180 Grad zu wenden, zum Ausgangspunkt zurückzugehen, wieder zu wenden und von vorne zu beginnen, insgesamt eine Minute lang.

Dual Tasking (DT) wurde dabei in motorisch-motorisches (Kreuzen) und motorisch-kognitives (Rechnen) DT differenziert, sodass jeder Proband vier unterschiedliche Versionen des *iWalk* in folgender Reihenfolge absolvierte:

- (I) *Schnelles Gehtempo* – die Probanden wurden aufgefordert, eine Minute lang möglichst schnell zu gehen.
- (II) *Normales Tempo* – die Probanden wurden aufgefordert, den Test in ihrem individuell bequemen, normalen Tempo zu absolvieren.
- (III) *DT Kreuzen* – die Probanden wurden aufgefordert, eine Minute lang möglichst schnell zu gehen und dabei möglichst viele Kästchen auf einem Klemmbrett anzukreuzen, welches sie in der nicht-dominanten Hand hielten. Es wurde betont, dass schnelles Kreuzen und schnelles Gehen gleich wichtig seien.
- (IV) *DT Rechnen* – die Probanden wurden aufgefordert, eine Minute lang möglichst schnell zu gehen und dabei möglichst schnell von einer standardisierten Ausgangszahl sieben abzuziehen, das Ergebnis laut auszusprechen, davon wieder sieben abzuziehen und so weiter. Es wurde betont, dass schnelles Rechnen und schnelles Gehen gleich

wichtig seien. Die Ausgangszahlen bei V1 und V2 waren verschieden, aber vergleichbar und wurden zu Beginn zufällig zugeteilt.

Analysiert wurde für diese Arbeit die jeweilige Leistung auf den ersten 20 Metern.

2.4.4 Untersuchungsablauf

Nach dem Anlegen der Sensoren wurden zunächst die späteren *DT*-Aufgaben Kreuzen und Rechnen jeweils als *Single Task (ST)* im Stehen erfasst. Außerdem wurden Stürze innerhalb der letzten zwei Jahre, gegebenenfalls mit entsprechenden Details, eine generelle Gangunsicherheit und bestimmte Erkrankungen, die mit einer Bewegungseinschränkung einhergehen können (Karpaltunnelsyndrom oder Arthrose in Hüften, Schultern, Knien oder Fingern), abgefragt und ein Screeningfragebogen zu Gebrechlichkeit (Morley et al., 2012) ausgefüllt.

Als erster Test der eigentlichen Messung folgte der *iTUG* (siehe 2.4.2), anschließend ein ähnlicher Test ohne Stuhl (*Instrumented Stand and Walk, iSAW*), bei dem die Probanden zu Beginn 30 Sekunden hüftbreit stillstehen und am Ende ohne Drehung stehen bleiben. Es folgten ein Gleichgewichtstest (*Instrumented Sway, iSway*), bei dem die Probanden je 30 Sekunden mit offenen beziehungsweise geschlossenen Augen im Semitandem-Stand auf einer Schaumstoffmatte möglichst stillstehen sollten, und die vier verschiedenen *iWalk*-Versionen (siehe 2.4.3). Anschließend folgten ein fünfmaliger Aufstehtest (*Five Chair Rise Test*), eine *iTUG*-Abwandlung mit drei Metern Gehstrecke, ein Test zur funktionellen Reichweite des rechten Armes und eine Wiederholung des fünfmaligen Aufstehtests in bequemerem Tempo.

Am Ende der Messung erfolgten noch eine Greifkraftmessung auf beiden Seiten und die Messung der Höhe des lumbalen Bewegungssensors sowie des rechten Trochanter major.

2.4.5 Analyisierte Parameter

Von den zahlreichen Parametern, die *Mobility Lab*® bei diesen Tests erhebt, wurden für diese Arbeit hypothesengetrieben folgende zehn ausgewählt und in

die Auswertung einbezogen, die zum Teil bereits von anderen Autoren als Indikatoren parkinsonspezifischer Defizite identifiziert wurden (Dewey et al., 2014, Mancini & Horak, 2016).

***iTUG* Gesamtdauer (s)** – Gesamtdauer des *iTUG*-Versuches in Sekunden, gemessen vom jeweils detektierten Anfang des Übergangs Sitzen-Stehen zum Ende des Übergangs Drehung-Sitzen. Mittelwert beider *iTUG*-Durchgänge.

***iTUG* Sitzen-Stehen: Dauer (s)** – Dauer des Übergangs Sitzen-Stehen in Sekunden. Mittelwert beider *iTUG*-Durchgänge.

***iTUG* Sitzen-Stehen: Spitzengeschwindigkeit (°/s)** – Spitzen-Winkelgeschwindigkeit des Rumpfes beim Übergang Sitzen-Stehen in der Sagittalebene in Grad pro Sekunde. Mittelwert beider *iTUG*-Durchgänge.

***iTUG* Drehen-Sitzen: Dauer (s)** – Dauer des Übergangs Drehen-Sitzen in Sekunden. Mittelwert beider *iTUG*-Durchgänge.

***iTUG* Drehen-Sitzen: Spitzengeschwindigkeit (°/s)** – Spitzen-Winkelgeschwindigkeit des Rumpfes beim Übergang Drehen-Sitzen in der Horizontalebene in Grad pro Sekunde. Mittelwert beider *iTUG*-Durchgänge.

Die *iTUG*-Gesamtdauer ermöglicht den Vergleich mit anderen Studien, die den konventionellen *TUG* verwendeten, angesichts der unterschiedlichen Gehstrecke allerdings nicht direkt, sondern in der Verlaufsbeurteilung. Darüber hinaus lag der Fokus im *iTUG* auf dem Transfer, während im *iWalk* verschiedene häufig genutzte Gang-Parameter erhoben wurden.

***iWalk* Gang: Schrittlänge (%Körpergröße)** – Schrittlänge (Abstand von der Ferse eines Fußes bis zum nächsten Aufsetzen der Ferse desselben Fußes) in Prozent der Körpergröße. Mittelwert aller Schritte eines *iWalk*-Durchgangs.

***iWalk* Gang: Gehtempo (%Körpergröße/s)** – Gehtempo in Prozent der Körpergröße pro Sekunde. Mittelwert aller Schritte eines *iWalk*-Durchgangs.

***iWalk* Gang: Schrittfrequenz (Schritte/min)** – Schrittfrequenz in Schritten pro Minute. Mittelwert aller Schritte eines *iWalk*-Durchgangs.

***iWalk* Gang: Spitzengeschwindigkeit Armschwung (°/s)** – Spitzen-Winkelgeschwindigkeit des Armschwunges in Grad pro Sekunde. Mittelwert beider Seiten für alle Gangzyklen eines *iWalk*-Durchgangs.

***iWalk* Gang: Bewegungsumfang Arm (°)** – Ausmaß des Armschwunges in Grad. Mittelwert beider Seiten für alle Gangzyklen eines *iWalk*-Durchgangs.

Unter Einbeziehung der vier verschiedenen *iWalk*-Versionen ergaben sich damit insgesamt 23 Parameter, die untersucht wurden (siehe 3.2.1, Tabelle 2) – die Untersuchung des Armschwunges mittels der letzten beiden Parameter ist bei *iWalk*-Version III (*DT* Kreuzen) nicht möglich, da hier die Hände durch das motorisch-motorische *Dual Tasking* gebunden sind.

2.5 Neurologische Untersuchung und klinische Skalen

Bei jeder Visite erfolgte eine neurologische Untersuchung durch einen Studienarzt, um einerseits zum Untersuchungszeitpunkt das Vorliegen der Einschlusskriterien zu bestätigen (IPS-Diagnose nach den *UKBBS*-Kriterien (Hughes et al., 1992) und Stadium nach Hoehn und Yahr von $\leq 2,5$ (Hoehn & Yahr, 1967), beziehungsweise Ausschluss klinischer Hinweise auf ein IPS bei den gesunden Kontrollprobanden) und andererseits bei den Parkinsonpatienten einen aktuellen Erkrankungsstatus anhand verschiedener klinischer Skalen zu erheben.

Als aktueller Goldstandard zur Verlaufsbeurteilung insbesondere der motorischen Aspekte des IPS kam die von der *Movement Disorder Society* gesponsorte Überarbeitung der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)* (Fahn S. et al., 1987, Goetz et al., 2008, Martinez-Martin et al., 2013) zum Einsatz. Dabei wurde auch der aktuelle Medikamentenstatus mit einer Zuordnung zu *On/ Off* zum Untersuchungszeitpunkt erhoben (Teil 3a-c). Wiedergegeben und longitudinal verglichen werden die Gesamtpunktzahlen der einzelnen Teile (Teil I: Erfahrungen des täglichen Lebens – nicht motorische Aspekte, Teil II: Motorische Aspekte bei Erfahrungen des täglichen Lebens, Teil III: Motorische Untersuchung, Teil IV: Motorische Komplikationen) sowie der

gesamten *MDS-UPDRS*. Eine höhere Punktzahl entspricht dabei einer stärkeren Symptomausprägung.

2.6 Datenauswertung und Statistik

Die Aufbereitung der *Mobility-Lab*®-Rohdaten erfolgte mit *MATLAB*® Version R2016b (*The MathWorks*® *Incorporated*, Natick, Massachusetts, USA). Für die statistische Auswertung wurde *SPSS*® 26.0 beziehungsweise 27.0 (*SPSS*® *Incorporated*, *IBM*®, Armonk, New York, USA) genutzt.

Zunächst wurden alle Parameter mittels Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung überprüft, jeweils für die Gesamtkohorte und nach Gruppen getrennt. Die Darstellung erfolgt als Mittelwert (Standardabweichung) für normalverteilte und als Median (Minimum-Maximum) für nicht-normalverteilte Daten.

Für den Gruppenvergleich im Querschnitt zu den Zeitpunkten V1 beziehungsweise V2 kamen bei normalverteilten Parametern der T-Test für unabhängige Stichproben und bei nicht-normalverteilten Parametern der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Für den gruppeninternen Längsschnittvergleich kamen bei normalverteilten Parametern der T-Test für verbundene Stichproben und bei nicht-normalverteilten Parametern der Wilcoxon-Test zum Einsatz. Die Korrektur für multiples Testen erfolgte jeweils nach Bonferroni. Aufgrund des Pilotstudiencharakters werden die Ergebnisse vor und nach der Bonferroni-Korrektur parallel berichtet.

Parameter, in denen sich die Gruppen (III) *Exergames* und (IV) *K Exergames* zum Zeitpunkt V1 signifikant ($p < 0,05$) unterschieden, wurden als krankheitsspezifisch angenommen und im Längsschnitt weiterverfolgt. Da das Hauptaugenmerk der Studie auf dem Trainingserfolg im Längsschnitt lag, wurde hierbei auf die Adjustierung des α -Niveaus verzichtet.

Zur Überprüfung des Trainingserfolges wurde eine zweifache Varianzanalyse mit wiederholten Messungen durchgeführt (Zeitpunkt x Gruppe). Nicht-normalverteilte Daten wurden zuvor dekadisch logarithmiert.

Ein p-Level von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

3 Ergebnisse

Teile der hier dargestellten Daten wurden in der Publikation „*Effects of Exergaming on Attentional Deficits and Dual-Tasking in Parkinson's Disease*“ (Schaeffer et al., 2019) veröffentlicht, nach der im Folgenden dargestellten detaillierten Analyse im Rahmen dieser Doktorarbeit konnten jedoch Unterschiede zur Originalpublikation herausgearbeitet werden (Erratum hierfür eingereicht).

3.1 Darstellung der Kohorte

Von den 20 IPS-Patienten der *Exergames*-Gruppe und den 19 gesunden Kontrollprobanden der *K-Exergames*-Gruppe wurden wegen unvollständigen Trainings oder größerer Abweichungen vom Trainingsprotokoll zwei IPS-Patienten und zwei gesunde Kontrollen von der Auswertung ausgeschlossen.

Nur geringe Abweichungen vom Trainingsprotokoll, wie beispielsweise das Auslassen einer einzelnen Trainingseinheit, wurden zugelassen. Außerdem musste ein IPS-Patient wegen vollständig fehlender *Mobility-Lab*®-Daten (technischer Defekt) ausgeschlossen werden. Somit verblieben 17 IPS-Patienten in der *Exergames*-Gruppe und 17 gesunde Kontrollprobanden der *K-Exergames*-Gruppe zur weiteren Auswertung.

Technische Probleme führten im *iWalk* außerdem zum teilweisen Ausfall weiterer Messwerte, z. B. Sensorausfall zu fehlenden Arm-Parametern in einzelnen *iWalk*-Versionen (Bewegungsumfang Arm und Spitzengeschwindigkeit Armschwung), bis zum kompletten Ausfall der *iWalk*-Daten bei einem IPS-Patienten. Bei Ausfall der Daten einer Visite wurden die korrelierenden Parameter der anderen Visite ebenfalls aus der Berechnung ausgeschlossen. Eine Zunahme der Ausfälle lässt sich mit aufsteigender *iWalk*-Version (von I bis IV) und jeweils noch für die Arm-Parameter beobachten. Am stärksten betroffen sind hier die Arm-Parameter in der *iWalk*-Version IV (Rechnen), für die nur von 13 IPS-Patienten und 16 gesunden Kontrollprobanden vollständige Datensätze vorliegen.

Tabelle 1: Kohortencharakteristika bei Erstuntersuchung

IPS: Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; K: gesunde Kontrollprobanden; n: Anzahl; p: Signifikanz; %: Prozent; mg: Milligramm; *MDS-UPDRS*: von der *Movement Disorder Society* gesponsorte Überarbeitung der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; ¹Werte als Mittelwert (Standardabweichung), T-Test für unabhängige Stichproben; ²Werte als Median (Spannweite), Mann-Whitney-U-Test.

Erstuntersuchung	IPS n = 17	K n = 17	p-Wert
Gesamttrainingszeit (Minuten) ²	810 (630-810)	810 (605-825)	0,33
Alter (Jahre) ¹	58,5 (10,2)	57,8 (11,4)	0,86
Männliches Geschlecht	52,9 %	52,9 %	-
Erkrankungsdauer (Jahre) ²	4 (1-20)		
tägliche Levodopa-Äquivalentdosis (mg) ²	340 (115-925)		
Hoehn & Yahr (n)			
1	3 (17,6 %)		
2	13 (76,5 %)		
2,5	1 (5,9 %)		
<i>MDS-UPDRS</i> (Punkte)			
Teil I ¹	5,7 (3,3)		
Teil II ¹	9,4 (6,9)		
Teil III ¹	25,2 (9,4)		
Teil IV ²	0,0 (0-10)		
Gesamt ¹	41,0 (16,1)		

Die Gesamttrainingszeit beider Gruppen war vergleichbar ($p = 0,33$), der Median lag jeweils bei 810 Minuten. Dabei war die Spannweite in der IPS-Gruppe mit 630 bis 810 Minuten etwas geringer als in der Kontrollgruppe mit 605 bis 825 Minuten. Das Durchschnittsalter war mit 58,5 (10,2) Jahren in der IPS-Gruppe und 57,8 (11,4) Jahren in der Kontrollgruppe ebenfalls vergleichbar ($p = 0,86$).

Der Männeranteil war mit 52,9% in beiden Gruppen identisch.

Die Erkrankungsdauer der IPS-Patienten lag zwischen einem und 20 Jahren, der Median bei 4 Jahren.

Die tägliche Levodopa-Äquivalentdosis der IPS-Patienten lag zwischen 115 und 925 mg, der Median bei 340 mg.

Drei IPS-Patienten (17,6 %) wurden nach Hoehn und Yahr in Stadium 1 eingestuft, 13 (76,5 %) in Stadium 2 und einer (5,9 %) in Stadium 2,5.

Einer der 17 IPS-Patienten befand sich bei der Erstuntersuchung nach klinischer Einschätzung (*MDS-UPDRS 3b*) im medikamentösen *Off*, gab aber an, keine funktionellen Beeinträchtigungen durch Fluktuationen (*MDS-UPDRS 4.4*: 0 Punkte) sowie keine motorischen Fluktuationen (*MDS-UPDRS 4.5*: 0 Punkte) zu haben. Bei der Folgeuntersuchung befanden sich alle 17 IPS-Patienten nach klinischer Einschätzung im medikamentösen *On*.

Die IPS-Patienten erreichten in Teil III der *MDS-UPDRS* eine durchschnittliche Gesamtpunktzahl von 25,2 (Standardabweichung 9,4). Der Median für Teil IV lag bei 0,0 (Spannweite 0-10). Die Gesamtpunktzahl für alle vier Teile der *MDS-UPDRS* lag im Durchschnitt bei 41,0 (16,1) Punkten.

3.2 Quantitative Bewegungsmessung

3.2.1 Gruppenvergleich bei Erstuntersuchung

Von den 23 *Mobility-Lab*®-Parametern unterschieden sich bei der Erstuntersuchung 15 signifikant ($p > 0,05$) zwischen der IPS-Gruppe und der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden:

Für den *iTUG* benötigten die IPS-Patienten insgesamt signifikant mehr Zeit als die gesunden Kontrollprobanden ($p = 0,003$). Auch das Hinsetzen (Drehen-Sitzen) dauerte bei ihnen länger als bei den gesunden Kontrollprobanden ($p < 0,001$), während sich beim Aufstehen (Sitzen-Stehen) kein signifikanter Unterschied in der Dauer feststellen ließ ($p = 0,27$).

Dagegen war die Spitzenwinkelgeschwindigkeit der Rumpfbewegung sowohl beim Aufstehen ($p = 0,002$) als auch beim Hinsetzen ($p < 0,001$) in der IPS-Gruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe.

Die Schrittlänge der IPS-Patienten war in allen *iWalk*-Versionen signifikant geringer als bei den gesunden Kontrollprobanden, ebenso das Gehtempo. Für die Schrittfrequenz ließen sich dort keine signifikanten Unterschiede finden (siehe Tabelle 2).

Die Spitzenwinkelgeschwindigkeit und das Ausmaß (Bewegungsumfang Arm) des Armschwunges waren im *iWalk* beim kognitiv-motorischen *Dual Tasking* (*DT* Rechnen) bei den IPS-Patienten signifikant geringer als bei den gesunden Kontroll-Probanden, während sich bei normalem Gehtempo keine signifikanten Unterschiede zeigten. Bei schnellem Gehtempo war zwar die Spitzenwinkelgeschwindigkeit des Armschwunges bei den IPS-Patienten signifikant geringer als in der Kontrollgruppe, nicht aber der zugehörige Bewegungsumfang.

Die Bonferroni-Korrektur für multiples Testen ergab bei 23 untersuchten Parametern ein korrigiertes Signifikanzniveau von 0,0022. Acht der 23 Parameter wiesen Unterschiede zwischen Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollprobanden auf, die auch unterhalb dieser Schwelle lagen und somit weiterhin als signifikant gelten konnten: Im *iTUG* die Dauer der Transition Drehen-Sitzen sowie die Spitzenwinkelgeschwindigkeit der Rumpfbewegung beim Aufstehen und auch beim Hinsetzen. Im *iWalk* die Schrittlänge bei

normalem Gehtempo und beim *Dual Tasking* (DT Kreuzen beziehungsweise DT Rechnen) und das Gehtempo beim schnellen Gehen und beim kognitiv-motorischen *Dual Tasking* (DT Rechnen). Hier schnitten jeweils die Parkinsonpatienten schlechter ab als die Kontrollprobanden.

Tabelle 2: Quantitative Bewegungsmessung bei Erstuntersuchung im Gruppenvergleich

IPS: Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; K: gesunde Kontrollprobanden; n: Anzahl; p: Signifikanz; *iTUG*: *Instrumented Timed „Up and go“*; *iWalk*: *Instrumented Long Walk*; s: Sekunden; °: Grad; %: Prozent; min: Minuten; ¹Werte als Mittelwert (Standardabweichung), T-Test für unabhängige Stichproben; ²Werte als Median (Spannweite), Mann-Whitney-U-Test; *: signifikant für p < 0,05; **: signifikant für p < 0,0022 nach Bonferroni.

Erstuntersuchung	IPS	K	p-Wert
<u>iTUG</u>	n = 17	n = 17	
Dauer (s)			
Gesamt ¹	17,7 (2,3)	15,5 (1,6)	0,003*
Sitzen-Stehen ¹	2,4 (0,5)	2,2 (0,3)	0,27
Drehen-Sitzen ²	4,0 (3,6-7,9)	3,5 (2,8-5,1)	< 0,001**
Spitzengeschwindigkeit (°/s)			
Sitzen-Stehen ²	89,6 (59,1-258,8)	143,3 (67,2-312,1)	0,002**
Drehen-Sitzen ¹	157,0 (29,1)	216,9 (32,6)	< 0,001**
<u>iWalk Gang</u>	n = 16	n = 17	
Schrittlänge (%Körpergröße)			
Schnelles Gehtempo ¹	83,5 (6,5)	90,1 (5,6)	0,004*
Normales Gehtempo ¹	82,9 (5,3)	89,9 (5,7)	< 0,001**
<i>Dual Tasking</i> Kreuzen ¹	78,7 (8,0)	87,0 (5,9)	0,002**
<i>Dual Tasking</i> Rechnen ¹	79,6 (8,6)	89,9 (5,7)	< 0,001**
Gehtempo (%Körpergröße/s)			
Schnelles Gehtempo ¹	86,9 (8,7)	98,3 (9,3)	0,001**
Normales Gehtempo ¹	79,4 (6,6)	86,9 (7,7)	0,006*
<i>Dual Tasking</i> Kreuzen ¹	77,3 (9,3)	89,5 (11,7)	0,003*
<i>Dual Tasking</i> Rechnen ¹	76,1 (11,6)	90,3 (7,9)	< 0,001**

Ergebnisse
Quantitative Bewegungsmessung

Schrittfrequenz (Schritte/min)			
Schnelles Gehtempo ¹	124,9 (9,1)	131,2 (12,7)	0,11
Normales Gehtempo ¹	115,1 (8,2)	116,0 (7,5)	0,73
<i>Dual Tasking</i> Kreuzen ¹	117,9 (9,3)	123,5 (14,8)	0,22
<i>Dual Tasking</i> Rechnen ¹	114,6 (11,8)	120,8 (10,9)	0,15
Spitzengeschwindigkeit Armschwung (°/s)			
Schnelles Gehtempo ¹	224,3 (96,0)	298,9 (75,2)	0,020*
Normales Gehtempo ¹	173,4 (61,3)	221,3 (73,6)	0,06
<i>Dual Tasking</i> Rechnen ¹	190,5 (94,0)	275,0 (102,5)	0,030*
Bewegungsumfang Arm (°)			
Schnelles Gehtempo ²	20,9 (4,3-65,4)	33,6 (10,9-68,4)	0,13
Normales Gehtempo ¹	19,6 (12,6)	30,3 (16,8)	0,05
<i>Dual Tasking</i> Rechnen ¹	21,6 (16,8)	35,3 (15,6)	0,031*

Abbildung 4 zeigt zur Veranschaulichung die Werte der IPS-Patienten im Verhältnis zu denen der gesunden Kontrollprobanden in Prozent. Die drei Zeiten aus dem *iTUG* sind separat in Abbildung 5 dargestellt, da bessere Ergebnisse hier im Gegensatz zu den übrigen Parametern mit kleineren Werten einhergehen. Insgesamt ist so gut erkennbar, dass die Werte der gesunden Kontrollprobanden in allen Parametern besser waren als die der IPS-Patienten. Signifikante Unterschiede sind entsprechend gekennzeichnet.

Ergebnisse Quantitative Bewegungsmessung

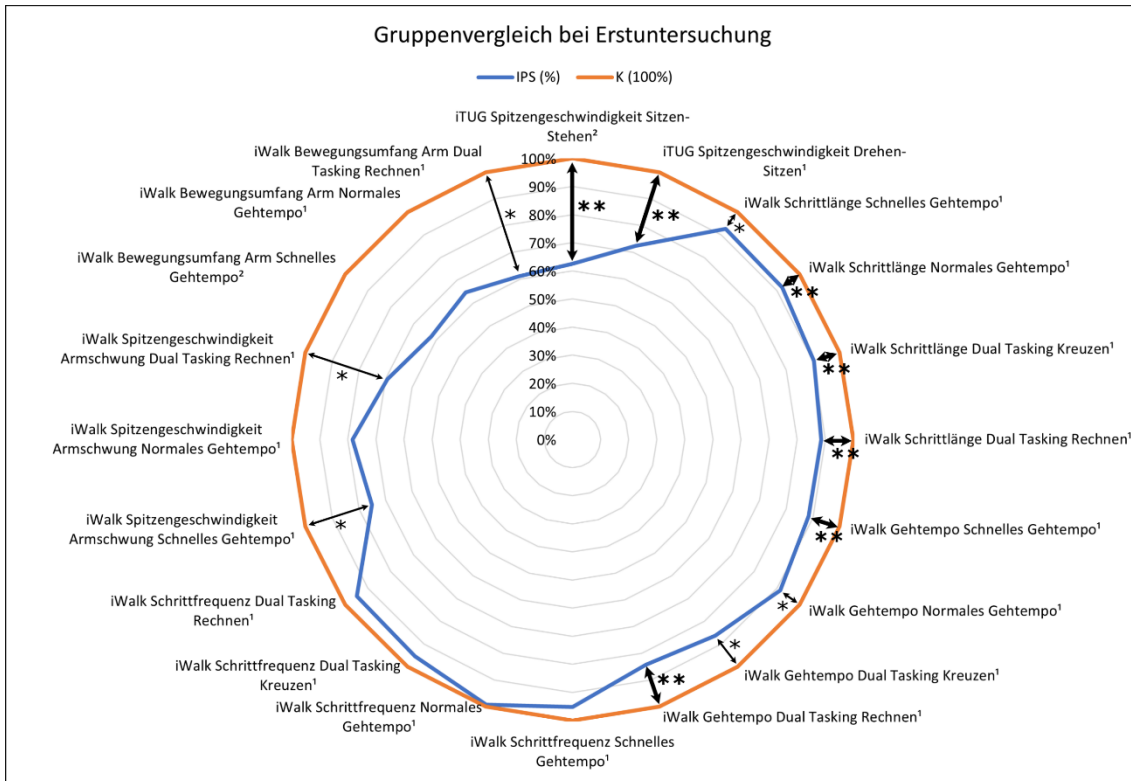


Abbildung 4: Quantitative Bewegungsmessung bei Erstuntersuchung im Gruppenvergleich

IPS: Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; K: gesunde Kontrollprobanden; %: Prozent; iTUG: Instrumented Timed „Up and go“; iWalk: Instrumented Long Walk; ¹Mittelwert von IPS als % von K, T-Test für unabhängige Stichproben; ²Median von IPS als % von K, Mann-Whitney-U-Test; *: signifikant für $p < 0,05$; **: signifikant für $p < 0,0022$ nach Bonferroni.

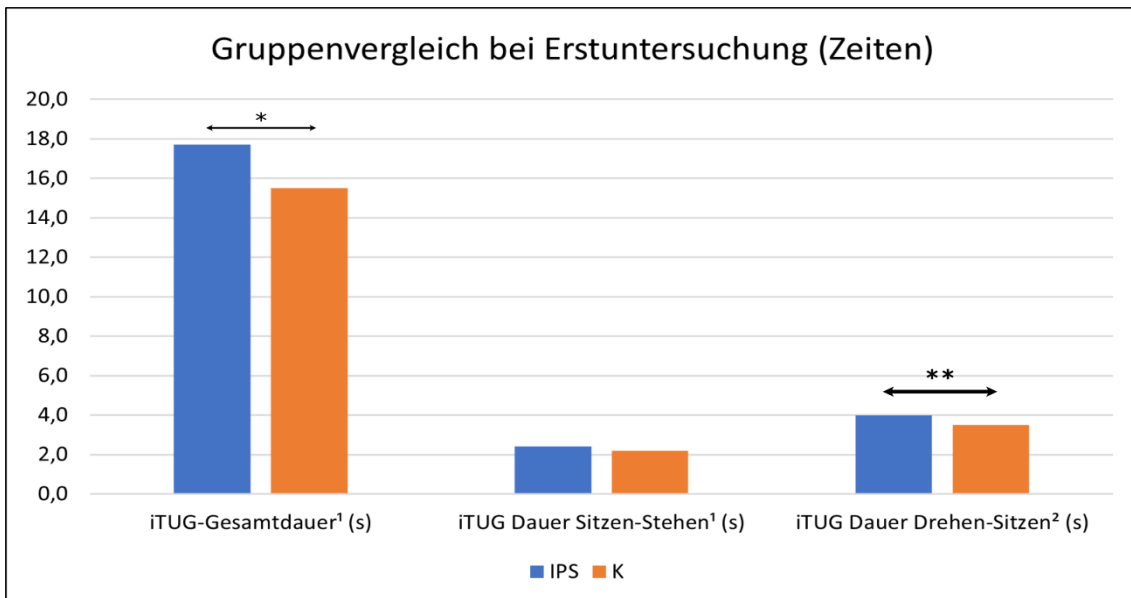


Abbildung 5: Quantitative Bewegungsmessung (Zeiten) bei Erstuntersuchung im Gruppenvergleich

IPS: Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; K: gesunde Kontrollprobanden; s: Sekunden; iTUG: Instrumented Timed „Up and go“; ¹Werte als Mittelwert, T-Test für unabhängige

Stichproben; ²Werte als Median, Mann-Whitney-U-Test; *: signifikant für $p < 0,05$; **: signifikant für $p < 0,0022$ nach Bonferroni.

3.2.2 Gruppenvergleich bei Folgeuntersuchung

Bei der Folgeuntersuchung nach dem sechswöchigen Trainingsintervall zeigte sich ein leicht verändertes Bild. Von den 15 bei der Erstuntersuchung signifikant unterschiedlichen *Mobility-Lab*®-Parametern unterschieden sich nur noch 14 signifikant zwischen der IPS-Gruppe und der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden:

Für den *iTUG* benötigten die IPS-Patienten wiederum signifikant mehr Zeit als die gesunden Kontrollprobanden ($p = 0,012$). Auch das Hinsetzen (Drehen-Sitzen) dauerte bei ihnen länger als bei den gesunden Kontrollprobanden ($p < 0,001$).

Die Spitzenwinkelgeschwindigkeit der Rumpfbewegung war nur beim Hinsetzen in der IPS-Gruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ($p = 0,026$), während sich beim Aufstehen kein signifikanter Unterschied mehr zeigte ($p = 0,15$).

Die Schrittlänge der IPS-Patienten war weiterhin in allen *iWalk*-Versionen signifikant geringer als bei den gesunden Kontrollprobanden, ebenso das Gehtempo (siehe Tabelle 3).

Die Spitzenwinkelgeschwindigkeit des Armschwunges war jetzt in beiden verbliebenen *iWalk*-Versionen (I, IV) bei den IPS-Patienten signifikant geringer als bei den gesunden Kontroll-Probanden. Auch beim verbliebenen Bewegungsumfang des Armes beim kognitiv-motorischen *Dual Tasking* (DT Rechnen) zeigte sich wieder ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der Kontrollgruppe.

Die Bonferroni-Korrektur für multiples Testen ergab bei 15 untersuchten Parametern ein korrigiertes Signifikanzniveau von 0,0033. Vier der 15 Parameter wiesen Unterschiede zwischen Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollprobanden auf, die auch unterhalb dieser Schwelle lagen und somit weiterhin als signifikant gelten konnten: Im *iTUG* die Dauer der Transition Drehen-Sitzen, im *iWalk* die Schrittlänge bei normalem Gehtempo und beim

kognitiv-motorischen *Dual Tasking* (DT Rechnen) sowie das Gehtempo beim schnellen Gehen. Hier schnitten jeweils die Parkinsonpatienten schlechter ab als die Kontrollprobanden.

Tabelle 3: Quantitative Bewegungsmessung bei Folgeuntersuchung im Gruppenvergleich

IPS: Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; K: gesunde Kontrollprobanden; n: Anzahl; p: Signifikanz; *iTUG*: *Instrumented Timed „Up and go“*; *iWalk*: *Instrumented Long Walk*; s: Sekunden; °: Grad; %: Prozent; ¹Werte als Mittelwert (Standardabweichung), T-Test für unabhängige Stichproben; ²Werte als Median (Spannweite), Mann-Whitney-U-Test; *: signifikant für p < 0,05; **: signifikant für p < 0,0033 nach Bonferroni.

Folgeuntersuchung	IPS	K	p-Wert
<u>iTUG</u>	n = 17	n = 17	
Dauer (s)			
Gesamt ¹	16,4 (2,1)	14,4 (2,2)	0,012*
Drehen-Sitzen ²	4,3 (3,0-7,4)	3,0 (2,6-5,0)	< 0,001**
Spitzengeschwindigkeit (°/s)			
Sitzen-Stehen ¹	107,1 (43,7)	130,1 (47,0)	0,15
Drehen-Sitzen ¹	180,4 (64,8)	225,9 (47,3)	0,026*
<u>iWalk Gang</u>	n = 16	n = 17	
Schrittlänge (%Körpergröße)			
Schnelles Gehtempo ¹	85,0 (6,2)	89,7 (4,9)	0,023*
Normales Gehtempo ¹	83,6 (5,1)	89,2 (5,1)	0,003**
<i>Dual Tasking</i> Kreuzen ¹	79,9 (8,2)	87,4 (4,8)	0,005*
<i>Dual Tasking</i> Rechnen ¹	81,3 (7,8)	89,5 (5,9)	0,003**
Gehtempo (%Körpergröße/s)			
Schnelles Gehtempo ¹	88,7 (10,2)	98,8 (7,8)	0,003**
Normales Gehtempo ¹	79,0 (7,5)	87,0 (9,0)	0,010*
<i>Dual Tasking</i> Kreuzen ¹	78,7 (11,6)	90,3 (9,6)	0,004*
<i>Dual Tasking</i> Rechnen ¹	78,8 (12,6)	89,9 (11,3)	0,017*
Spitzengeschwindigkeit Armschwung (°/s)			
Schnelles Gehtempo ¹	228,8 (90,4)	313,2 (73,2)	0,007*
<i>Dual Tasking</i> Rechnen ¹	193,5 (99,3)	267,3 (87,6)	0,043*

Bewegungsumfang Arm (°)			
Dual Tasking Rechnen ²	15,1 (9,2-66,4)	38,4 (13,6-51,6)	0,025*

Abbildung 6 zeigt zur Veranschaulichung die Werte der weiterverfolgten Parameter der IPS-Patienten im Verhältnis zu denen der gesunden Kontrollprobanden in Prozent. Die zwei Zeiten aus dem *iTUG* sind separat in Abbildung 7 dargestellt, da bessere Ergebnisse hier im Gegensatz zu den übrigen Parametern mit kleineren Werten einhergehen. Insgesamt ist so gut erkennbar, dass die Werte der gesunden Kontrollprobanden weiterhin in allen Parametern besser waren als die der IPS-Patienten. Signifikante Unterschiede sind entsprechend gekennzeichnet. Hier zeigt sich, dass insgesamt nur noch vier Parameter das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur erreichten.

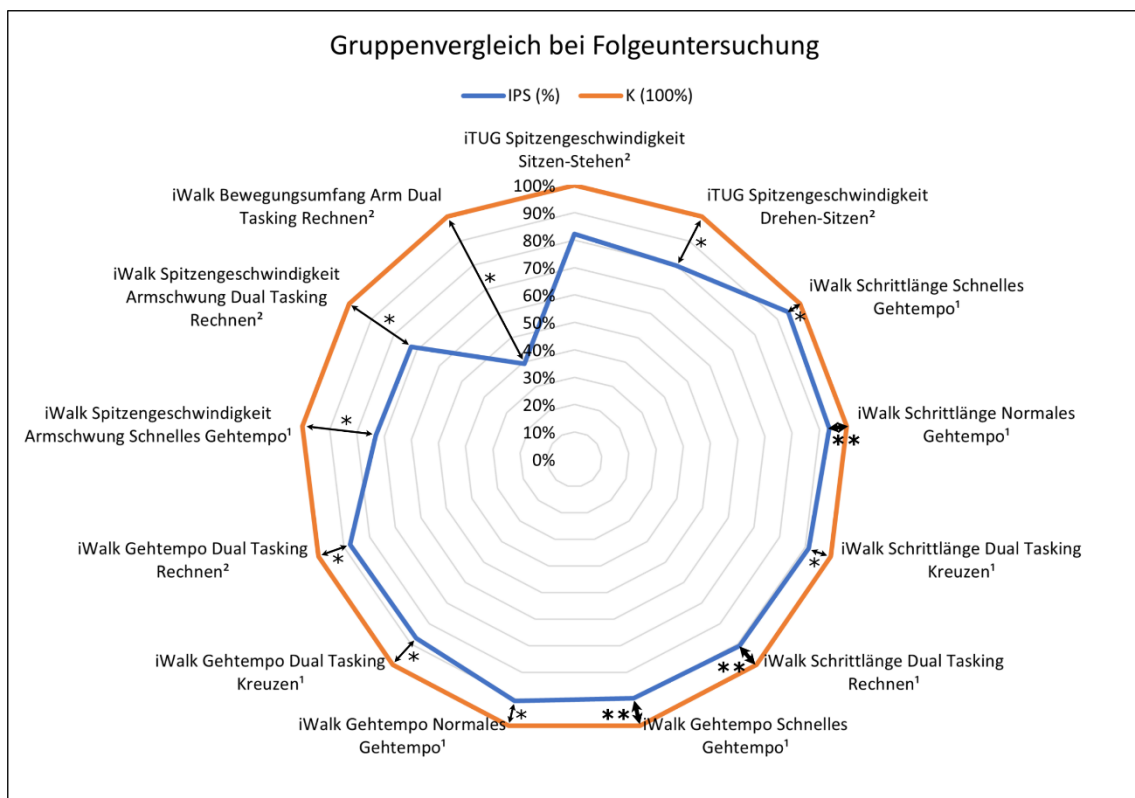


Abbildung 6: Quantitative Bewegungsmessung bei Folgeuntersuchung im Gruppenvergleich

IPS: Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; K: gesunde Kontrollprobanden; %: Prozent; *iTUG*: Instrumented Timed „Up and go“; *iWalk*: Instrumented Long Walk; ¹Mittelwert von IPS als % von K, T-Test für unabhängige Stichproben; ²Median von IPS als % von K, Mann-Whitney-U-Test; *: signifikant für $p < 0,05$; **: signifikant für $p < 0,0033$ nach Bonferroni.

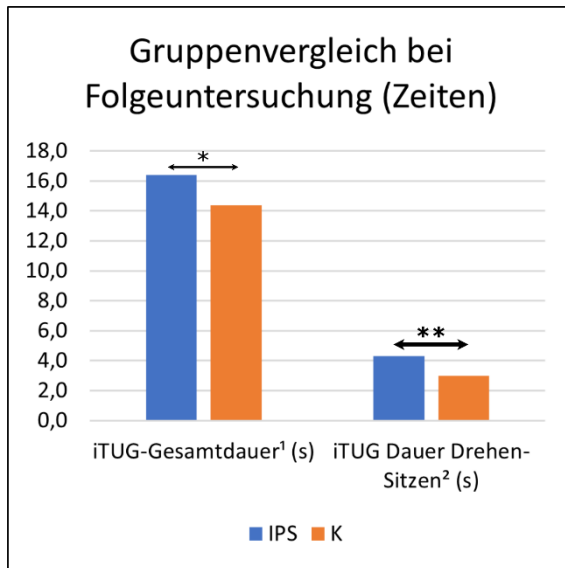


Abbildung 7: Quantitative Bewegungsmessung (Zeiten) bei Folgeuntersuchung im Gruppenvergleich

IPS: Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; K: gesunde Kontrollprobanden; s: Sekunden; *iTUG*: *Instrumented Timed „Up and go“*; ¹Werte als Mittelwert, T-Test für unabhängige Stichproben; ²Werte als Median, Mann-Whitney-U-Test; *: signifikant für $p < 0,05$; **: signifikant für $p < 0,0022$ nach Bonferroni.

3.2.3 Trainingserfolg nach Trainingsgruppen

Bei der Folgeuntersuchung nach dem sechswöchigen Trainingsintervall benötigten die IPS-Patienten bei einer durchschnittlichen Verbesserung um 1,3 Sekunden signifikant weniger Zeit für den gesamten *iTUG* als vor dem Training in der Erstuntersuchung ($p = 0,008$). Eine Verbesserung im Zeitabschnitt Drehen-Sitzen ließ sich nicht zeigen. Auch die Spitzengeschwindigkeiten der Transitionen (Sitzen-Stehen, Drehen-Sitzen) zeigten keine signifikante Änderung.

Alle weiterverfolgten *iWalk*-Parameter (Schrittlänge, Gehtempo, Spitzengeschwindigkeit des Armschwunges sowie Bewegungsumfang des Armes) zeigten keine signifikante Veränderung.

Die Bonferroni-Korrektur für multiples Testen ergab bei 15 untersuchten Parametern ein korrigiertes Signifikanzniveau von 0,0033. Keiner der 15 Parameter wies einen Unterschied zwischen Erst- und Folgeuntersuchung auf, der auch unterhalb dieser Schwelle lag und somit weiterhin als signifikant gelten konnte.

Tabelle 4: Quantitative Bewegungsmessung bei Erst- und Folgeuntersuchung in der IPS-Gruppe

IPS: Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; V1: Erstuntersuchung; V2: Folgeuntersuchung; n: Anzahl; p: Signifikanz; *iTUG*: Instrumented Timed „Up and go“; *iWalk*: Instrumented Long Walk; s: Sekunden; °: Grad; %: Prozent; ¹Werte als Mittelwert (Standardabweichung), T-Test für verbundene Stichproben; ²Werte als Median (Spannweite), Wilcoxon-Test; *: signifikant für p < 0,05; **: signifikant für p < 0,0033 nach Bonferroni.

IPS-Gruppe	V1	V2	p-Wert
<u>iTUG</u>	n = 17	n = 17	
Dauer (s)			
Gesamt ¹	17,7 (2,3)	16,4 (2,1)	0,008*
Drehen-Sitzen ²	4,0 (3,6-7,9)	4,3 (3,0-7,4)	0,71
Spitzengeschwindigkeit (°/s)			
Sitzen-Stehen ²	89,6 (59,1-258,8)	97,4 (53,2-234,9)	0,21
Drehen-Sitzen ²	150,4 (114,7-211,5)	167,2 (108,0-337,7)	0,17
<u>iWalk Gang</u>	n = 16	n = 16	
Schrittlänge (%Körpergröße)			
Schnelles Gehtempo ¹	83,5 (6,5)	85,0 (6,2)	0,20
Normales Gehtempo ¹	82,9 (5,3)	83,6 (5,1)	0,46
<i>Dual Tasking</i> Kreuzen ¹	78,7 (8,0)	79,9 (8,2)	0,21
<i>Dual Tasking</i> Rechnen ¹	79,6 (8,6)	81,3 (7,8)	0,10
Gehtempo (%Körpergröße/s)			
Schnelles Gehtempo ¹	86,9 (8,7)	88,7 (10,2)	0,39
Normales Gehtempo ¹	79,4 (6,6)	79,0 (7,5)	0,76
<i>Dual Tasking</i> Kreuzen ¹	77,3 (9,3)	78,7 (11,6)	0,24
<i>Dual Tasking</i> Rechnen ²	75,2 (58,6-95,2)	77,5 (61,3-104,0)	0,06
Spitzengeschwindigkeit Armschwung (°/s)			
Schnelles Gehtempo ¹	224,3 (96,0)	228,8 (90,4)	0,69
<i>Dual Tasking</i> Rechnen ²	165,2 (94,2-417,3)	157,2 (90,5-407,25)	0,54
Bewegungsumfang Arm (°)			
<i>Dual Tasking</i> Rechnen ²	13,9 (6,9-64,1)	15,1 (9,2-66,4)	0,24

Abbildung 8 und Abbildung 10 zeigen zur Veranschaulichung die Werte der weiterverfolgten Parameter der IPS-Patienten beziehungsweise der gesunden Kontrollprobanden bei der Folgeuntersuchung im Verhältnis zu denen der Erstuntersuchung in Prozent. Die zwei Zeiten aus dem iTUG sind separat in Abbildung 9 dargestellt, da bessere Ergebnisse hier im Gegensatz zu den übrigen Parametern mit kleineren Werten einhergehen.

In Abbildung 8 ist so gut erkennbar, dass die meisten Werte der IPS-Patienten bei der Folgeuntersuchung (etwas) besser waren als bei der Erstuntersuchung, während sich die der gesunden Kontrollprobanden in Abbildung 10 mehr oder weniger eng um die der Erstuntersuchung bewegten. Signifikante Unterschiede finden sich in keiner der beiden Abbildungen. Die (vor Bonferroni-Korrektur) signifikant verbesserten Zeiten sind in Abbildung 9 enthalten und anschaulich gegenübergestellt.

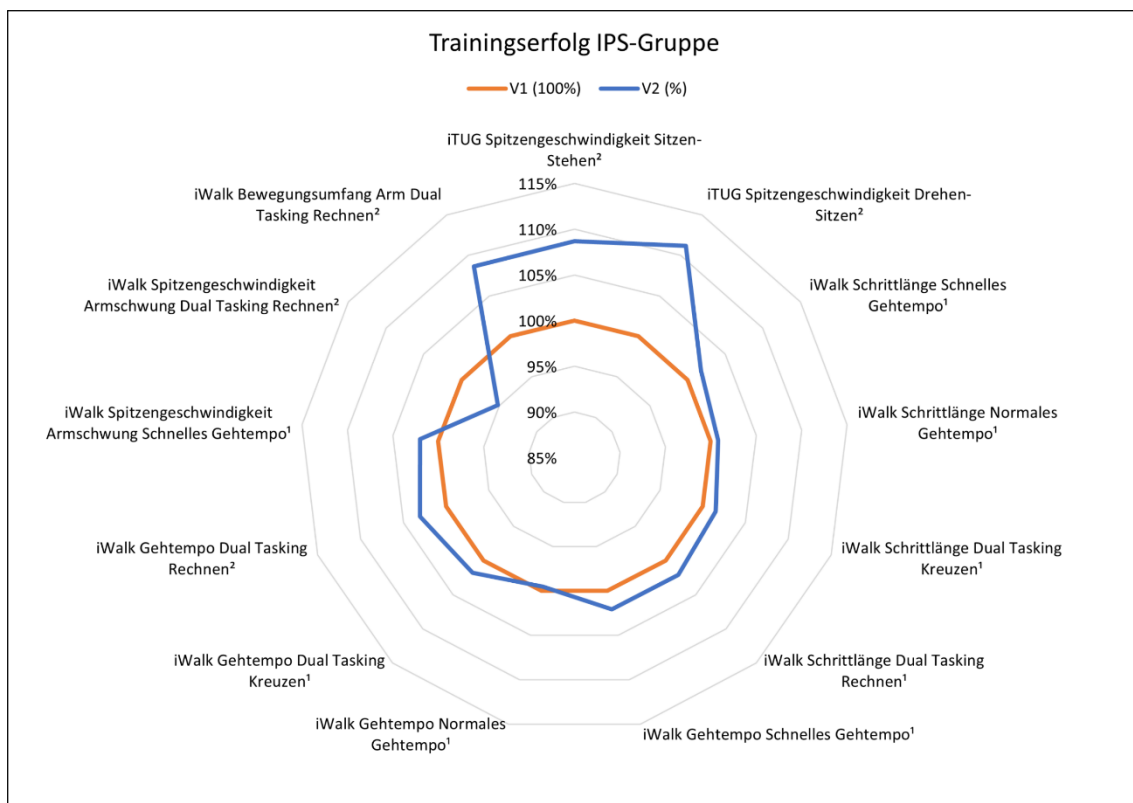


Abbildung 8: Quantitative Bewegungsmessung bei Erst- und Folgeuntersuchung in der IPS-Gruppe

IPS: Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; V1: Erstuntersuchung; V2: Folgeuntersuchung; %: Prozent; iTUG: Instrumented Timed „Up and go“; iWalk: Instrumented Long Walk; ¹Mittelwert von V2 als % von V1, T-Test für verbundene Stichproben; ²Median von V2 als % von V1, Wilcoxon-Test; *: signifikant für $p < 0,05$; **: signifikant für $p < 0,0033$ nach Bonferroni.

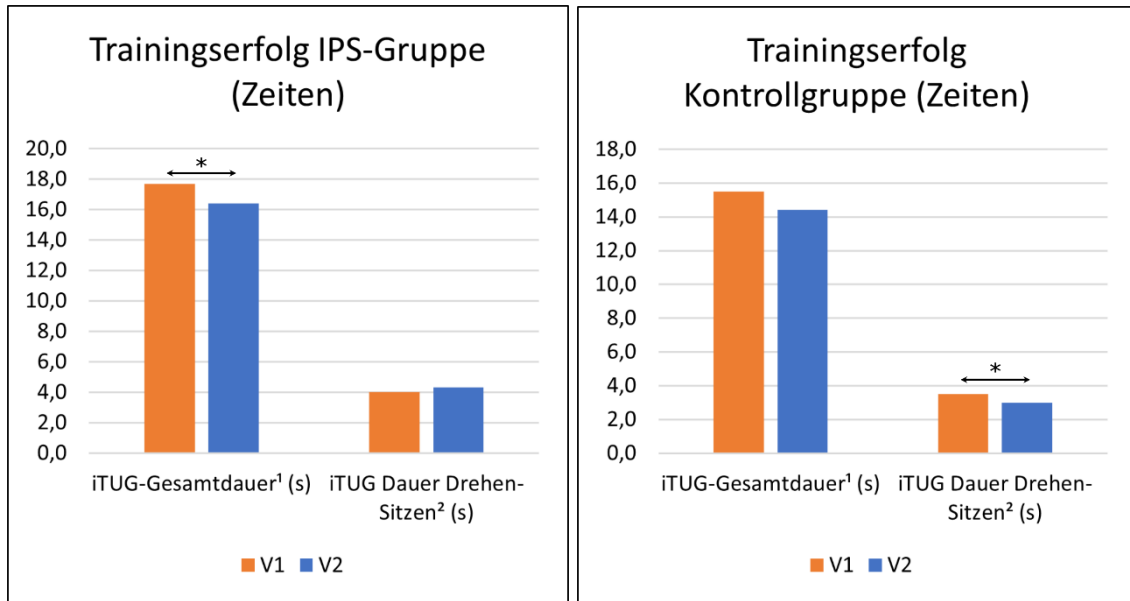


Abbildung 9: Quantitative Bewegungsmessung (Zeiten) bei Erst- und Folgeuntersuchung in der IPS-Gruppe beziehungsweise der Kontrollgruppe (gesunde Kontrollprobanden)

IPS: Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; V1: Erstuntersuchung; V2: Folgeuntersuchung; s: Sekunden; iTUG: Instrumented Timed „Up and go“; ¹Werte als Mittelwert, T-Test für verbundene Stichproben; ²Werte als Median, Wilcoxon-Test; *: signifikant für $p < 0,05$; **: signifikant für $p < 0,0022$ nach Bonferroni.

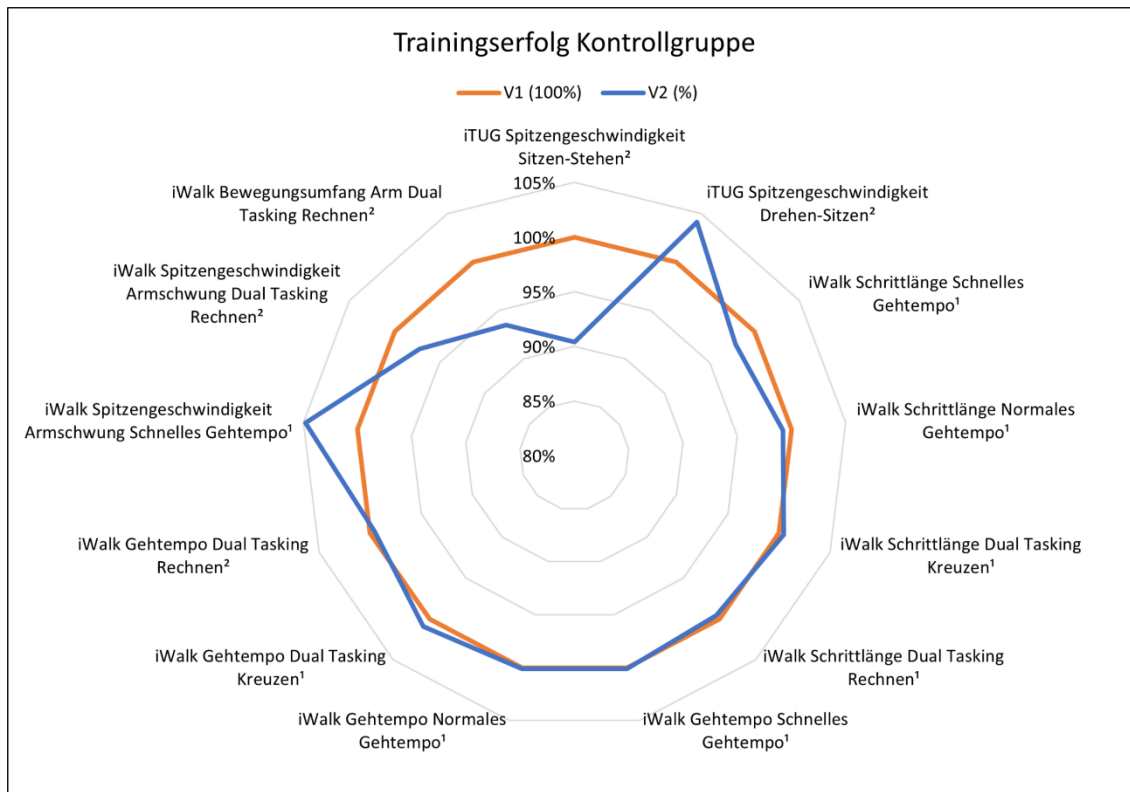


Abbildung 10: Quantitative Bewegungsmessung bei Erst- und Folgeuntersuchung in der Kontrollgruppe (gesunde Kontrollprobanden)

V1: Erstuntersuchung; V2: Folgeuntersuchung; %: Prozent; iTUG: Instrumented Timed „Up and go“; iWalk: Instrumented Long Walk; ¹Mittelwert von V2 als % von V1, T-Test für verbundene

Stichproben; ²Median von V2 als % von V1, Wilcoxon-Test; *: signifikant für $p < 0,05$; **: signifikant für $p < 0,0033$ nach Bonferroni.

Die gesunden Kontrollprobanden benötigten bei der Folgeuntersuchung nach dem sechswöchigen Trainingsintervall signifikant weniger Zeit für die Transition Drehen-Sitzen im *iTUG* als vor dem Training in der Erstuntersuchung ($p = 0,039$). Ein Effekt auf die Gesamtdauer ließ sich nicht zeigen. Auch die Spitzengeschwindigkeiten der Transitionen Sitzen-Stehen und Drehen-Sitzen zeigten keine signifikante Änderung.

Im *iWalk* zeigten die gesunden Kontrollprobanden nach dem Training in allen weiterverfolgten Parametern (Schrittlänge, Gehtempo, Spitzengeschwindigkeit des Armschwunges sowie Bewegungsumfang des Armes) keine signifikante Veränderung verglichen mit der Erstuntersuchung.

Die Bonferroni-Korrektur für multiples Testen ergab bei 15 untersuchten Parametern ein korrigiertes Signifikanzniveau von 0,0033. Keiner der 15 Parameter wies einen Unterschied zwischen Erst- und Folgeuntersuchung auf, der auch unterhalb dieser Schwelle lag und somit weiterhin als signifikant gelten konnte.

Tabelle 5: Quantitative Bewegungsmessung bei Erst- und Folgeuntersuchung in der Kontrollgruppe (gesunde Kontrollprobanden)

V1: Erstuntersuchung; V2: Folgeuntersuchung; n: Anzahl; p: Signifikanz; *iTUG*: *Instrumented Timed „Up and go“*; *iWalk*: *Instrumented Long Walk*; s: Sekunden; °: Grad; %: Prozent; ¹Werte als Mittelwert (Standardabweichung), T-Test für verbundene Stichproben; ²Werte als Median (Spannweite), Wilcoxon-Test; *: signifikant für $p < 0,05$; **: signifikant für $p < 0,0033$ nach Bonferroni.

Kontrollgruppe	V1	V2	p-Wert
<i>iTUG</i>	n = 17	n = 17	
Dauer (s)			
Gesamt ¹	15,5 (1,6)	14,4 (2,2)	0,08
Drehen-Sitzen ²	3,5 (2,8-5,1)	3,0 (2,6-5,0)	0,039*
Spitzengeschwindigkeit (°/s)			
Sitzen-Stehen ¹	143,9 (53,3)	130,1 (47,0)	0,37
Drehen-Sitzen ¹	216,9 (32,6)	225,9 (47,3)	0,22

<i>iWalk</i> Gang	n = 17	n = 17	
Schrittlänge (%Körpergröße)			
Schnelles Gehtempo ²	90,2 (79,8-99,8)	88,3 (83,7-100,6)	0,68
Normales Gehtempo ¹	89,9 (5,7)	89,2 (5,1)	0,55
<i>Dual Tasking</i> Kreuzen ¹	87,0 (5,9)	87,4 (4,8)	0,72
<i>Dual Tasking</i> Rechnen ¹	89,9 (5,7)	89,5 (5,9)	0,75
Gehtempo (%Körpergröße/s)			
Schnelles Gehtempo ²	100,2 (76,8-116,6)	100,3 (87,0-113,7)	0,71
Normales Gehtempo ¹	86,9 (7,7)	87,0 (9,0)	0,94
<i>Dual Tasking</i> Kreuzen ¹	89,5 (11,7)	90,3 (9,6)	0,62
<i>Dual Tasking</i> Rechnen ¹	90,3 (7,9)	89,9 (11,3)	0,81
Spitzengeschwindigkeit Armschwung (°/s)			
Schnelles Gehtempo ¹	298,9 (75,2)	313,2 (73,2)	0,17
<i>Dual Tasking</i> Rechnen ¹	275,0 (102,5)	267,3 (87,6)	0,72
Bewegungsumfang Arm (°)			
<i>Dual Tasking</i> Rechnen ¹	35,3 (15,6)	33,0 (14,8)	0,62

3.2.4 Trainingserfolg im Gruppenvergleich

Bei der Folgeuntersuchung nach dem sechswöchigen Trainingsintervall zeigte sich in der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung für die Gesamtkohorte eine signifikante Verkürzung der für den *iTUG* insgesamt benötigten Zeit ($p = 0,002$) ohne Gruppenvorteil ($p = 0,74$).

Außerdem ließ sich eine signifikante Verbesserung der Spitzenwinkelgeschwindigkeit beim Hinsetzen (Transition Drehen-Sitzen) für die Gesamtkohorte zeigen ($p = 0,024$), ebenfalls ohne Gruppenvorteil ($p = 0,30$).

Die übrigen weiterverfolgten *iTUG*-Parameter (Dauer der Transition Drehen-Sitzen sowie Spitzengeschwindigkeit bei der Transition Sitzen-Stehen) wie auch sämtliche *iWalk*-Parameter (Schrittlänge, Gehtempo, Spitzengeschwindigkeit des Armschwunges sowie Bewegungsumfang des Armes) zeigten in der

zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung nach dem Training keine signifikante Veränderung gegenüber der Erstuntersuchung ($p > 0,05$).

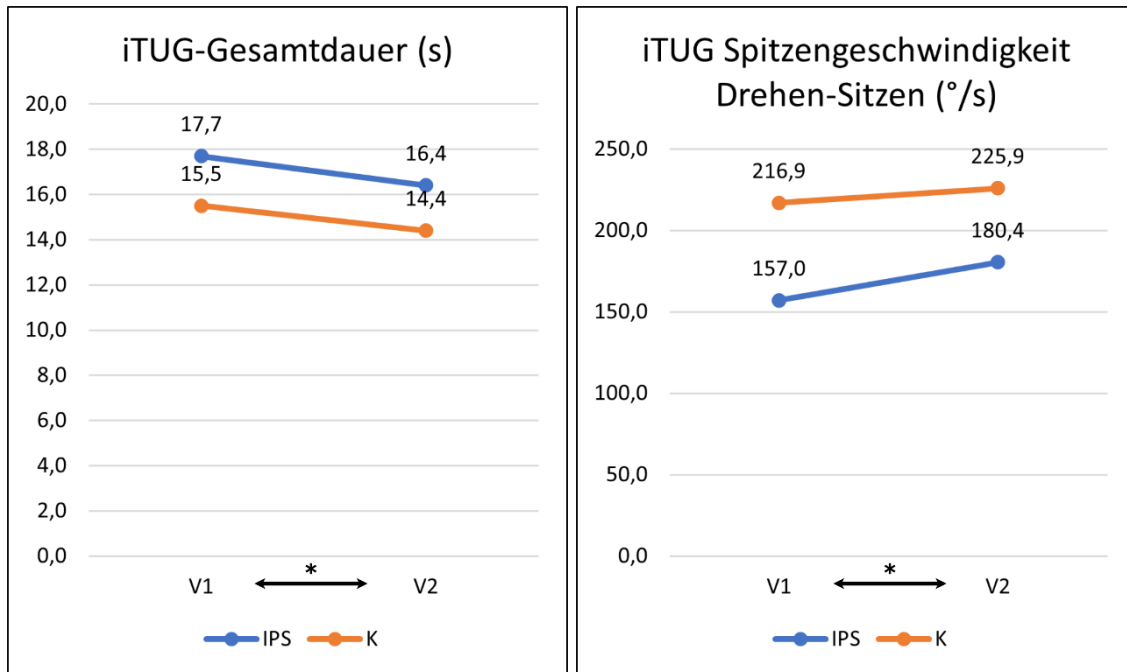


Abbildung 11: Quantitative Bewegungsmessung im Längsschnitt im Gruppenvergleich: Parameter mit signifikanten Effekten

Werte als Mittelwerte; *iTUG*: Instrumented Timed „Up and go“; s: Sekunden; °: Grad; V1: Erstuntersuchung; V2: Folgeuntersuchung; IPS: Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; K: gesunde Kontrollprobanden; *: signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 6: Quantitative Bewegungsmessung im Längsschnitt im Gruppenvergleich

IPS: Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; K: gesunde Kontrollprobanden; V1: Erstuntersuchung; V2: Folgeuntersuchung; p: Signifikanz; *iTUG*: Instrumented Timed „Up and go“; *iWalk*: Instrumented Long Walk; n: Anzahl; s: Sekunden; °: Grad; %: Prozent; *DT*: Dual Tasking; Werte soweit nicht anders angegeben als Mittelwert (Standardabweichung); ¹Werte als Median (Spannweite), da in der Gesamtkohorte für die jeweilige Visite nicht normalverteilt, Werte von V1 und V2 vor Durchführung der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung dekadisch logarithmiert; *: signifikant ($p < 0,05$).

Längsschnitt	V1	V2	p-Wert (Visite)	p-Wert (Visite* Gruppe)
<i>iTUG</i>				
Dauer (s)				
Gesamt				
- IPS, n=17	17,7 (2,3)	16,4 (2,1)	0,002*	0,74
- K, n=17	15,5 (1,6)	14,4 (2,2)		

Ergebnisse
Quantitative Bewegungsmessung

Drehen-Sitzen				
- IPS, n=17	4,0 (3,6-7,9) ¹	4,3 (3,0-7,4) ¹	0,12	0,27
- K, n=17	3,5 (2,8-5,1) ¹	3,0 (2,6-5,0) ¹		
Spitzengeschwindigkeit (°/s)				
Sitzen-Stehen				
- IPS, n=17	89,6 (59,1-258,8) ¹	107,1 (43,7)	0,77	0,21
- K, n=17	143,3 (67,2-312,1) ¹	130,1 (47,0)		
Drehen-Sitzen				
- IPS, n=17	157,0 (29,1)	180,4 (64,8)	0,024*	0,30
- K, n=17	216,9 (32,6)	225,9 (47,3)		
<u>iWalk Gang</u>				
Schrittlänge (%Körpergröße)				
Schnelles Gehtempo				
- IPS, n=16	83,5 (6,5)	85,0 (6,2)	0,43	0,16
- K, n=17	90,1 (5,6)	89,7 (4,9)		
Normales Gehtempo				
- IPS, n=16	82,9 (5,3)	83,6 (5,1)	> 0,99	0,35
- K, n=17	89,9 (5,7)	89,2 (5,1)		
<i>DT</i> Kreuzen				
- IPS, n=15	78,7 (8,0)	79,9 (8,2)	0,30	0,63
- K, n=17	87,0 (5,9)	87,4 (4,8)		
<i>DT</i> Rechnen				
- IPS, n=14	79,6 (8,6)	81,3 (7,8)	0,38	0,18
- K, n=16	89,9 (5,7)	89,5 (5,9)		
Gehtempo (%Körpergröße/s)				
Schnelles Gehtempo				
- IPS, n=16	86,9 (8,7)	88,7 (10,2)	0,41	0,64
- K, n=17	98,3 (9,3)	98,8 (7,8)		
Normales Gehtempo				
- IPS, n=16	79,4 (6,6)	79,0 (7,5)	0,93	0,83
- K, n=17	86,9 (7,7)	87,0 (9,0)		

Ergebnisse
Quantitative Bewegungsmessung

<i>DT Kreuzen</i>				
- IPS, n=15	77,3 (9,3)	78,7 (11,6)	0,29	0,81
- K, n=17	89,5 (11,7)	90,3 (9,6)		
<i>DT Rechnen</i>				
- IPS, n=14	76,1 (11,6)	78,8 (12,6)	0,32	0,18
- K, n=16	90,3 (7,9)	89,9 (11,3)		
Spitzenge- schwindigkeit Armschwung (°/s)				
Schnelles Gehtempo				
- IPS, n=15	224,3 (96,0)	228,8 (90,4)	0,21	0,51
- K, n=17	298,9 (75,2)	313,2 (73,2)		
<i>DT Rechnen</i>				
- IPS, n=13	190,5 (94,0)	193,5 (99,3)	0,86	0,67
- K, n=16	275,0 (102,5)	267,3 (87,6)		
Bewegungsumfang Arm (°)				
<i>DT Rechnen</i>				
- IPS, n=13	21,6 (16,8)	15,1 (9,2-66,4) ¹	0,77	0,39
- K, n=16	35,3 (15,6)	38,4 (13,6-51,6) ¹		

3.3 Klinische Skalen

Die IPS-Patienten erreichten nach dem Training in Teil III der *MDS-UPDRS* eine durchschnittliche Gesamtpunktzahl von 24,8 (11,2), 0,4 Punkte weniger als vor dem Training ($p = 0,78$). Die Gesamtpunktzahl für alle vier Teile der *MDS-UPDRS* lag mit durchschnittlich 38,0 (17,7) Punkten 3,0 Punkte niedriger als vor dem Training ($p = 0,19$). Die durchschnittliche Punktzahl in Teil II lag mit 7,4 (5,9) 2,0 Punkte unter dem Ausgangswert ($p = 0,09$), für Teil I sank sie um 0,6 Punkte auf 5,1 (4,2) ($p = 0,55$). Der Median der Punkte aus Teil IV blieb bei 0,0.

Insgesamt zeigten die IPS-Patienten nach dem Training weder in einem der vier Teile der *MDS-UPDRS* noch in der Gesamtsumme eine signifikante Verbesserung ($p > 0,05$). Daher konnte hier auf eine Anpassung des Signifikanzniveaus für multiples Testen verzichtet werden.

Tabelle 7: MDS-UPDRS-Werte der IPS-Patienten im Längsschnitt

IPS: Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; n: Anzahl; p: Signifikanz; V1: Erstuntersuchung; V2: Folgeuntersuchung; *MDS-UPDRS*: von der *Movement Disorder Society* gesponsorte Überarbeitung der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; ¹Werte als Mittelwert (Standardabweichung), T-Test für verbundene Stichproben; ²Werte als Median (Spannweite), Wilcoxon-Test.

Längsschnitt	IPS (V1) n = 17	IPS (V2) n = 17	p-Wert
MDS-UPDRS (Punkte)			
Teil I ¹	5,7 (3,3)	5,1 (4,2)	0,55
Teil II ¹	9,4 (6,9)	7,4 (5,9)	0,09
Teil III ¹	25,2 (9,4)	24,8 (11,2)	0,78
Teil IV ²	0,0 (0-10)	0,0 (0-8)	0,84
Gesamt ¹	41,0 (16,1)	38,0 (17,7)	0,19

4 Diskussion

Mit der vorgestellten Auswahl an Parametern der quantitativen Bewegungsmessung mittels *Mobility Lab*® ließen sich objektiv zahlreiche signifikante Unterschiede im Gang von IPS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden feststellen – auch unter *DT*-Bedingungen.

Entgegen den Erwartungen zeigten sich nach sechs Wochen gezielten *Exergaming*-Heimtrainings allerdings nur wenige signifikante Veränderungen dieser Parameter, wobei keine der beiden Gruppen nachweislich mehr vom Training profitierte als die andere. In der *MDS-UPDRS* zeigten sich keine signifikanten Änderungen. Mit den in dieser Arbeit verwendeten Methoden konnte also weder ein Nachweis einer spezifischen Verbesserung von Gang-Parametern bei IPS-Patienten, insbesondere in *DT*-Situationen, noch ein Nachweis allgemeiner Verbesserungen von Alltagsbeeinträchtigungen, motorischen Symptomen und/ oder nicht-motorischen Symptomen durch ein sechswöchiges *Exergaming*-Heimtraining erbracht werden. Ein entsprechender Trend lässt sich jedoch jeweils ableiten:

Anders als die gesunden Kontrollprobanden erzielten die IPS-Patienten nach dem Training in den meisten Parametern der quantitativen Bewegungsmessung bessere Werte als bei der Erstuntersuchung, wenn auch überwiegend nicht signifikant, ebenso in der *MDS-UPDRS* und ihren Teilskalen. Außerdem scheint die für die Gesamtkohorte gezeigte signifikante Verkürzung der für den *iTUG* insgesamt benötigten Zeit angesichts der Ergebnisse der gruppeninternen Längsschnittanalysen maßgeblich von der IPS-Gruppe getrieben worden zu sein.

4.1 Quantitative Bewegungsmessung des Ganges beim IPS

Die Möglichkeit, IPS-Patienten anhand von *Mobility-Lab*®-Parametern von gesunden Kontrollprobanden zu unterscheiden, zeigten 2014 bereits Dewey et al. (Dewey et al., 2014). Passend dazu und entsprechend der ersten Fragestellung der vorliegenden Arbeit konnten auch in der *TPD*-Studie mittels *Mobility-Lab*®-System signifikante Gangunterschiede zwischen IPS-Patienten

und gesunden Kontrollprobanden bei der Erstuntersuchung gezeigt werden: Acht der zehn ausgewählten Parameter unterschieden sich vor dem Training im *iTUG* oder mindestens einer *iWalk*-Version signifikant ($p < 0,05$) zwischen den beiden Gruppen (*iTUG*: Gesamtdauer, Dauer Hinsetzen, Spitzengeschwindigkeit Aufstehen und Hinsetzen; *iWalk*: Schrittlänge, Gehtempo, Spitzengeschwindigkeit und Ausmaß des Armschwunges). Kein wesentlicher Unterschied zeigte sich für die Dauer des Aufstehens im *iTUG* und die Schrittfrequenz im *iWalk*. Nach der Bonferroni-Korrektur entsprachen die Unterschiede in fünf der zehn Parameter noch dem für multiples Testen korrigierten Signifikanzniveau: Im *iTUG* die Dauer des Hinsetzens und die Spitzengeschwindigkeit beim Aufstehen und Hinsetzen sowie in mindestens einer *iWalk*-Version die Schrittlänge und das Gehtempo. Hier bleibt zu erwähnen, dass die Bonferroni-Korrektur bei multiplem Testen häufig zur Korrektur des Alpha-Niveaus verwendet wird, dabei aber sehr konservativ vorgeht und ein erhöhtes Risiko für einen Fehler 2. Art mit sich bringt – dass tatsächlich vorhandene Effekte oder Unterschiede das korrigierte Signifikanzniveau nicht erreichen.

Zampieri et al. analysierten 2010 den *iTUG* und zeigten die Spitzenwinkelgeschwindigkeit des Armschwungs der stärker betroffenen Seite, die Schrittfrequenz, die Spitzenwinkelgeschwindigkeit der Rumpfdrehung und die durchschnittliche Winkelgeschwindigkeit der 180°-Drehung als am sensitivsten und spezifischsten, um unbehandelte IPS-Patienten im frühen Krankheitsverlauf von gesunden Kontrollprobanden zu unterscheiden (Zampieri et al., 2010).

In der *TPD*-Studie fanden sich analog im *iWalk* signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen IPS-Patienten und Kontrollprobanden in der Spitzenwinkelgeschwindigkeit des Armschwungs (Mittelwert beider Seiten) in zwei von drei *iWalk*-Versionen (schnelles Gehtempo und *DT* Rechnen) sowohl vor als auch nach dem Training. In beiden Fällen erreichten sie jedoch nach der Bonferroni-Korrektur nicht mehr das Signifikanzniveau. Denkbar ist, dass die dopaminerge Medikation der IPS-Patienten den Unterschied zwischen den Gruppen reduzierte. Ramos et al. berichteten 2018 von einem guten Ansprechen des Armschwungs (in dem Fall dem Bewegungsumfang) auf L-Dopa (Ramos et al.,

2018). Hiervon könnte ebenfalls die Schrittfrequenz betroffen sein, die sich in der *TPD*-Studie bereits zu Beginn nicht signifikant zwischen den Gruppen unterschied, die aber andererseits in höheren Stadien im Ausgleich für eine kürzere Schrittlänge auch höher wird (Morris et al., 1994).

Ausgeprägter waren die Unterschiede in Gehtempo und Schrittlänge. Die Werte von IPS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden unterschieden sich bei der Erstuntersuchung in allen *iWalk*-Versionen einschließlich der *DT*-Konditionen signifikant ($p < 0,05$), die meisten (5/8) auch noch nach Korrektur für multiples Testen. Dies passt zur Erhebung von Morris et al., die schon 1994 zeigten, dass Gehtempo und Schrittlänge bei IPS-Patienten signifikant geringer sind als bei gesunden Gleichaltrigen (Morris et al., 1994). Zampieri et al. dagegen konnten in diesen beiden Parametern 2010 bei medikamenten-naiven IPS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden (noch) keine signifikanten Unterschiede finden (Zampieri et al., 2010).

4.2 Exergaming-Heimtraining zur Verbesserung von Gang und Dual Tasking beim IPS

Das sechswöchige, gezielte *Exergaming*-Heimtraining zeigte entgegen den Erwartungen nur wenige signifikante Effekte entsprechend der zweiten Fragestellung dieser Arbeit: Für die Gesamtkohorte zeigte sich eine signifikant kürzere für den *iTUG* insgesamt benötigte Zeit (*iTUG*-Gesamtdauer) und eine signifikant höhere Spitzengeschwindigkeit beim Hinsetzen (Spitzengeschwindigkeit Drehen-Sitzen). Außerdem zeigten jeweils vor der Bonferroni-Korrektur die IPS-Patienten eine signifikant kürzere *iTUG*-Gesamtdauer und die gesunden Kontrollprobanden eine signifikant kürzere Dauer des Hinsetzens (Dauer Drehen-Sitzen). In den weiterverfolgten *iWalk*-Parametern und damit auch den *DT*-Konditionen zeigten sich gar keine signifikanten Veränderungen. Einige Tendenzen entsprechend der zweiten Fragestellung dieser Arbeit und Hinweise für eine gewisse parkinsonspezifische Wirksamkeit von *Exergaming* entsprechend der dritten Fragestellung lassen sich bei genauerer Betrachtung dennoch feststellen:

Erstens scheint die für die Gesamtkohorte gezeigte signifikante Verkürzung der *iTUG*-Gesamtdauer nach dem *Exergaming*-Heimtraining wesentlich von der IPS-Gruppe getrieben zu sein. Diese zeigte für sich betrachtet im Gegensatz zur Gruppe der gesunden Kontrollprobanden eine entsprechende signifikante Verkürzung der *iTUG*-Gesamtdauer nach dem Training, zumindest vor der Bonferroni-Korrektur.

Dies passt zu den Ergebnissen mehrerer Studien, die eine Verbesserung von IPS-Patienten im *TUG* durch *Exergaming* zeigen konnten (Zettergren et al., 2011, Esculier et al., 2012, Herz et al., 2013, Liao et al., 2015b, Shih et al., 2016, Radder et al., 2020, Zhang et al., 2022). Eine Überlegenheit von *Exergaming* in der Verbesserung des *TUG* bei IPS-Patienten gegenüber gesunden Kontrollprobanden wurde in den zitierten Studien nicht untersucht.

Zweitens scheinen IPS-Patienten tendenziell mehr vom *Exergaming*-Heimtraining zu profitieren als die gesunden Kontrollprobanden und sich so deren Leistung anzunähern. Erstere konnten sich nach dem Training in den meisten Parametern verbessern, wenn auch nicht signifikant. Letztere bewegten sich dagegen mehr oder weniger eng um ihre Ausgangswerte. Die Zahl der zwischen beiden Gruppen nach Bonferroni-Korrektur signifikant unterschiedlichen Parameter halbierte sich nach dem Training von acht auf vier. Entsprechende Hinweise fanden sich in der Literatur nach Kenntnis des Autors bisher nicht.

Drittens scheint sich diese relative Verbesserung der IPS-Patienten gegenüber den gesunden Kontrollprobanden nach dem *Exergaming*-Heimtraining zu einem wesentlichen Teil im *DT*-Bereich abzuspielen. Mit der Schrittlänge beim *DT* Kreuzen und dem Gehtempo beim *DT* Rechnen gab es in zwei *DT*-Parametern nach dem Training keine signifikanten Unterschiede mehr nach Bonferroni-Korrektur zwischen den beiden Gruppen, während die signifikanten Unterschiede in Gehtempo und Schrittlänge ohne *DT* (Schrittlänge bei normalem Gehtempo und Gehtempo bei schnellem Gehen) bestehen blieben.

Letzteres passt zum Ergebnis der Metanalyse von Zhang et al. 2022, die keine signifikante Überlegenheit von *Exergaming* gegenüber traditionellem

körperlichem Training in der Verbesserung von Gehtempo und Schrittlänge beim IPS feststellen konnten (Zhang et al., 2022). Anders als in der vorliegenden Arbeit berichteten die analysierten Studien dabei überwiegend signifikante Verbesserungen der IPS-Patienten in Gehtempo beziehungsweise Schrittlänge durch das Exergaming-Training, die aber oft vergleichbar in den Kontrollgruppen mit traditionellem körperlichem Training auftraten (Shen & Mak, 2014, van den Heuvel et al., 2014, Liao et al., 2015a, Liao et al., 2015b, Gandolfi et al., 2017, de Melo et al., 2018, Ferraz et al., 2018, Song et al., 2018).

Die Schrittlänge beim *DT* Kreuzen und das Gehtempo beim *DT* Rechnen wiederum beinhalten neben der reinen Gang-Aufgabe auch noch einen *DT*-Aspekt, sodass hier postuliert werden kann, dass die relative Verbesserung dieser Parameter in der IPS-Gruppe nach dem *Exergaming*-Heimtraining möglicherweise eher Ausdruck einer Verbesserung der *DT*-Fähigkeiten als der Gehfähigkeit an sich ist.

Ein gewisser Effekt des *Exergaming*-Heimtrainings auf Gangparameter beim IPS, insbesondere unter *DT*-Bedingungen im Sinne der zweiten Fragestellung dieser Arbeit, zeichnet sich also ab. Hinweise für eine parkinsonspezifische Wirkung im Sinne der dritten Fragestellung finden sich ebenfalls. Für den wider Erwarten geringen Effekt kommt das Zusammenspiel verschiedener Faktoren in Betracht:

Erstens könnte der mit dem verwendeten *Exergaming*-Protokoll maximal erreichbare Effekt geringer sein als angenommen, sodass eine größere Studienkohorte notwendig gewesen wäre, um diesen mit einer entsprechenden Signifikanz nachzuweisen. In den 19 zuletzt von Zhang et al. analysierten *Exergaming*-Studien (Zhang et al., 2022) lag die Gruppengröße zwischen 10 und 96 Probanden, wobei größere Gruppen nicht automatisch mit signifikanten Effekten einhergingen. In Bezug auf diese 19 Studien bewegt sich die Gruppengröße der vorliegenden Arbeit genau im Mittelfeld.

Zweitens könnte ein höherer Trainingsumfang erforderlich sein, um den maximal möglichen beziehungsweise einen signifikanten Effekt zu erzielen. Den 19 oben genannten *Exergaming*-Studien lag eine Trainingsdauer von je vier bis

zwölf Wochen zugrunde, wobei die wöchentliche Trainingszeit zwischen 60 und 300 Minuten variierte. Zwar berichten im Extremfall de Melo et al. 2018 bereits nach vier Wochen mit je dreimal 20 Minuten Training, also insgesamt vier Stunden Trainingszeit, positive Effekte – wenn auch ohne Vorteil für die *Exergaming*-Gruppe (de Melo et al., 2018). Aussagekräftiger sind jedoch die Ergebnisse von Feng et al. von 2019, die nach zwölf Wochen zu je fünfmal 45 Minuten Training, also insgesamt 45 Stunden Trainingszeit, klare Vorteile für die *Exergaming*-Gruppe zeigen konnten (Feng et al., 2019). Mit sechs Wochen zu je dreimal 45 Minuten Training, also insgesamt 13,5 Stunden Trainingszeit, liegt die TPD-Studie in Bezug auf diese 19 Studien knapp oberhalb der medianen Gesamttrainingszeit von 13,3 Stunden.

Anhand dieser ersten beiden Punkte und vor dem Hintergrund der in den erwähnten Studien überwiegend positiven Ergebnisse wäre also zunächst zu erwarten gewesen, dass auch in der TPD-Studie durch das *Exergaming*-Training positive Effekte erzielt werden können und sich diese überdies auch statistisch signifikant darstellen lassen. Angesichts einer Vielzahl verschiedener *Exergaming*-Anwendungen und Erfolgskontrollen ist die Vergleichbarkeit jedoch begrenzt.

Drittens könnte ebenso eine höhere physiologische Trainingsintensität erforderlich sein, um den maximal möglichen beziehungsweise einen signifikanten Effekt zu erzielen. Die SPARX2-Studie legt nahe, dass durch hochintensives Training deutlich größere Effekte bis hin zur möglichen Krankheitsmodifikation erreichbar sind (Schenkman et al., 2018). In der TPD-Studie erfolgte kein gezielt hochintensives Training, die Spielanforderungen passten sich automatisch der Probandenleistung an. Einerseits handelt es sich dabei um ein wichtiges Instrument zum Erhalt des Spielspaßes und damit der hohen Motivation und Trainingsadhärenz, die *Exergaming* auszeichnen. Andererseits kann dies dazu führen, dass aufgrund einer zu geringen physiologischen Trainingsintensität ein deutlich submaximaler Trainingseffekt erreicht wird.

Doch auch mittels *Microsoft®-Kinect®*-System scheint physiologisch hochintensives *Exergaming*-Training möglich und mindestens gleich effektiv zu

sein wie entsprechendes Ergometertraining: Für ein physiotherapeutisch betreutes ambulantes Gruppentraining konnten Tollar et al. 2019 die erfolgreiche Kontrolle der Herzfrequenz während des Trainings bei 80 % der altersentsprechenden maximalen Herzfrequenz und signifikante Verbesserungen der Beweglichkeit und weiterer Aspekte berichten, die allerdings nur für die *Berg Balance Scale (BBS)* einen Gruppenvorteil von *Exergaming* gegenüber der Kontrollgruppe mit Ergometertraining zeigten (Tollar et al., 2019). Eine vergleichbare Effektivität von Laufbandtraining und *Exergaming* berichteten de Melo et al. 2018 (de Melo et al., 2018), allerdings ohne Herzfrequenzüberwachung

Viertens könnte der Deckeneffekt die Verbesserungen limitiert haben. So kann die vergleichsweise gering ausgeprägte Verbesserung der insgesamt eher mild betroffenen IPS-Patienten durch das *Exergaming*-Heimtraining in der *iTUG*-Gesamtdauer unter Umständen auch auf ein zu geringes Verbesserungspotenzial zurückgeführt werden, ebenso wie die ausbleibende Signifikanz bei den gesunden Kontrollprobanden. Eine ähnliche Beobachtung machten Alves et al. 2018 (Alves et al., 2018).

Fünftens scheint *Exergaming* bei IPS-Patienten größere Effekte auf die Balance als auf den Gang zu haben, was durch die Verwendung des *Microsoft®-Kinect®*-Systems in der vorliegenden Arbeit möglicherweise verstärkt wurde. Die Metaanalyse von Zhang et al. 2022 zu *Exergaming* bei IPS zeigte Vorteile für *Exergaming* gegenüber traditionellem körperlichem Training in der Verbesserung der *BBS* und des *TUG*, außerdem auch des *6 Minute Walk Test* und *Functional Gait Assessment*. Vorteile in der Verbesserung von Gehtempo oder Schrittlänge konnten dagegen nicht gezeigt werden (Zhang et al., 2022). Garcia-Agundez et al. berichten in ihrer Metanalyse von 2019 im Vergleich zweier *Exergaming*-Systeme insgesamt vergleichbare Ergebnisse, dabei aber größere Verbesserungen im *TUG* nach *Nintendo®-Wii*-Training und dem gegenüber Vorteile in der Verbesserung der Balance durch *Microsoft®-Kinect®*-Training (Garcia-Agundez et al., 2019).

Auch in der *TPD*-Studie zeigten sich Verbesserungen insgesamt am ehesten in Parametern, die über den reinen Gang gradeaus hinausgingen. Neben den

oben genannten *DT*-Parametern fielen nach dem *Exergaming*-Heimtraining nach Bonferroni-Korrektur auch die signifikanten Unterschiede zwischen IPS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden in der Spitzengeschwindigkeit der Transitionen Sitzen-Stehen und Drehen-Sitzen weg.

Dies passt zur Metaanalyse von Radder et al. von 2020, nach der *Exergaming* beim IPS vor allem positive Effekte für Balance und Lebensqualität hat und nicht für Gang (Radder et al., 2020), und kann damit zusammenhängen, dass durch das Training auf der Stelle zwar einzelne große, schnelle Schritte mit entsprechender Schwerpunktverlagerung geübt wurden, allerdings nicht innerhalb eines natürlichen Gangmusters, also in der Fortbewegung. Das macht einen zusätzlichen Transfer des Geübten für eine effektive Gangverbesserung erforderlich, was den praktischen Effekt beeinträchtigt.

Besser geeignet zur direkten Verbesserung von Gangparametern scheint Laufbandtraining zu sein, dabei allein jedoch auf weitere Aspekte, wie beispielsweise die Balance, keine Effekte zu haben (Radder et al., 2020). Hier können Kombinationen wirksam sein: Mirelman et al. konnten 2011 durch ein spezielles sechswöchiges Gangtraining unter *DT*-Bedingungen mittels Laufband und virtuellen Hindernissen Verbesserungen unter anderem in Gehtempo und Schrittlänge bei normalem Gehen erreichen, vergleichbar zu einer Vorstudie ohne virtuelle Realität (VR). Unter *DT*-Bedingungen (Rechnen) zeigte sich allerdings ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Laufbandtraining und VR sowohl in der Verbesserung des Gehtempo als auch der Schrittlänge (Mirelman et al., 2011).

Sechstens könnten sich *Exergaming*-Trainingseffekte außerhalb der gewählten Erfolgskontrollen ausgewirkt haben. Dadurch, dass in dieser Arbeit beim *DT* nur die Gang-Parameter betrachtet wurden, lässt sich keine gesicherte Aussage darüber treffen, welchen Effekt das *Exergaming* auf den jeweils zweiten motorischen beziehungsweise kognitiven Teil des *DT* – das Kreuzen oder das Rechnen – hatte. Denkbar wäre hier, dass die beiden Aufgaben in der Summe nach dem Training besser bewältigt werden konnten, der Effekt sich aber nicht wie erwartet auf die Gang-Parameter auswirkte.

Eine aktuelle Machbarkeitsstudie für ein neues *DT*-Trainingssystem mit *Exergaming*-Charakter (*SMARTfit® Trainer*) von Chua et al. verwendete gar keine quantitativen Gang-Parameter, sondern berichtete 2021 verschiedene klinische Skalen und Tests als Erfolgskontrolle. Angesichts der kleinen Kohorte ($n = 8$) konnten nur Trends gezeigt werden, die insbesondere für die *MDS-UPDRS* Teil II und III Vorteile für das *DT*-Training gegenüber *ST*-Training andeuteten (Chua et al., 2021).

4.3 Exergaming-Heimtraining zur allgemeinen Verbesserung von Alltagsbeeinträchtigungen, motorischen Symptomen und/ oder nicht-motorischen Symptomen beim IPS

Die *MDS-UPDRS* gilt als Goldstandard in der klinischen Untersuchung und Verlaufsbeurteilung des IPS und wird in zahlreichen Studien als Erfolgskontrolle eingesetzt. In dieser Hinsicht ist die analoge Verwendung im Rahmen der vorliegenden Arbeit im Sinne der vierten Fragestellung naheliegend. Ähnlich wie bei der quantitativen Bewegungsmessung ließ sich jedoch kein signifikanter Effekt durch das Training nachweisen, weder in den Teilskalen noch in der Gesamtpunktzahl.

Als mögliche Ursache kommt neben einem tatsächlich fehlenden oder aufgrund der geringen Gruppengröße statistisch nicht nachweisbaren Effekt auch eine von Regnault et al. 2019 gezeigte reduzierte Präzision und Sensitivität der *MDS-UPDRS* für Änderungen im Frühstadium des IPS (≤ 2 nach Hoehn und Yahr) in Betracht (Regnault et al., 2019). Bis auf einen IPS-Patienten mit einem Stadium von 2,5 nach Hoehn und Yahr liegen alle IPS-Patienten der TPD-Studie in diesem Bereich (3 x Stadium 1, 13 x Stadium 2).

Ein Hauptproblem sehen Regnault et al. darin, dass viele Punkte der *MDS-UPDRS* Teil III auf Symptome späterer Stadien zielen, sodass zwar der Krankheitsverlauf insgesamt gut abgebildet ist, am Anfang aber nur eine geringe Differenzierung möglich. Noch kritischer sehen Regnault et al. die *MDS-UPDRS* Teil II, der sie konzeptuelle Schwächen attestieren, sowie teilweise ungeeignete Fragen und Antwortmöglichkeiten für die Bewertung durch die Patienten (Regnault et al., 2019).

Die Abbildung vieler teils sehr unterschiedlicher Teilaspekte in wenigen Teilskalen verschafft zwar einerseits einen guten Überblick über die Krankheitslast im Gesamten. Diskrete Verbesserungen einzelner Teilaspekte können darin allerdings untergehen. Es ist also möglich, dass das *Exergaming*-Training auch hier einen längeren Zeitraum gebraucht hätte, um eine signifikante Veränderung in der *MDS-UPDRS* zu bewirken.

Ähnliches berichteten Yang et al. 2016, die nach sechs Wochen zu je zweimal 50 Minuten *Exergaming*- beziehungsweise konventionellem Balance-Heimtraining zwar in beiden Gruppen Verbesserungen in *TUG* und *BBS*, aber nicht in der *UPDRS* Teil III und auch keinen Gruppenvorteil berichten konnten (Yang et al., 2016).

Cikajlo et al. wiederum konnten 2018 durch ein Heimtraining mittels *Microsoft®-Kinect®*-System für die obere Extremität nach nur drei Wochen mit insgesamt zehn Trainingseinheiten zu je maximal 30 Minuten eine signifikante Verbesserung in der *MDS-UPDRS* III erreichen (Cikajlo et al., 2018). Diese lag mit durchschnittlich 2,25 Punkten allerdings unterhalb der Schwelle minimaler klinischer Relevanz von 3,25 Punkten (Horvath et al., 2015).

Eine Verbesserung der IPS-Patienten durch das *Exergaming*-Training zeigt sich in der vorliegenden Arbeit am ehesten in der subjektiven Wahrnehmung der motorischen Beeinträchtigung: in Teil II der *MDS-UPDRS*. Nach dem Training hatten sich hier die Punktwerte durchschnittlich um 2,0 Punkte verbessert, mit einem $p = 0,09$ allerdings außerhalb des definierten Signifikanzniveaus. Im Gegensatz dazu konnten Pompeu et al. 2012 bei einer medianen Verbesserung der *UPDRS* Teil II um 1,5 bis 2,0 Punkte nach sieben Wochen Training (je zweimal 30 Minuten *Exergaming* und 30 Minuten traditionelles körperliches Training) bei vergleichbarer Gruppengröße ($n = 16$) von einem signifikanten Trainingseffekt berichten (Pompeu et al., 2012).

Für die *MDS-UPDRS* veröffentlichten Horváth et al. zwischen 2015 und 2018 umfangreiche Untersuchungen zum minimalen klinisch relevanten Unterschied (Horvath et al., 2015, Horvath et al., 2017, Makkos et al., 2018). Demnach wäre in der *MDS-UPDRS* Teil II eine Verbesserung um mindestens 3,05 Punkte klinisch relevant (oder eine Verschlechterung um 2,51 Punkte) (Horvath et al.,

2017). Weder von Pompeu et al. noch in der *TPD*-Studie konnten diese Werte erreicht werden.

Auch die leichte Verbesserung der IPS-Patienten dieser Arbeit durch das Training um durchschnittlich 3,0 Punkte in der Gesamtpunktzahl der *MDS-UPDRS* erreicht mit einem $p = 0,19$ weder das definierte Signifikanzniveau noch die Schwelle minimaler klinischer Relevanz von 7,1 Punkten (Makkos et al., 2018).

Insgesamt lässt sich also ein gewisser Trend zur Verbesserung der *MDS-UPDRS* und insbesondere des zweiten Teils durch das Exergaming-Training feststellen, für den sich aber keine Signifikanz oder klinische Relevanz nachweisen lässt. Als Ursachen kommen grundsätzliche Schwächen der Skala, aber auch ein zu geringer oder tatsächlich fehlender Effekt, zum Beispiel aufgrund von zu wenig Training, und die geringe Gruppengröße in Betracht.

4.4 Limitationen

Eine allgemeine Limitation dieser Arbeit sind die im Rahmen der Pilotstudie kleinen Probandenzahlen pro Gruppe, insbesondere in Verbindung mit dem technisch bedingten Datenausfall von Teilmessungen, der die verfügbaren Daten für einzelne Parameter noch weiter einschränkte. Mit dem technischen Fortschritt sollten hier stabilere Systeme zur Verfügung stehen. Dropouts während der laufenden Studie wurden, soweit möglich, durch Rekrutierung weiterer geeigneter Probanden substituiert, was zwar einerseits half, eine gewisse Fallzahl aufrechtzuerhalten, aber andererseits nicht dem *Intention-to-treat*-Ansatz entspricht.

Mit Bezug auf das Training ist anzumerken, dass eine Verblindung der Probanden mit dem vorliegenden Studiendesign nicht möglich war. Diese ist bei Trainingsstudien im Unterschied beispielsweise zu Medikamentenstudien ohnehin kaum sinnvoll erreichbar. Auch eine Kontrollgruppe mit IPS-Patienten ohne spezielles Training war nicht Teil der Studie. Zudem erfolgte die Kontrolle des durchgeführten Trainings lediglich anhand der probandengeführten Trainingsprotokolle, sodass eine wirklichkeitsgetreue Wiedergabe nicht

garantiert werden kann. Hier wäre eine Überprüfung anhand aufgezeichneter Daten der Trainingssysteme inzwischen technisch möglich und objektiver.

Die Datenerhebung bei den Visiten erfolgte nach einem standardisierten Protokoll, die Untersuchungsreihenfolge und -zeitpunkte wurden allerdings nach Verfügbarkeit von Terminen und Messgeräten individuell angepasst. Außerdem waren mehrere verschiedene Untersucher beteiligt, die zudem nicht für die Gruppenzuteilung verblindet waren. Hier können beispielsweise unterschiedliche Medikamentenwirkungen, Tageszeit- und Reihenfolge- sowie Untersucher-effekte nicht ausgeschlossen werden. Letztlich kann auch der Einfluss von Wirkungsfluktuationen nicht sicher beurteilt werden, da keine Standardisierung der Erhebungen mit Bezug auf den Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme (*On/Off*) erfolgte. Ein wesentlicher Effekt scheint angesichts kaum vorhandener relevanter Fluktuationen (Median der *MDS-UPDRS* Teil IV: 0) allerdings unwahrscheinlich. Bis auf eine Ausnahme, die zudem keine funktionellen Beeinträchtigungen durch Fluktuationen (*MDS-UPDRS* 4.4: 0 Punkte) sowie keine motorischen Fluktuationen (*MDS-UPDRS* 4.5: 0 Punkte) angab, fanden außerdem alle Messungen nach klinischer Einschätzung (*MDS-UPDRS* 3b) im medikamentösen *On* statt. Damit erscheint ein relevanter Einfluss möglicher Wirkungsfluktuationen auf die erhobenen Daten insgesamt unwahrscheinlich. Für zukünftige Studien wäre zu erwägen, ob beziehungsweise wie eine Standardisierung des Untersuchungszeitpunktes zu realisieren und anzustreben ist (z. B. im teilstationären Rahmen morgens vor der Medikamenteneinnahme im sicheren *Off*).

Um Lerneffekte zu reduzieren, wurden beim kognitiv-motorischen *Dual Tasking* unterschiedliche vergleichbare Ausgangszahlen für die fortlaufende Subtraktion verwendet. Bei anderen quantitativ-motorischen Messungen existierten keine Parallelversionen, sodass Lerneffekte – insbesondere beim *iTUG* und beim motorisch-motorischen *DT* (Kreuzen) – nicht auszuschließen sind.

4.5 Fazit und Ausblick

Diese Arbeit konnte zeigen, dass sich mit der vorgestellten Auswahl an Parametern der quantitativen Bewegungsmessung mittels *Mobility Lab*® objektiv

zahlreiche signifikante Unterschiede im Gang von IPS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden feststellen lassen – auch unter *DT*-Bedingungen.

Entgegen den Erwartungen zeigten sich nach sechs Wochen gezielten *Exergaming*-Heimtrainings allerdings nur wenige signifikante Veränderungen dieser Parameter, wobei keine der beiden Gruppen nachweislich mehr vom Training profitierte als die andere. Mit den in dieser Arbeit verwendeten Methoden konnte also kein Nachweis einer spezifischen Verbesserung von Gang-Parametern bei IPS-Patienten, insbesondere in *DT*-Situationen, durch ein sechswöchiges *Exergaming*-Heimtraining erbracht werden. Auch in der Literatur existiert dafür bisher keine ausreichende Evidenz. Viele Vorstudien unterstützen allerdings die Verwendung von *Exergaming* zum (Gang-)Training beim IPS. Einige Hinweise auf eine spezifische Wirkung des *Exergaming*-Trainings bei IPS-Patienten lassen sich auch in dieser Arbeit ableiten:

So scheint die insgesamt verkürzte Zeit, die die Gesamtkohorte nach dem Training für den *iTUG* benötigte, ohne dass sich ein Gruppenvorteil zeigte, in Anbetracht der gruppeninternen Längsschnittdaten wesentlich auf die IPS-Gruppe zurückzuführen zu sein. Hier fand sich im Gegensatz zur Gruppe der gesunden Kontrollprobanden eine signifikante Verbesserung durch das Training ($p < 0,05$), die allerdings nicht das für multiples Testen korrigierte Signifikanzniveau erreichte. Für die Verbesserung der Gesamtkohorte in der Spitzenwinkelgeschwindigkeit des Hinsetzens ergab sich kein Hinweis auf einen spezifischen Effekt bei den IPS-Patienten. Die geringere Anzahl signifikant unterschiedlicher Parameter zwischen IPS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden nach dem Training und nach Bonferroni-Korrektur insbesondere unter *DT*-Bedingungen kann als Hinweis auf eine Verbesserung der *DT*-Fähigkeiten der IPS-Patienten gelten. Auch die meisten anderen Parameter der IPS-Patienten einschließlich der *MDS-UPDRS* verbesserten sich durch das Training tendenziell, während sich die der gesunden Kontrollprobanden mehr oder weniger eng um die Ausgangswerte bewegten.

Insgesamt scheint der Verbesserungstrend durch das *Exergaming*-Training mit der *iTUG*-Gesamtdauer und den beiden *DT*-Parametern insbesondere solche Parameter zu betreffen, die über den reinen Gang geradeaus hinausgehen.

Diese Verbesserung eher der funktionellen Mobilität passt zur Metaanalyse von Radder et al. aus 2020, der zufolge *Exergaming* insbesondere Balance und Lebensqualität verbessert, während für isolierte Gang-Verbesserungen vor allem Laufbandtraining geeignet ist (Radder et al., 2020). Auch der Verbesserungstrend insbesondere der *MDS-UPRDS* Teil II – Motorische Aspekte bei Erfahrungen des täglichen Lebens – deutet in diese Richtung.

Der Effekt scheint allerdings kleiner zu sein beziehungsweise mehr Training zur vollen Entfaltung zu benötigen als zunächst angenommen, sodass weitere Studien mit einer größeren Probandenzahl und intensiviertem Training nötig sind, um eine mögliche parkinsonspezifische Wirksamkeit von *Exergaming* zu belegen.

Wünschenswert wären auch Subgruppenanalysen unterschiedlich schwer betroffener Krankheitsstadien, um mögliche Deckeneffekte, wie sie Alves et al. 2018 für den *TUG* postulierten (Alves et al., 2018), und ein potenziell besseres Ansprechen schwerer betroffener IPS-Patienten zu untersuchen. Dies erfordert einerseits eine noch höhere Probandenzahl, wie sie am ehesten in einem multizentrischen Ansatz zu erreichen ist, und andererseits spätestens ab einem mit höheren Stadien verbundenen Sturzrisiko eine physiotherapeutische Supervision des Trainings.

Weitere Studien zur Trainingsmethode wären sinnvoll, um zu überprüfen, ob beziehungsweise wie mit der entsprechenden Spielauswahl ein physiologisch hochintensives *Exergaming*-Heimtraining bei 80 % der maximalen individuellen Herzfrequenz sicher möglich und zu überwachen ist. Die Ergebnisse der *SPARX2*-Studie legen nahe, dass dadurch ein besonderer Nutzen bis hin zur Modifikation des Krankheitsverlaufs möglich wäre (Schenkman et al., 2018). Ließe sich ein solcher Effekt auch mit einem Heimtraining erzielen, wäre das von großer Bedeutung für Millionen IPS-Patienten, da dies eine Anwendung in der Breite ermöglichen würde, wie sie über Ambulanzen und Physiotherapiepraxen gar nicht zu leisten ist.

Entscheidend ist dabei auch, Motivation und Trainingsadhärenz, die durch den spielerisch motivierenden Charakter von *Exergaming* besonders gefördert

werden, in der Daueranwendung zu erhalten, um die mutmaßlich hohe erforderliche Trainingsintensität zu erreichen und beizubehalten.

Welche Häufigkeit und Dauer der einzelnen Trainingseinheiten bei einem kontinuierlichen *Exergaming*-Training erforderlich sind, um einen positiven Effekt zu erzielen, und welche überhaupt realistisch erreichbar, sollte in einem Beobachtungszeitraum von mindestens sechs Monaten, besser mehreren Jahren, verfolgt werden.

Über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr sollte auch erkennbar werden, wie lange durch das Training weitere Verbesserungen erzielt werden können beziehungsweise ob ein Plateau-Effekt einsetzt. Allerdings wird es mit zunehmender Länge des Beobachtungszeitraumes zwangsläufig zu Änderungen beziehungsweise dem Beginn einer dopaminergen Medikation kommen, was die Beurteilung des Effekts erschweren kann, da für die meisten Aspekte des IPS bisher größere Effekte durch L-Dopa als durch körperliches Training beschrieben sind.

Eine weitere wichtige Überlegung könnte sein, inwieweit die entsprechenden Erfolgskontrollen telemedizinisch, also zum Beispiel direkt über das verwendete *Exergaming*-System erhoben werden können. Auf diese Art ließe sich die Zahl klinischer Visiten und damit der Aufwand für die Probanden möglicherweise deutlich reduzieren – und dadurch auch die Ausfälle bei Folgeuntersuchungen. Generell liegt in der Telemedizin ein Entwicklungstrend, der große Herausforderungen hinsichtlich Datensicherheit und -verarbeitung mit sich bringt, aber gerade bei der Verwendung relativ einfach und kostengünstig kommerziell verfügbarer Systeme großes Potenzial für eine Versorgungsverbesserung insbesondere mobilitätseingeschränkter aber auch terminlich stark ausgelasteter Patienten bietet.

Exergaming-Heimtraining für IPS-Patienten, wie es in dieser Arbeit erfolgreich angewendet wurde, ist ein erster Schritt in diese Richtung, dem hoffentlich viele weitere zum Wohle von Millionen Patienten folgen werden.

5 Zusammenfassung

Das IPS ist mit sechs Millionen Betroffenen weltweit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und zu unterscheiden von sekundären und atypischen Parkinsonsyndromen. Der Untergang dopaminerger Zellen in der Substantia nigra führt durch Dopaminmangel zu den Kardinalsymptomen Rigor, Tremor, Bradykinese und im Verlauf auch zu Haltungsinstabilität sowie zu einem breiten Spektrum nicht-motorischer Symptome, die der Diagnose eines IPS teils Jahre vorausgehen können.

Die Diagnose erfolgt in der Regel klinisch durch Anamnese und neurologische Untersuchung anhand der Diagnosekriterien der *MDS* (Postuma et al., 2015). Ergänzend können Bildgebung und weitere Tests, zum Beispiel quantitative Bewegungsmessung, zum Einsatz kommen. Goldstandard in der Verlaufsbeurteilung ist die *MDS-UPDRS* (Goetz et al., 2008).

Zentraler Baustein der Therapie ist die dopaminerge Medikation, um die vorhandenen Defizite auszugleichen. Nicht alle Symptome des IPS jedoch lassen sich damit verbessern und es gibt derzeit keine kausale, kurative Therapie. Eine besondere Rolle kommt daher der konservativen Therapie und dem körperlichen Training zu. Inzwischen gibt es hier sogar Hinweise auf eine mögliche krankheitsmodifizierende Wirkung (Schenkman et al., 2018).

Mehrere Studien zeigen die Wirksamkeit von *Exergaming* bei IPS-Patienten (Zhang et al., 2022) als Kombination eines kognitiven und körperlichen Trainings in Form einer kontinuierlichen *DT*-Anwendung, die mittels kommerziell kostengünstig erhältlicher Ausstattung (z. B. *Microsoft®-Kinect®*-System) auch als Heimtraining sicher durchgeführt werden kann (Esculier et al., 2012).

Diese Arbeit untersucht als erste, ob sich durch solches *Exergaming* im Heimtraining gezielt parkinsonspezifische Defizite im Gang und insbesondere beim *Dual Tasking* verbessern lassen.

Hierfür wurden quantitative Bewegungsparameter von 17 gesunden Kontrollprobanden und 17 IPS-Patienten der Stadien 1 bis 2,5 nach Hoehn und Yahr sowie deren *MDS-UPDRS* vor und nach einem sechswöchigen *Exergaming*-Heimtraining erhoben und analysiert. Dieses erfolgte dreimal pro

Woche für je insgesamt 45 Minuten mittels *Microsoft®-Kinect®*-System und drei Spielen aus dem Spielepaket „*Your shape: Fitness evolved 2012*“, die große, zügige Bewegungen fördern sollten. Hinsichtlich Alter und Geschlecht waren beide Gruppen vergleichbar. Die meisten der mittels *Mobility-Lab®*-System erhobenen quantitativen Bewegungsparameter unterschieden sich zu Beginn signifikant zwischen IPS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden.

Nach dem Training zeigten sich Verbesserungen der Gesamtkohorte in der Gesamtdauer des *iTUG* und der Spitzenwinkelgeschwindigkeit beim Hinsetzen, ohne dass sich ein Gruppenvorteil zeigen ließ. Der gruppeninterne Längsschnitt legt jedoch nahe, dass die Verbesserung im *iTUG* maßgeblich von der IPS-Gruppe getrieben wurde, und zeigt hier anders als in der Kontrollgruppe insgesamt einen Verbesserungstrend der meisten Parameter. Passend dazu lässt sich im Querschnitt ein Annäherungstrend der IPS-Gruppe an die Kontrollgruppe insbesondere unter *DT*-Aspekten ableiten. Ein Verbesserungstrend der IPS-Patienten zeigte sich auch für die *MDS-UPDRS*, insbesondere in Teil II.

Als mögliche Ursachen für das Ausbleiben eines signifikanten Effekts kommen vor allem eine zu geringe Effekt- beziehungsweise Gruppengröße oder Trainingsdosis, Schwächen der *MDS-UPDRS* in frühen Stadien (Regnault et al., 2019) und eine schwerpunktmäßige Abbildung des Effekts jenseits der verwendeten Parameter, beispielsweise in Balance und Drehung, in Frage (Horak & Mancini, 2013, Radder et al., 2020).

Insgesamt konnte diese Arbeit keine unmittelbaren Belege für eine spezifische Verbesserung von Gang-Parametern und *Dual Tasking* beim IPS durch ein gezieltes *Exergaming*-Heimtraining erbringen. Im Pilotstudierahmen konnte sie jedoch erste Hinweise in Form eines entsprechenden Trends liefern, dass IPS-Patienten durch gezielte Adressierung parkinsonspezifischer Defizite besonders von einem *Exergaming*-Training profitieren können.

Der Effekt scheint allerdings kleiner zu sein beziehungsweise mehr Training zur vollen Entfaltung zu benötigen als angenommen, sodass weitere Studien mit einer größeren Probandenzahl und intensiviertem Training nötig sind, um eine mögliche parkinsonspezifische Wirksamkeit von *Exergaming* – gegebenenfalls auch in Subgruppen – zu belegen.

6 Literaturverzeichnis

- AHLSKOG JE 2018. Aerobic Exercise: Evidence for a Direct Brain Effect to Slow Parkinson Disease Progression. *Mayo Clin Proc*, 93, 360-372.
- AHLSKOG JE, MUENTER MD 2001. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*, 16, 448-458.
- ALVES MLM, MESQUITA BS, MORAIS WS, LEAL JC, SATLER CE, DOS SANTOS MENDES FA 2018. Nintendo Wii Versus Xbox Kinect for Assisting People With Parkinson's Disease. *Percept Mot Skills*, 125, 546-565.
- ARMSTRONG MJ, OKUN MS 2020. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*, 323, 548-560.
- ASSAD O, HERMANN R, LILLA D, MELLIES B, MEYER R, SHEVACH L, SIEGEL S, SPRINGER M, TIEMKEO S, VOGES J, WIEFERICH J, HERRLICH M, KRAUSE M, MALAKA R. Motion-Based Games for Parkinson's Disease Patients. In: ANACLETO J C, FELLS S, GRAHAM N, KAPRALOS B, SAIF EL-NASR M & STANLEY K, eds. Entertainment Computing – ICEC 2011, 2011// 2011 Berlin, Heidelberg. Springer Berlin Heidelberg, 47-58.
- BECK AT 1961. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561.
- BERG D, ADLER CH, BLOEM BR, CHAN P, GASSER T, GOETZ CG, HALLIDAY G, LANG AE, LEWIS S, LI Y, LIEPELT-SCARFONE I, LITVAN I, MAREK K, MAETZLER C, MI T, OBESO J, OERTEL W, OLANOW CW, POEWE W, RIOS-ROMENETS S, SCHAFFER E, SEPPI K, HEIM B, SLOW E, STERN M, BLEDSOE IO, DEUSCHL G, POSTUMA RB 2018. Movement disorder society criteria for clinically established early Parkinson's disease. *Mov Disord*, 33, 1643-1646.
- BERG D, POSTUMA RB, ADLER CH, BLOEM BR, CHAN P, DUBOIS B, GASSER T, GOETZ CG, HALLIDAY G, JOSEPH L, LANG AE, LIEPELT-SCARFONE I, LITVAN I, MAREK K, OBESO J, OERTEL W, OLANOW CW, POEWE W, STERN M, DEUSCHL G 2015. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30, 1600-1611.
- BERG D, POSTUMA RB, BLOEM B, CHAN P, DUBOIS B, GASSER T, GOETZ CG, HALLIDAY GM, HARDY J, LANG AE, LITVAN I, MAREK K, OBESO J, OERTEL W, OLANOW CW, POEWE W, STERN M, DEUSCHL G 2014. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 29, 454-462.
- BRAAK H, DEL TREDICI K, RÜB U, DE VOS RAI, JANSEN STEUR ENH, BRAAK E 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24, 197-211.
- BREIT S, SPIEKER S, SCHULZ JB, GASSER T 2008. Long-term EMG recordings differentiate between parkinsonian and essential tremor. *J Neurol*, 255, 103-111.
- CHRISTINE CW, AUINGER P, JOSLIN A, YELPAALA Y, GREEN R, PARKINSON STUDY GROUP DI 2018. Vitamin B12 and Homocysteine

- Levels Predict Different Outcomes in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 33, 762-770.
- CHUA LK, CHUNG YC, BELLARD D, SWAN L, GOBREIAL N, ROMANO A, GLATT R, BONAGUIDI MA, LEE DJ, JIN Y, LIU CY, FISHER BE 2021. Gamified Dual-Task Training for Individuals with Parkinson Disease: An Exploratory Study on Feasibility, Safety, and Efficacy. *Int J Environ Res Public Health*, 18.
- CIKAJLO I, HUKIC A, DOLINSEK I, ZAJC D, VESEL M, KRIZMANIC T, BLAZICA B, BIASIZZO A, NOVAK F, PETERLIN POTISK K 2018. Can telerehabilitation games lead to functional improvement of upper extremities in individuals with Parkinson's disease? *Int J Rehabil Res*, 41, 230-238.
- CLARKE CE, PATEL S, IVES N, RICK CE, DOWLING F, WOOLLEY R, WHEATLEY K, WALKER MF, SACKLEY CM, GROUP PRC 2016. Physiotherapy and Occupational Therapy vs No Therapy in Mild to Moderate Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 73, 291-299.
- DALRYMPLE-ALFORD JC, MACASKILL MR, NAKAS CT, LIVINGSTON L, GRAHAM C, CRUCIAN GP, MELZER TR, KIRWAN J, KEENAN R, WELLS S, PORTER RJ, WATTS R, ANDERSON TJ 2010. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 75, 1717-1725.
- DE MELO GEL, KLEINER AFR, LOPES JBP, DUMONT AJL, LAZZARI RD, GALLI M, OLIVEIRA CS 2018. Effect of virtual reality training on walking distance and physical fitness in individuals with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*, 42, 473-480.
- DE VERA M, RAHMAN MM, RANKIN J, KOPEC J, GAO X, CHOI H 2008. Gout and the risk of Parkinson's disease: a cohort study. *Arthritis Rheum*, 59, 1549-1554.
- DEWEY DC, MIOCINOVIC S, BERNSTEIN I, KHEMANI P, DEWEY RB, 3RD, QUERRY R, CHITNIS S, DEWEY RB, JR. 2014. Automated gait and balance parameters diagnose and correlate with severity in Parkinson disease. *J Neurol Sci*, 345, 131-138.
- DIJKSTRA F, DE VOLDER I, VIAENE M, CRAS P, CROSIERS D 2022. Polysomnographic Predictors of Sleep, Motor, and Cognitive Dysfunction Progression in Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 22, 657-674.
- DOPPLER K, JENTSCHKE HM, SCHULMEYER L, VADASZ D, JANZEN A, LUSTER M, HOFFKEN H, MAYER G, BRUMBERG J, BOOIJ J, MUSACCHIO T, KLEBE S, SITTIG-WIEGAND E, VOLKMANN J, SOMMER C, OERTEL WH 2017. Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 133, 535-545.
- DORSEY ER, ELBAZ A, NICHOLS E, ABBASI N, ABD-ALLAH F, ABDELALIM A, ADSUAR JC, ANSHA MG, BRAYNE C, CHOI J-YJ, COLLADO-MATEO D, DAHODWALA N, DO HP, EDESSA D, ENDRES M, FERESHTEHNEJAD S-M, FOREMAN KJ, GANKPE FG, GUPTA R, HAMIDI S, HANKEY GJ, HAY SI, HEGAZY MI, HIBSTU DT, KASAEIAN

- A, KHADER Y, KHALIL I, KHANG Y-H, KIM YJ, KOKUBO Y, LOGROSCINO G, MASSANO J, MOHAMED IBRAHIM N, MOHAMMED MA, MOHAMMADI A, MORADI-LAKEH M, NAGHAVI M, NGUYEN BT, NIRAYO YL, OGBO FA, OWOLABI MO, PEREIRA DM, POSTMA MJ, QORBANI M, RAHMAN MA, ROBA KT, SAFARI H, SAFIRI S, SATPATHY M, SAWHNEY M, SHAFIEESABET A, SHIFERAW MS, SMITH M, SZOEKE CEI, TABARÉS-SEISDEDOS R, TRUONG NT, UKWAJA KN, VENKETASUBRAMANIAN N, VILLAFAINA S, WELDEGWERGS KG, WESTERMAN R, WIJERATNE T, WINKLER AS, XUAN BT, YONEMOTO N, FEIGIN VL, VOS T, MURRAY CJL 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, 939-953.
- DOS SANTOS MENDES FA, POMPEU JE, MODENESI LOBO A, GUEDES DA SILVA K, OLIVEIRA TDE P, PETERSON ZOMIGNANI A, PIMENTEL PIEMONTE ME 2012. Motor learning, retention and transfer after virtual-reality-based training in Parkinson's disease - effect of motor and cognitive demands of games: a longitudinal, controlled clinical study. *Physiotherapy*, 98, 217-223.
- EDWARDS MJ 2013. Dopamine agonist withdrawal syndrome (DAWS): perils of flicking the dopamine 'switch'. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84, 120.
- ESCULIER JF, VAUDRIN J, BERIAULT P, GAGNON K, TREMBLAY LE 2012. Home-based balance training programme using Wii Fit with balance board for Parkinson's disease: a pilot study. *J Rehabil Med*, 44, 144-150.
- FAHN S., ELTON R.L., UPDRS PROGRAM MEMBERS 1987. Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent developments in Parkinson's disease*, 2, 153–163, 293–304.
- FANCIULLI A, CAMPESE N, WENNING GK 2019. The Schellong test: detecting orthostatic blood pressure and heart rate changes in German-speaking countries. *Clin Auton Res*, 29, 363-366.
- FEARNLEY JM, LEES AJ 1991. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 114 (Pt 5), 2283-2301.
- FENG H, LI C, LIU J, WANG L, MA J, LI G, GAN L, SHANG X, WU Z 2019. Virtual Reality Rehabilitation Versus Conventional Physical Therapy for Improving Balance and Gait in Parkinson's Disease Patients: A Randomized Controlled Trial. *Med Sci Monit*, 25, 4186-4192.
- FERESHTEHNEJAD SM, ZEIGHAMI Y, DAGHER A, POSTUMA RB 2017. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. *Brain*, 140, 1959-1976.
- FERRAZ DD, TRIPPO KV, DUARTE GP, NETO MG, BERNARDES SANTOS KO, FILHO JO 2018. The Effects of Functional Training, Bicycle Exercise, and Exergaming on Walking Capacity of Elderly Patients With Parkinson Disease: A Pilot Randomized Controlled Single-blinded Trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 99, 826-833.
- FOX SH, KATZENSCHLAGER R, LIM SY, BARTON B, DE BIE RMA, SEPPI K, COELHO M, SAMPAIO C, MOVEMENT DISORDER SOCIETY EVIDENCE-BASED MEDICINE C 2018. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on

- treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 33, 1248-1266.
- GALNA B, JACKSON D, SCHOFIELD G, MCNANEY R, WEBSTER M, BARRY G, MHIRIPIRI D, BALAAM M, OLIVIER P, ROCHESTER L 2014. Retraining function in people with Parkinson's disease using the Microsoft kinect: game design and pilot testing. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 11, 60.
- GANDOLFI M, GEROIN C, DIMITROVA E, BOLDRINI P, WALDNER A, BONADIMAN S, PICELLI A, REGAZZO S, STIRBU E, PRIMON D, BOSELLO C, GRAVINA AR, PERON L, TREVISAN M, GARCIA AC, MENEL A, BLOCCARI L, VALE N, SALTUARI L, TINAZZI M, SMANIA N 2017. Virtual Reality Telerehabilitation for Postural Instability in Parkinson's Disease: A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Biomed Res Int*, 2017, 7962826.
- GARCIA-AGUNDEZ A, FOLKERTS AK, KONRAD R, CASERMAN P, TREGEL T, GOOSSES M, GOBEL S, KALBE E 2019. Recent advances in rehabilitation for Parkinson's Disease with Exergames: A Systematic Review. *J Neuroeng Rehabil*, 16, 17.
- GARCIA-RUIZ PJ, MARTINEZ CASTRILLO JC, ALONSO-CANOVAS A, HERRANZ BARCENAS 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85, 840-844.
- GILL DJ, FRESHMAN A, BLENDER JA, RAVINA B 2008. The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23, 1043-1046.
- GODINHO C, DOMINGOS J, CUNHA G, SANTOS AT, FERNANDES RM, ABREU D, GONCALVES N, MATTHEWS H, ISAACS T, DUFFEN J, AL-JAWAD A, LARSEN F, SERRANO A, WEBER P, THOMS A, SOLLINGER S, GRAESSNER H, MAETZLER W, FERREIRA JJ 2016. A systematic review of the characteristics and validity of monitoring technologies to assess Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil*, 13, 24.
- GOETZ CG, POEWE W, RASCOL O, SAMPAIO C 2005. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord*, 20, 523-539.
- GOETZ CG, TILLEY BC, SHAFTMAN SR, STEBBINS GT, FAHN S, MARTINEZ-MARTIN P, POEWE W, SAMPAIO C, STERN MB, DODEL R, DUBOIS B, HOLLOWAY R, JANKOVIC J, KULISEVSKY J, LANG AE, LEES A, LEURGANS S, LEWITT PA, NYENHUIS D, OLANOW CW, RASCOL O, SCHRAG A, TERESI JA, VAN HILTEN JJ, LAPELLE N 2008. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 23, 2129-2170.
- GROUP PDMC, GRAY R, IVES N, RICK C, PATEL S, GRAY A, JENKINSON C, MCINTOSH E, WHEATLEY K, WILLIAMS A, CLARKE CE 2014. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's

- disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet*, 384, 1196-1205.
- GUPTA R, KUMAR G, KUMAR S, THAKUR B, TIWARI R, VERMA AK 2022. The Swallow Tail Sign of Substantia Nigra: A Case-Control Study to Establish Its Role in Diagnosis of Parkinson Disease on 3T MRI. *J Neurosci Rural Pract*, 13, 181-185.
- HEINZEL S, BERG D, BINDER S, EBERSBACH G, HICKSTEIN L, HERBST H, LORRAIN M, WELLACH I, MAETZLER W, PETERSEN G, SCHMEDT N, VOLKMANN J, WOITALLA D, AMELUNG V 2018. Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany? *Front Neurol*, 9, 500.
- HEINZEL S, MAECHTEL M, HASMANN SE, HOBERT MA, HEGER T, BERG D, MAETZLER W 2016. Motor dual-tasking deficits predict falls in Parkinson's disease: A prospective study. *Parkinsonism Relat Disord*, 26, 73-77.
- HERZ NB, MEHTA SH, SETHI KD, JACKSON P, HALL P, MORGAN JC 2013. Nintendo Wii rehabilitation ("Wii-hab") provides benefits in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 19, 1039-1042.
- HOBERT MA, MAETZLER W, AMINIAN K, CHIARI L 2014. Technical and clinical view on ambulatory assessment in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 130, 139-147.
- HOEHN MM, YAHR MD 1967. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 17, 427-427.
- HORAK FB, MANCINI M 2013. Objective biomarkers of balance and gait for Parkinson's disease using body-worn sensors. *Mov Disord*, 28, 1544-1551.
- HORVATH K, ASCHERMANN Z, ACS P, DELI G, JANSZKY J, KOMOLY S, BALAZS E, TAKACS K, KARADI K, KOVACS N 2015. Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS. *Parkinsonism Relat Disord*, 21, 1421-1426.
- HORVATH K, ASCHERMANN Z, KOVACS M, MAKKOS A, HARMAT M, JANSZKY J, KOMOLY S, KARADI K, KOVACS N 2017. Minimal clinically important differences for the experiences of daily living parts of movement disorder society-sponsored unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord*, 32, 789-793.
- HUGHES AJ, DANIEL SE, KILFORD L, LEES AJ 1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55, 181-184.
- HUMMEL T, KOBAL G, GUDZIOL H, MACKAY-SIM A 2007. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264, 237-243.
- JACOBS JV, NUTT JG, CARLSON-KUHTA P, ALLEN R, HORAK FB 2014. Dual tasking during postural stepping responses increases falls but not freezing in people with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 20, 779-781.

- JIA F, FELLNER A, KUMAR KR 2022. Monogenic Parkinson's Disease: Genotype, Phenotype, Pathophysiology, and Genetic Testing. *Genes (Basel)*, 13.
- KLUGE A, BUNK J, SCHAEFFER E, DROBNY A, XIANG W, KNACKE H, BUB S, LUCKSTADT W, ARNOLD P, LUCIUS R, BERG D, ZUNKE F 2022. Detection of neuron-derived pathological alpha-synuclein in blood. *Brain*, 145, 3058-3071.
- KOULI A, TORSNEY KM, KUAN WL 2018. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: STOKER T B & GREENLAND J C (eds.) *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Brisbane (AU).
- KYROZIS A, GHIKA A, STATHOPOULOS P, VASSILOPOULOS D, TRICHOPOULOS D, TRICHOPOULOU A 2013. Dietary and lifestyle variables in relation to incidence of Parkinson's disease in Greece. *Eur J Epidemiol*, 28, 67-77.
- LARSON PS 2021. Improved Delivery Methods for Gene Therapy and Cell Transplantation in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 11, S199-S206.
- LIAO Y-Y, YANG Y-R, WU Y-R, WANG R-Y 2015a. Virtual Reality-Based Wii Fit Training in Improving Muscle Strength, Sensory Integration Ability, and Walking Abilities in Patients with Parkinson's Disease: A Randomized Control Trial. *International Journal of Gerontology*, 9, 190-195.
- LIAO YY, YANG YR, CHENG SJ, WU YR, FUH JL, WANG RY 2015b. Virtual Reality-Based Training to Improve Obstacle-Crossing Performance and Dynamic Balance in Patients With Parkinson's Disease. *Neurorehabil Neural Repair*, 29, 658-667.
- LOTANKAR S, PRABHAVALKAR KS, BHATT LK 2017. Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. *Neurosci Bull*, 33, 585-597.
- MAETZLER W, DOMINGOS J, SRULIJES K, FERREIRA JJ, BLOEM BR 2013. Quantitative wearable sensors for objective assessment of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 28, 1628-1637.
- MAKKOS A, KOVACS M, ASCHERMANN Z, HARMAT M, JANSZKY J, KARADI K, KOVACS N 2018. Are the MDS-UPDRS-Based Composite Scores Clinically Applicable? *Mov Disord*, 33, 835-839.
- MANCINI M, HORAK FB 2016. Potential of APDM mobility lab for the monitoring of the progression of Parkinson's disease. *Expert Rev Med Devices*, 13, 455-462.
- MANCINI M, KING L, SALARIAN A, HOLMSTROM L, MCNAMES J, HORAK FB 2011. Mobility Lab to Assess Balance and Gait with Synchronized Body-worn Sensors. *J Bioeng Biomed Sci*, Suppl 1, 007.
- MARTINEZ-MARTIN P, RODRIGUEZ-BLAZQUEZ C, ALVAREZ-SANCHEZ M, ARAKAKI T, BERGARECHE-YARZA A, CHADE A, GARRETTO N, GERSHANIK O, KURTIS MM, MARTINEZ-CASTRILLO JC, MENDOZA-RODRIGUEZ A, MOORE HP, RODRIGUEZ-VIOLANTE M, SINGER C, TILLEY BC, HUANG J, STEBBINS GT, GOETZ CG 2013. Expanded and independent validation of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). *J Neurol*, 260, 228-236.

- MCCARTER SJ, STANG C, TURCANO P, MIELKE MM, ALI F, BOWER JH, SAVICA R 2020. Higher vitamin B12 level at Parkinson's disease diagnosis is associated with lower risk of future dementia. *Parkinsonism & Related Disorders*, 73, 19-22.
- MEI YL, YANG J, WU ZR, YANG Y, XU YM 2021. Transcranial Sonography of the Substantia Nigra for the Differential Diagnosis of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders: A Meta-Analysis. *Parkinsons Dis*, 2021, 8891874.
- MEIGAL AY, RISSANEN SM, TARVAINEN MP, AIRAKSINEN O, KANKAANPAA M, KARJALAINEN PA 2013. Non-Linear EMG Parameters for Differential and Early Diagnostics of Parkinson's Disease. *Front Neurol*, 4, 135.
- MIRELMAN A, MAIDAN I, HERMAN T, DEUTSCH JE, GILADI N, HAUSDORFF JM 2011. Virtual reality for gait training: can it induce motor learning to enhance complex walking and reduce fall risk in patients with Parkinson's disease? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 66, 234-240.
- MOORE E, MANDER A, AMES D, CARNE R, SANDERS K, WATTERS D 2012. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *Int Psychogeriatr*, 24, 541-556.
- MORLEY JE, MALMSTROM TK, MILLER DK 2012. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*, 16, 601-608.
- MORRIS ME, IANSEK R, MATYAS TA, SUMMERS JJ 1994. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 117 (Pt 5), 1169-1181.
- MURO-DE-LA-HERRAN A, GARCIA-ZAPIRAIN B, MENDEZ-ZORRILLA A 2014. Gait analysis methods: an overview of wearable and non-wearable systems, highlighting clinical applications. *Sensors (Basel)*, 14, 3362-3394.
- NALLS MA, BLAUWENDRAAT C, VALLERGA CL, HEILBRON K, BANDRESCIGA S, CHANG D, TAN M, KIA DA, NOYCE AJ, XUE A, BRAS J, YOUNG E, VON COELLN R, SIMON-SANCHEZ J, SCHULTE C, SHARMA M, KROHN L, PIHLSTROM L, SIITONEN A, IWAKI H, LEONARD H, FAGHRI F, GIBBS JR, HERNANDEZ DG, SCHOLZ SW, BOTIA JA, MARTINEZ M, CORVOL JC, LESAGE S, JANKOVIC J, SHULMAN LM, SUTHERLAND M, TIENARI P, MAJAMAA K, TOFT M, ANDREASSEN OA, BANGALE T, BRICE A, YANG J, GAN-OR Z, GASSER T, HEUTINK P, SHULMAN JM, WOOD NW, HINDS DA, HARDY JA, MORRIS HR, GRATTEN J, VISSCHER PM, GRAHAM RR, SINGLETON AB, ANDME RESEARCH T, SYSTEM GENOMICS OF PARKINSON'S DISEASE C, INTERNATIONAL PARKINSON'S DISEASE GENOMICS C 2019. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol*, 18, 1091-1102.
- NASREDDINE ZS, PHILLIPS NA, BEDIRIAN V, CHARBONNEAU S, WHITEHEAD V, COLLIN I, CUMMINGS JL, CHERTKOW H 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53, 695-699.
- OLANOW CW, GOETZ CG, KORDOWER JH, STOESSL AJ, SOSSI V, BRIN MF, SHANNON KM, NAUERT GM, PERL DP, GODBOLD J, FREEMAN

- TB 2003. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 54, 403-414.
- PAIK J, KEAM SJ 2018. Amantadine Extended-Release (GOCOVRI()): A Review in Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*, 32, 797-806.
- PAL G, MANGONE G, HILL EJ, OUYANG B, LIU Y, LYTHE V, EHRLICH D, SAUNDERS-PULLMAN R, SHANKER V, BRESSMAN S, ALCALAY RN, GARCIA P, MARDER KS, AASLY J, MOURADIAN MM, LINK S, ROSENBAUM M, ANDERSON S, BERNARD B, WILSON R, STEBBINS G, NICHOLS WC, WELTER ML, SANI S, AFSHARI M, VERHAGEN L, DE BIE RMA, FOLTYNIE T, HALL D, CORVOL JC, GOETZ CG 2022. Parkinson Disease and Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Cognitive Effects in GBA Mutation Carriers. *Ann Neurol*, 91, 424-435.
- PATTERSON CG, JOSLIN E, GIL AB, SPIGLE W, NEMET T, CHAHINE L, CHRISTIANSEN CL, MELANSON E, KOHRT WM, MANCINI M, JOSBENO D, BALFANY K, GRIFFITH G, DUNLAP MK, LAMOTTE G, SUTTMAN E, LARSON D, BRANSON C, MCKEE KE, GOELZ L, POON C, TILLEY B, KANG UJ, TANSEY MG, LUTHRA N, TANNER CM, HAUS JM, FANTUZZI G, MCFARLAND NR, GONZALEZ-LATAPI P, FOROUD T, MOTL R, SCHWARZSCHILD MA, SIMUNI T, MAREK K, NAITO A, LUNGU C, CORCOS DM, INVESTIGATORS SP 2022. Study in Parkinson's disease of exercise phase 3 (SPARX3): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 23, 855.
- PODSIADLO D, RICHARDSON S 1991. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*, 39, 142-148.
- POMPEU JE, MENDES FA, SILVA KG, LOBO AM, OLIVEIRA TDE P, ZOMIGNANI AP, PIEMONTE ME 2012. Effect of Nintendo Wii-based motor and cognitive training on activities of daily living in patients with Parkinson's disease: a randomised clinical trial. *Physiotherapy*, 98, 196-204.
- POSTUMA RB, BERG D, STERN M, POEWE W, OLANOW CW, OERTEL W, OBESO J, MAREK K, LITVAN I, LANG AE, HALLIDAY G, GOETZ CG, GASSER T, DUBOIS B, CHAN P, BLOEM BR, ADLER CH, DEUSCHL G 2015. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30, 1591-1601.
- POSTUMA RB, POEWE W, LITVAN I, LEWIS S, LANG AE, HALLIDAY G, GOETZ CG, CHAN P, SLOW E, SEPPI K, SCHAFFER E, RIOS-ROMENETS S, MI T, MAETZLER C, LI Y, HEIM B, BLEDSOE IO, BERG D 2018. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 33, 1601-1608.
- PRASUHN J, NEUMANN A, STRAUTZ R, DREISCHMEIER S, LEMMER F, HANSEN H, HELDMANN M, SCHRAMM P, BRUGGEMANN N 2021. Clinical MR imaging in Parkinson's disease: How useful is the swallow tail sign? *Brain Behav*, 11, e02202.
- RABINAK CA, NIRENBERG MJ 2010. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 67, 58-63.
- RADDER DLM, LIGIA SILVA DE LIMA A, DOMINGOS J, KEUS SHJ, VAN NIMWEGEN M, BLOEM BR, DE VRIES NM 2020. Physiotherapy in

- Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities. *Neurorehabil Neural Repair*, 34, 871-880.
- RAFFEGEAU TE, KREHBIEL LM, KANG N, THIJS FJ, ALTMANN LJP, CAURAUGH JH, HASS CJ 2019. A meta-analysis: Parkinson's disease and dual-task walking. *Parkinsonism Relat Disord*, 62, 28-35.
- RAMOS V, NAYLOR M, DEMANUELE C, ZHANG H, AMATO S, HAMEED F, WACNIK P, KANGAROO T, ANAND V, BILAL E, HO B, BERGETHON P, ERB MK, KARLIND 2018. Wearable Inertial Sensor Technology Produces Endpoints with Good Reliability in Healthy Volunteers and Can Detect Changes in Parkinson Disease Patients with Levodopa (P6.086). *Neurology*, 90, P6.086.
- REGNAULT A, BOROOJERDI B, MEUNIER J, BANI M, MOREL T, CANO S 2019. Does the MDS-UPDRS provide the precision to assess progression in early Parkinson's disease? Learnings from the Parkinson's progression marker initiative cohort. *J Neurol*, 266, 1927-1936.
- ROVINI E, MAREMMANI C, CAVALLO F 2019. Automated Systems Based on Wearable Sensors for the Management of Parkinson's Disease at Home: A Systematic Review. *Telemed J E Health*, 25, 167-183.
- SALARIAN A, HORAK FB, ZAMPIERI C, CARLSON-KUHTA P, NUTT JG, AMINIAN K 2010. iTUG, a sensitive and reliable measure of mobility. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 18, 303-310.
- SCHAEFFER E, BUSCH JH, ROEBEN B, OTTERBEIN S, SARAYKIN P, LEKS E, LIEPELT-SCARFONE I, SYNOFZIK M, ELSHEHABI M, MAETZLER W, HANSEN C, ANDRIS S, BERG D 2019. Effects of Exergaming on Attentional Deficits and Dual-Tasking in Parkinson's Disease. *Front Neurol*, 10, 646.
- SCHAEFFER E, ROEBEN B, GRANERT O, HANERT A, LIEPELT-SCARFONE I, LEKS E, OTTERBEIN S, SARAYKIN P, BUSCH JH, SYNOFZIK M, STRANSKY E, BARTSCH T, BERG D 2022. Effects of exergaming on hippocampal volume and brain-derived neurotrophic factor levels in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 29, 441-449.
- SCHAEFFER E, VATERRODT T, ZAUNBRECHER L, LIEPELT-SCARFONE I, EMMERT K, ROEBEN B, ELSHEHABI M, HANSEN C, BECKER S, NUSSBAUM S, BUSCH JH, SYNOFZIK M, BERG D, MAETZLER W 2021. Effects of Levodopa on quality of sleep and nocturnal movements in Parkinson's Disease. *J Neurol*, 268, 2506-2514.
- SCHAPIRA AHV, CHAUDHURI KR, JENNER P 2017. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*, 18, 435-450.
- SCHENKMAN M, MOORE CG, KOHRT WM, HALL DA, DELITTO A, COMELLA CL, JOSBENO DA, CHRISTIANSEN CL, BERMAN BD, KLUGER BM, MELANSON EL, JAIN S, ROBICHAUD JA, POON C, CORCOS DM 2018. Effect of High-Intensity Treadmill Exercise on Motor Symptoms in Patients With De Novo Parkinson Disease: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 75, 219-226.
- SCHWARZ ST, AFZAL M, MORGAN PS, BAJAJ N, GOWLAND PA, AUER DP 2014. The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome - a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PLoS One*, 9, e93814.

- SEPPI K, RAY CHAUDHURI K, COELHO M, FOX SH, KATZENSCHLAGER R, PEREZ LLORET S, WEINTRAUB D, SAMPAIO C, THE COLLABORATORS OF THE PARKINSON'S DISEASE UPDATE ON NON-MOTOR SYMPTOMS STUDY GROUP ON BEHALF OF THE MOVEMENT DISORDERS SOCIETY EVIDENCE-BASED MEDICINE C 2019. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord*, 34, 180-198.
- SHEN X, MAK MK 2014. Balance and Gait Training With Augmented Feedback Improves Balance Confidence in People With Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair*, 28, 524-535.
- SHIH MC, WANG RY, CHENG SJ, YANG YR 2016. Effects of a balance-based exergaming intervention using the Kinect sensor on posture stability in individuals with Parkinson's disease: a single-blinded randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil*, 13, 78.
- SONG J, PAUL SS, CAETANO MJD, SMITH S, DIBBLE LE, LOVE R, SCHOENE D, MENANT JC, SHERRINGTON C, LORD SR, CANNING CG, ALLEN NE 2018. Home-based step training using videogame technology in people with Parkinson's disease: a single-blinded randomised controlled trial. *Clin Rehabil*, 32, 299-311.
- SUWIJN SR, VAN BOHEEMEN CJ, DE HAAN RJ, TISSINGH G, BOOIJ J, DE BIE RM 2015. The diagnostic accuracy of dopamine transporter SPECT imaging to detect nigrostriatal cell loss in patients with Parkinson's disease or clinically uncertain parkinsonism: a systematic review. *EJNMMI Res*, 5, 12.
- TEODOROVICH N, SWISSA M 2016. Tilt table test today - state of the art. *World J Cardiol*, 8, 277-282.
- TOLLAR J, NAGY F, HORTOBAGYI T 2019. Vastly Different Exercise Programs Similarly Improve Parkinsonian Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *Gerontology*, 65, 120-127.
- TRENTIN S, OLIVEIRA BSF, BORGES YFF, RIEDER CRM 2022. Evaluation of the complete Sniffin Sticks Test versus its subtests in differentiating Parkinson's disease patients from healthy controls. *Arq Neuropsiquiatr*, 80, 908-913.
- VAN DEN HEUVEL MR, KWAKKEL G, BEEK PJ, BERENDSE HW, DAFFERTSHOFER A, VAN WEGEN EE 2014. Effects of augmented visual feedback during balance training in Parkinson's disease: a pilot randomized clinical trial. *Parkinsonism Relat Disord*, 20, 1352-1358.
- WEINTRAUB D, AARSLAND D, BIUNDO R, DOBKIN R, GOLDMAN J, LEWIS S 2022. Management of psychiatric and cognitive complications in Parkinson's disease. *BMJ*, 379, e068718.
- WILD LB, DE LIMA DB, BALARDIN JB, RIZZI L, GIACOBBO BL, OLIVEIRA HB, DE LIMA A, II, PEYRE-TARTARUGA LA, RIEDER CR, BROMBERG E 2013. Characterization of cognitive and motor performance during dual-tasking in healthy older adults and patients with Parkinson's disease. *J Neurol*, 260, 580-589.
- YANG F, TROLLE LAGERROS Y, BELLOCCO R, ADAMI HO, FANG F, PEDERSEN NL, WIRDEFELDT K 2015. Physical activity and risk of

- Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain*, 138, 269-275.
- YANG WC, WANG HK, WU RM, LO CS, LIN KH 2016. Home-based virtual reality balance training and conventional balance training in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *J Formos Med Assoc*, 115, 734-743.
- YILMAZ R, BERG D 2018. Transcranial B-Mode Sonography in Movement Disorders. *Int Rev Neurobiol*, 143, 179-212.
- YIN W, LOF M, PEDERSEN NL, SANDIN S, FANG F 2021. Mediterranean Dietary Pattern at Middle Age and Risk of Parkinson's Disease: A Swedish Cohort Study. *Mov Disord*, 36, 255-260.
- ZAMPIERI C, SALARIAN A, CARLSON-KUHTA P, AMINIAN K, NUTT JG, HORAK FB 2010. The instrumented timed up and go test: potential outcome measure for disease modifying therapies in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81, 171-176.
- ZAYED MA, SULTAN S, ALSAAB HO, YOUSOF SM, ALREFAEI GI, ALSUBHI NH, ALKARIM S, AL GHAMDI KS, BAGABIR SA, JANA A, ALGHAMDI BS, ATTA HM, ASHRAF GM 2022. Stem-Cell-Based Therapy: The Celestial Weapon against Neurological Disorders. *Cells*, 11.
- ZETTERGREN K, FRANCA J, ANTUNES M, LAVALLEE C 2011. The effects of Nintendo Wii Fit training on gait speed, balance, functional mobility and depression in one person with Parkinson's disease. *Medical and Health Science Journal*, 9.
- ZHANG J, LUXIMON Y, PANG MYC, WANG H 2022. Effectiveness of exergaming-based interventions for mobility and balance performance in older adults with Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Age Ageing*, 51.
- ZHAO P, ZHANG B, GAO S, LI X 2020. Clinical features, MRI, and 18F-FDG-PET in differential diagnosis of Parkinson disease from multiple system atrophy. *Brain Behav*, 10, e01827.
- ZHU Y, WANG B, TAO K, YANG H, WANG Y, ZHOU T, YANG Y, YUAN L, LIU X, DUAN Y 2017. Iron accumulation and microglia activation contribute to substantia nigra hyperechogenicity in the 6-OHDA-induced rat model of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 36, 76-82.

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Neurologie, Abteilung Neurodegeneration, Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Daniela Berg im Rahmen der *Training-PD*-Studie durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Daniela Berg, Dr. med. Eva Schäffer und Dr. med. Benjamin Röben.

Meine Aufgabe als Doktorand war es, Patienten zu rekrutieren und vor Einschluss ausführlich über die Studie zu informieren. Im Rahmen der Untersuchung führte ich gemeinsam mit anderen Doktoranden regelmäßig die Studienvisiten durch, welche die folgenden Aufgaben beinhalteten: Ausführliche Anamnese, kognitive Testung, Durchführung der Bewegungsmessung, Begleitung der Probanden zum MRT, Blutentnahme einschließlich Weiterverarbeitung der Blutproben. Die neurologische Untersuchung mit Erhebung der *MDS-UPDRS* Teil III erfolgte jeweils durch einen Studienarzt. Der Schwerpunkt der durchgeführten Untersuchungen (in Zusammenarbeit mit anderen Mitarbeitern) lag für mich auf der Durchführung der Bewegungsmessung, nach ausführlicher Einweisung durch Morad Elshehabi, sowie auf der Einweisung weiterer Mitarbeiter in die Durchführung der Testungen. In regelmäßigen Abständen und nach Abschluss der Studie war ich für den Export der quantitativen Bewegungsdaten verantwortlich und beteiligte mich an der Eingabe der übrigen Daten (in Zusammenarbeit mit anderen Mitarbeitern). Die Aufbereitung der *Mobility-Lab*®-Rohdaten mittels *MATLAB*® erfolgte durch Morad Elshehabi. Die Weiterverarbeitung und statistische Auswertung erfolgten nach Anleitung durch Dr. med. Eva Schäffer durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbstständig unter Supervision durch Dr. med. Eva Schäffer verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

(Jan-Hinrich Busch)

8 Veröffentlichungen

In Zusammenhang mit dieser Doktorarbeit und der zugrundeliegenden *Training-PD*-Studie wurden folgende Publikationen veröffentlicht:

SCHAEFFER E, **BUSCH JH**, ROEBEN B, OTTERBEIN S, SARAYKIN P, LEKS E, LIEPELT-SCARFONE I, SYNOFZIK M, ELSHEHABI M, MAETZLER W, HANSEN C, ANDRIS S, BERG D. **Effects of Exergaming on Attentional Deficits and Dual-Tasking in Parkinson's Disease.** *Front Neurol.* 2019 Jun 19;10:646. doi: 10.3389/fneur.2019.00646. PMID: 31275234; PMCID: PMC6593241.

SCHAEFFER E, VATERRODT T, ZAUNBRECHER L, LIEPELT-SCARFONE I, EMMERT K, ROEBEN B, ELSHEHABI M, HANSEN C, BECKER S, NUSSBAUM S, **BUSCH JH**, SYNOFZIK M, BERG D, MAETZLER W. **Effects of Levodopa on quality of sleep and nocturnal movements in Parkinson's Disease.** *J Neurol.* 2021 Jul;268(7):2506-2514. doi: 10.1007/s00415-021-10419-7. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33544218; PMCID: PMC8216994.

SCHAEFFER E, ROEBEN B, GRANERT O, HANERT A, LIEPELT-SCARFONE I, LEKS E, OTTERBEIN S, SARAYKIN P, **BUSCH JH**, SYNOFZIK M, STRANSKY E, BARTSCH T, BERG D. **Effects of exergaming on hippocampal volume and brain-derived neurotrophic factor levels in Parkinson's disease.** *Eur J Neurol.* 2022 Feb;29(2):441-449. doi: 10.1111/ene.15165. Epub 2021 Nov 14. PMID: 34724287.

Die detaillierte Analyse der in Schäffer et al. 2019 vorgestellten Daten im Rahmen dieser Doktorarbeit ergab jedoch Unterschiede zur Originalpublikation, sodass diesbezüglich im Januar 2021 ein Erratum an den Verlag erging.

9 Danksagung

Abschließend möchte ich allen danken, die auf unterschiedlichste Weise zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen haben.

Der erste Dank gilt meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Daniela Berg, die mit der ernsthaften Begeisterung für ihre Arbeit und im Speziellen neuronale Plastizität und Trainingseffekte bei neurodegenerativen Erkrankungen auch mich begeisterte und motivierte, doch noch eine Doktorarbeit zu beginnen – und für die es ganz selbstverständlich war, diese dann auch nach ihrem Wechsel nach Kiel in der gleichen wertschätzenden Art weiterzubetreuen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. med. Eva Schäffer für die großartige Betreuung der Studie und dieser Doktorarbeit! Sie war stets ansprechbar, ohne selbst je zu drängen und fand immer motivierende und wertschätzende Worte – und pragmatische Lösungen für alle auftretenden Probleme.

Auch dem übrigen Team der Training-PD-Studie gilt mein Dank für die gute Zusammenarbeit, allen voran meinen Mitdoktoranden Pavel Saraykin und Sascha Otterbein, außerdem Morad Elshehabi für Einführung, Beratung und Hilfe in allen Fragen der quantitativen Bewegungsmessung, Dr. med. Benjamin Röben als unserem zweiten Studienarzt neben Dr. med. Eva Schäffer und nicht zuletzt unseren wissenschaftlichen Hilfskräften Sarah-Christina Weber, Franziska Weber, Sofie Kämereit und Hanna Kagerer.

Den vielleicht wichtigsten Beitrag zu dieser Arbeit leisteten die Probanden, die mit hoher Motivation teils weite Wege zu den langen Studienvisiten auf sich nahmen und gewissenhaft ihr Training absolvierten, um zur Erforschung der Parkinsonkrankheit beizutragen. Dafür gebührt ihnen besonderer Dank und Anerkennung.

Danken möchte ich auch meiner Familie und meinem Freundeskreis für ihre interessierte Anteilnahme, tatkräftige Unterstützung (vor allem in der Kinderbetreuung) und geteiltes Leid – im Vergleich waren meine Probleme meist gar nicht so gravierend.

Ausdrücklich genannt sei hier meine geliebte Frau Sarah, die große Stütze an meiner Seite. Ihr gilt mein besonderer Dank fürs Zuhören, Aushalten und

Mitdenken in allen aufkommenden Fragen, vor allem aber dafür, dass sie mir stets den Rücken freihielt, mich motivierte und unterstützte, wenn es darum ging, diese Promotion, die jahrelang unseren Familienalltag überschattete, endlich abzuschließen.

Zuletzt danke ich meinen wunderbaren Töchtern Ronja und Philine, die auch mit 2 und 4 Jahren schon verstanden, dass der Papa nicht nur in der Klinik, sondern oft auch lange am Schreibtisch arbeiten musste – für ihr Verständnis und immer wieder erfrischend andere Perspektiven auf das Promotionsgeschehen.