

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Neurologie

mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen

**Zusammenhang von körperlicher Aktivität und
prodromalen Markern für Neurodegeneration**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

verlegt von

Gutfreund, Alexandra

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1.Berichterstatter: Professorin Dr. D. Berg

2.Berichterstatter: Professor Dr. A. Nieß

Tag der Disputation: 10.12.2019

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die Alzheimer-Demenz.....	3
1.2	Die Parkinson-Erkrankung.....	7
1.3	Prodromalmarker und Früherkennung.....	13
1.3.1	Prodromalmarker für die Alzheimer- und Parkinson-Krankheit	14
1.3.2	Früherkennung.....	25
1.4	Lifestyle als Chance?	26
1.4.1	Präventive Ansätze von Lifestylefaktoren - im Fokus Körperliche Aktivität 26	
1.4.2	Effekt von körperlicher Aktivität auf die Alzheimer-Demenz.....	27
1.4.3	Effekt von körperlicher Aktivität auf die Parkinson-Erkrankung.....	33
1.5	Fragestellung.....	35
2	Studienkollektiv und Methoden	36
2.1	Studienkollektiv	36
2.2	Untersuchungsmethoden	39
2.2.1	Neurologische Untersuchung.....	39
2.2.2	Fragebogen zur Sportfrequenz	40
2.2.3	Depressionsfragebogen Beck-Depressions-Inventar (BDI)	41
2.2.4	REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ) und Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder (RBD)-Diagnose.....	42
2.2.5	Neuropsychologische Marker.....	43
2.3	Eigenleistung.....	47
2.4	Statistik.....	48
3	Ergebnisse	49
3.1	Demographische Beschreibung der Studienpopulation.....	49
3.2	Beurteilung des Schlafverhaltens mittels RBDSQ-Punktwert und RBD- Diagnose	50
3.3	Beurteilung der Stimmung mittels BDI-Punktwert und Häufigkeit von Depressionen	53
3.4	Beurteilung der Feinmotorik mittels PEG.....	55
3.5	Beurteilung der kognitiven Leistung, Exekutivfunktion mittels TMT	58
3.6	Beurteilung der Exekutivfunktionen und Priorisierung im Single- und Dual- Tasking der Bewegungsanalysen.....	62
3.6.1	Single-Task-Aufgaben	63

3.6.2	Dual-Task-Aufgaben	65
3.6.3	Dual-Task-Kosten (DTC)	67
3.6.4	Zusammenfassung der Ergebnisse der Bewegungsanalysen:	70
4	Diskussion.....	72
4.1	Diskussion der Ergebnisse im Einzelnen.....	72
4.1.1	Einfluss körperlicher Aktivität auf Schlafverhalten und Stimmung (REM-Schlaf-Störungen/RBDSQ und Depression/BDI)	72
4.1.2	Einfluss kA auf Feinmotorik und Geschicklichkeit (PEG, Bewegungsanalysen).....	74
4.1.3	Einfluss kA auf kognitive Leistung, insbesondere Exekutivfunktionen und Priorisierung (TMT, Bewegungsanalysen: Single-, Dual-Tasking, Dual-Task-Kosten) 75	
4.2	Zusammenfassende Diskussion.....	82
4.3	Limitationen, Fazit und Ausblick	85
5	Zusammenfassung.....	90
6	Tabellenverzeichnis	92
7	Abbildungsverzeichnis	93
8	Literaturverzeichnis	94
9	Erklärung zum Eigenanteil	107
10	Veröffentlichung	108
11	Danksagung.....	109
12	Anhang.....	110
12.1	Beck-Depressions-Inventar (BDI).....	110
12.2	REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)	112
12.3	Trail-Making-Test (TMT aus CERAD-plus).....	113

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AD	Alzheimer´s Disease, Alzheimer-Krankheit
BDI	Beck-Depressions-Inventar
bzw.	beziehungsweise
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer´s Disease
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
DT	Dual-Task, Doppelaufgaben
DTC	dual-task-costs, Dual-Task-Kosten
etc.	et cetera = und die übrigen
GDS	Geriatrische Depressionsskala
ggf.	gegebenenfalls
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
kA	körperliche Aktivität
m	Meter
M.	Morbus
MCI	Mild Cognitive Impairment
MDI	Major Depression Inventory
MMSE	Mini Mental State Examination
MPS	Mild Parkinsonian Signs
MSA	Multisystematrophie
MSA	Multisystematrophie
n	Anzahl
PD	Parkinson´s Disease, Parkinson-Krankheit
PEG	Purdue Pegboard
PSP	Progressive supranukleäre (Blick-)Parese.
RBD	Rapid eye movement sleep behaviour disorder
RDBSQ	RBD screening questionnaire
REM	Rapid eye movement
s	Sekunden

s.u.	siehe unten
SD	Standard deviation, Standardabweichung
SF	Sportfrequenz
st	Stifte
ST	Single-Task, Einfachaufgaben
Subtr.	Subtraktionen
Tab.	Tabelle
TMT	Trail-Making Test
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration
u.a.	unter anderem
UPDRS	Unified Parkinson´s Disease Rating Scale
v.a.	vor allem
vs.	versus, gegenübergestellt
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Die Alzheimer-Demenz (AD) und die Parkinson-Erkrankung (Parkinson's Disease, PD) stellen heute die zwei häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen unserer Gesellschaft dar. Aufgrund der Assoziation mit dem Alter nehmen sie in Folge des demographischen Wandels einen immer höheren Stellenwert sowohl in gesellschaftlicher als auch gesundheitsökonomischer Hinsicht ein.

Berechnungen des Statistischen Bundesamtes gehen davon aus, dass 2060 bereits ein Drittel der deutschen Bevölkerung 65 Jahre und älter sein wird, jeder Achte sogar ein Alter von mindestens 80 Jahren erreicht haben wird (Statistisches Bundesamt, Bevölkerung Deutschlands bis 2060, April 2015). Weltweit wird mit einer ähnlichen Entwicklung gerechnet (World Population Ageing 2017, Department of Economic and Social Affairs, United Nations).

Neben den wirtschaftlichen Folgen dieses Prozesses sind besonders die Betroffenen und deren Familien und Pflegende durch die Folgen der Erkrankung mit großen Belastungen und Konflikten im Alltag konfrontiert. Während die Erkrankungen zu Beginn mit einer vergleichsweise milden Symptomatik einhergehen kommt es im Verlauf zu einem zunehmenden körperlichen, kognitiven sowie emotionalen Abbau. Die zunehmende Unselbstständigkeit der Betroffenen hat nicht nur enorme Auswirkungen auf die Lebensqualität, sondern erfordert vor allem in späten Stadien ein hohes Maß an Pflege.

Im Hinblick auf diese Entwicklung ist es daher von besonderem Interesse, neurodegenerative Prozesse zu verzögern bzw. aufzuhalten, um die Selbstständigkeit der Betroffenen möglichst lange zu erhalten. Die therapeutischen Möglichkeiten sind heute jedoch noch sehr begrenzt und vor allem nur symptomatisch: Während die motorischen Symptome der PD als gut behandelbar gelten, ist die Behandlung der Symptome der AD noch wenig erfolgreich. Neben der Erforschung symptomatisch effektiver Mittel gewinnen daher auch modifizierbare Risikofaktoren als mögliche präventive Maßnahmen zunehmend an Bedeutung. Einige wissenschaftliche Studien zu diesem Thema haben sich bereits intensiv damit beschäftigt und Hinweise darauf gefunden, dass Lifestylefaktoren wie bspw.

Ernährung, körperliche Aktivität (kA) oder das soziale Umfeld Einfluss auf die Einwicklung und den Verlauf einer AD und PD nehmen [1-7]. In dieser Arbeit wird der Einfluss von kA auf frühe, noch unspezifische klinische Symptome (sogenannte prodromale Marker, s.u.) für Neurodegeneration untersucht. Jüngere metaanalytische Studien gehen davon aus, dass bis zu 50% aller Alzheimer-Erkrankungsfälle weltweit modifizierbaren Risikofaktoren zugeschrieben werden können [8]. Eine Reduktion dieser um nur 10-25 % könnte bereits eine Minimierung der AD-Fälle um bis zu 3 Millionen bewirken [1, 8]. Körperliche Aktivität scheint dabei den wichtigsten modifizierbaren Risikofaktor darzustellen [1, 2, 8]. Untersuchungen zum protektiven Effekt kA bei der Parkinson-Erkrankung sind seltener, doch auch hier gibt es einige größere Studien, welche eine Risikoreduktion durch kA belegen [9-11].

Neurodegenerative Erkrankungen wie die PD oder die AD zeichnen sich u.a. dadurch aus, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der neurodegenerative Prozess meist schon weit fortgeschritten ist. Das Erfassen klinischer Symptome noch bevor der Betroffene in das klinisch auffällige Erkrankungsstadium eintritt ist daher von besonderer Bedeutung, um entsprechende Krankheitsverlauf-modulierende oder sogar neuroprotektive Mittel frühestmöglich einsetzen zu können. Solche, meist unspezifische, frühklinische Auffälligkeiten werden als prodromale Marker bezeichnet. Sie zeichnen sich dadurch aus, dass sie bereits Jahre bis Jahrzehnte vor dem Auftreten der klinisch manifesten Symptomatik einer AD oder PD auftreten können und den Beginn eines bereits vorliegenden neurodegenerativen Prozesses darstellen. Davon zu unterscheiden sind in diesem Zusammenhang die Risikofaktoren, welche die Wahrscheinlichkeit, an einer AD oder PD zu erkranken, erhöhen. Hierzu gehören bspw. ein hohes Lebensalter, genetische Faktoren oder kardiovaskuläre Erkrankungen.

Um solche prodromale Marker besser identifizieren zu können, werden im Rahmen der dieser Arbeit zu Grunde liegenden TREND-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration) mehr als 1200 hinsichtlich Parkinson und Alzheimer initial gesunde Menschen im Alter von über 50 Jahren, die teilweise bereits Risiko- und Prodromalmarker aufweisen, prospektiv alle zwei Jahre mit Hilfe einer ausführlichen Testbatterie untersucht. Ziel ist es, den Verlauf bis zu einer eventuellen Manifestation der zur klinischen Diagnose führenden Symptome

frühestmöglich zu erfassen, um dann die bestehenden Screeningverfahren zur Detektion neurodegenerativer Erkrankungen optimieren zu können.

1.1 Die Alzheimer-Demenz

Aktuell leben in Deutschland fast 1,6 Millionen Demenzkranke. Weltweit sind rund 50 Millionen Menschen von Demenz betroffen (World Alzheimer Report 2018[12]). Nach den klinischen Kriterien handelt es sich in den westlichen Ländern bei etwa 60-70% um eine Demenz vom Alzheimer-Typ [13, 14], wobei Mischbilder mit vaskulären oder Lewy-Körperchen-Demenzen relativ häufig sind. Der größte Risikofaktor für die Entwicklung einer AD ist nach wie vor das Alter, so kommt es ab dem 65.Lebensjahr alle 5 Jahre zu einer Verdopplung des Erkrankungsrisikos [15]. Während die Prävalenz der AD bei den 60- bis 65-jährigen Deutschen bei unter 1 % liegt, betrifft sie bei den über 100-Jährigen bereits 30% (Männer) bzw. 43 % (Frauen), Frauen sind dabei mit 70% aller AD-Fälle weitaus häufiger betroffen [16]. Infolge des demographischen Wandels nimmt die Prävalenz der Erkrankung demnach kontinuierlich zu. Vorausberechnungen zufolge wird ein Anstieg der Erkrankungszahl im Jahre 2050 auf weltweit etwa 152 Millionen prognostiziert (World Alzheimer Report 2018 [12]), was einer Verdreifachung der aktuellen Erkrankungsfälle entspricht.

Der Name der Erkrankung leitet sich vom deutschen Psychiater und Neuropathologen Alois Alzheimer ab, welcher im Jahre 1906 die Erkrankung erstmalig im Rahmen einer Versammlung der „Südwestdeutscher Irrenärzte“ in der Psychiatrischen Klinik in Tübingen wissenschaftlich beschrieb [17].

Die AD ist gekennzeichnet durch einen fortschreitenden neurodegenerativen Prozess, der mit einem zunehmenden Verfall der kognitiven Fähigkeiten und Verlust der Selbstständigkeit einhergeht. Durch den schleichenden und unspezifischen Beginn bleibt die Erkrankung psychopathologisch lange unbemerkt, eine frühzeitige Diagnostik ist dadurch deutlich erschwert. Kernsymptom der AD ist eine progrediente Gedächtnisstörung, welche sich einerseits durch Schwierigkeiten, neue Gedächtnisinhalte aufzunehmen (Merkfähigkeit) äußert, andererseits aber auch der Unfähigkeit, frühere Gedächtnisinhalte richtig zu erinnern. Hinzu kommen der

fortschreitende Verlust weiterer höherer kortikaler Funktionen einschließlich der räumlichen Orientierung (häufiges Verlaufen), des Rechnens (Akalkulie) und Urteilsvermögens (sog „Werkzeugstörungen“) sowie Aphasie (Wortfindungsstörungen mit inhaltsloser, floskelhafter Sprache) und Apraxie (Unfähigkeit, Handlungsabläufe zu koordinieren trotz intakter Motorik). Diese sind begleitet von psychiatrischen Symptomen wie Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens und der Motivation sowie von Depressionen, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Unruhe, Angstzuständen und wahnhaften Symptomen. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zum Abbau aller höheren Hirnfunktionen, im Verlauf mündet die Erkrankung in dem Verlust der Alltagskompetenzen bis hin zur kompletten Pflegebedürftigkeit des Betroffenen (S3-Leitlinie Demenzen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) [18], DSM V-Kriterien 2018 [19]) .

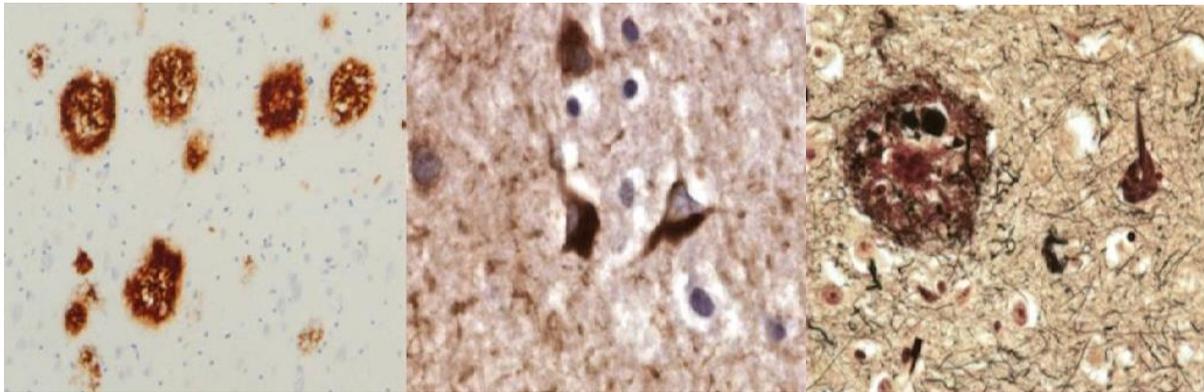
Die Diagnose einer AD wird zunächst klinisch über die Eigen- und Fremdanamnese gestellt. Zusätzlich zieht man kognitive Kurztests wie den MMST, DemTect und den Uhrentest sowie den psychopathologischen Befund zur Beurteilung hinzu. Nach den ICD-10-Kriterien (ICD 10-GM F00.-*G30.-+, Version 2016 [20]) müssen die oben genannten Symptome über mindestens 6 Monate anhalten und es muss eine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten vorliegen.

Wichtig bei der Diagnostik ist der Ausschluss potenziell reversibler Demenzursachen wie bspw. infektiös, endokrinologisch oder metabolisch bedingte Demenzen (DSM-V-Kriterien 2018 [19]). Dazu eignen sich weiterführende klinische und laborchemische Tests sowie bildgebende Verfahren. Entsprechend den neuropathologischen Veränderungen ist es möglich, die krankheitsrelevanten Proteine als sog. Demenzmarker im Liquor der Betroffenen zu messen. Typisch ist dabei eine Verminderung des beta-Amyloid 1-42 sowie eine Erhöhung des Gesamt-Tau-Proteins. Eine endgültige Diagnose lässt sich derzeit jedoch nur neuropathologisch sichern.

Pathophysiologisch ist die Erkrankung gekennzeichnet durch zwei zentrale histopathologische Prozesse: Zum einen entstehen durch den enzymatischen Abbau eines Amyloid-Vorläufer-Proteins (Amyloid Precursor Protein, APP) mit anschließender Aggregation und Ablagerung der Spaltprodukte (beta-Amyloid) im neuronalen Extrazellulärraum sog. Amyloid-Plaques [21, 22]. Zum anderen kommt es

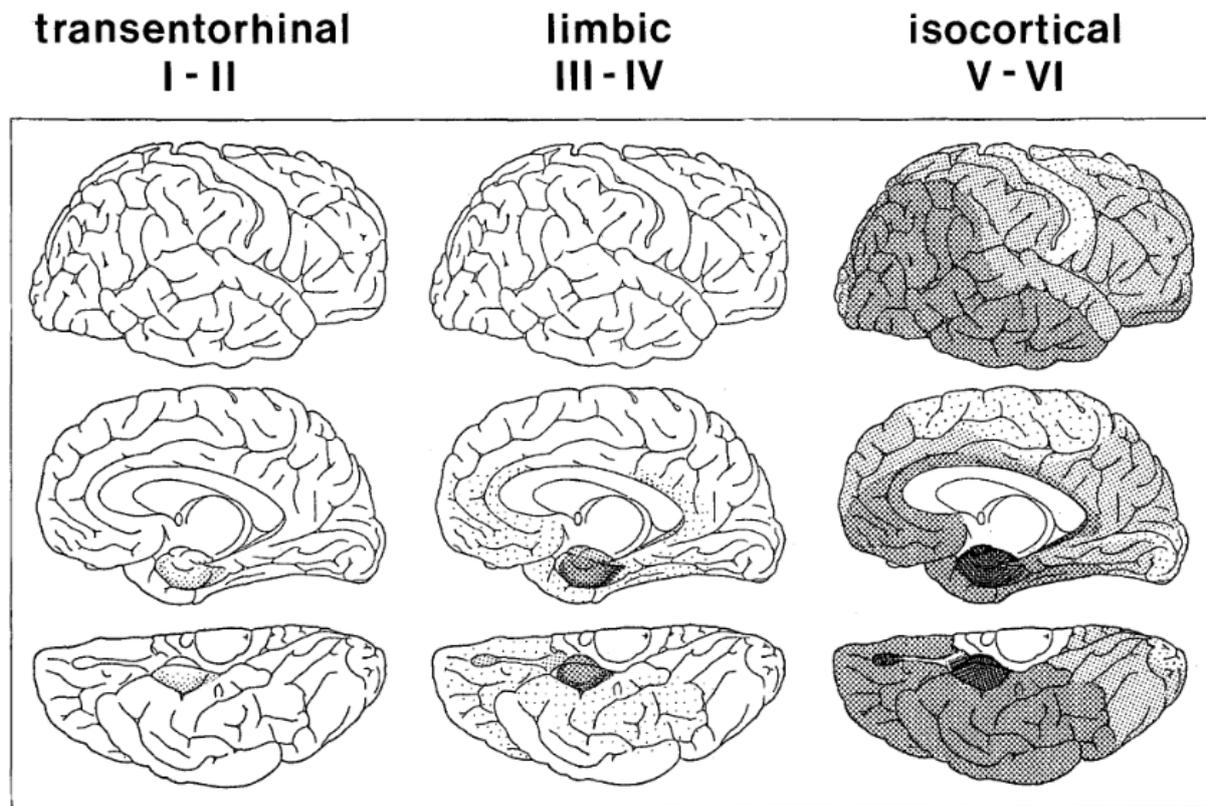
zur intraneuronalen Bildung von sog. Tau-Fibrillenbündeln [22, 23] (siehe Abb.1). Dies sind unlösliche Fasern, welche vorwiegend aus der abnormen Hyperphosphorylierung des sog. Tau-Proteins, einem mikrotubuliassoziierten Protein, entstehen. Die mit den genannten Veränderungen einhergehenden Entzündungsprozesse tragen zur Neurodegeneration von Axonen und der dadurch verursachten Synapsenverarmung und Nervenzelluntergängen bei [24].

Abbildung 1: Immunhistochemischer Nachweis von beta-Amyloid (linkes Bild) und Tau-Fibrillenbündel (mittleres Bild) in einem von Alzheimer betroffenen Hirnschnitt. Im rechten Bild Silberfärbung mit gleichzeitiger Darstellung beider Alzheimer-typischen Pathologien (Tau-Fibrillenbündel und Amyloid-Plaques) in einem Schnitt. Von Serrano-Pozo et al.: Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease, 2011 [25]



Makroskopisch ist eine temporale, basale und hippocampal betonte Hirnatrophie zu erkennen. Gemäß Braak [26] kann die Erkrankung in sechs Verlaufsstadien eingeteilt werden (siehe Abb.2). Sie beschreibt die Ausweitung der Neurofibrillen-Pathologie beginnend im Schläfenlappen und transentorhinalen Kortex (Stadium I-II), über das limbische System(II-IV) bis hin auf den gesamten Neokortex (V-VI).

Abbildung 2: Einteilung der Alzheimer-Erkrankung nach neurofibrillären Veränderungen in 6 Verlaufsstadien nach Braak und Braak (1991) [26]. Die für die Alzheimer-Erkrankung typischen pathologischen Neurofibrillinbündel breiten sich nach einem vorhersagbaren Muster aus. Sie entstehen zunächst im Schläfenlappen (Stadien I und II) und breiten sich anschließend im limbischen System (Stadien III und IV) und in der Hirnrinde (Stadien V und VI) aus.



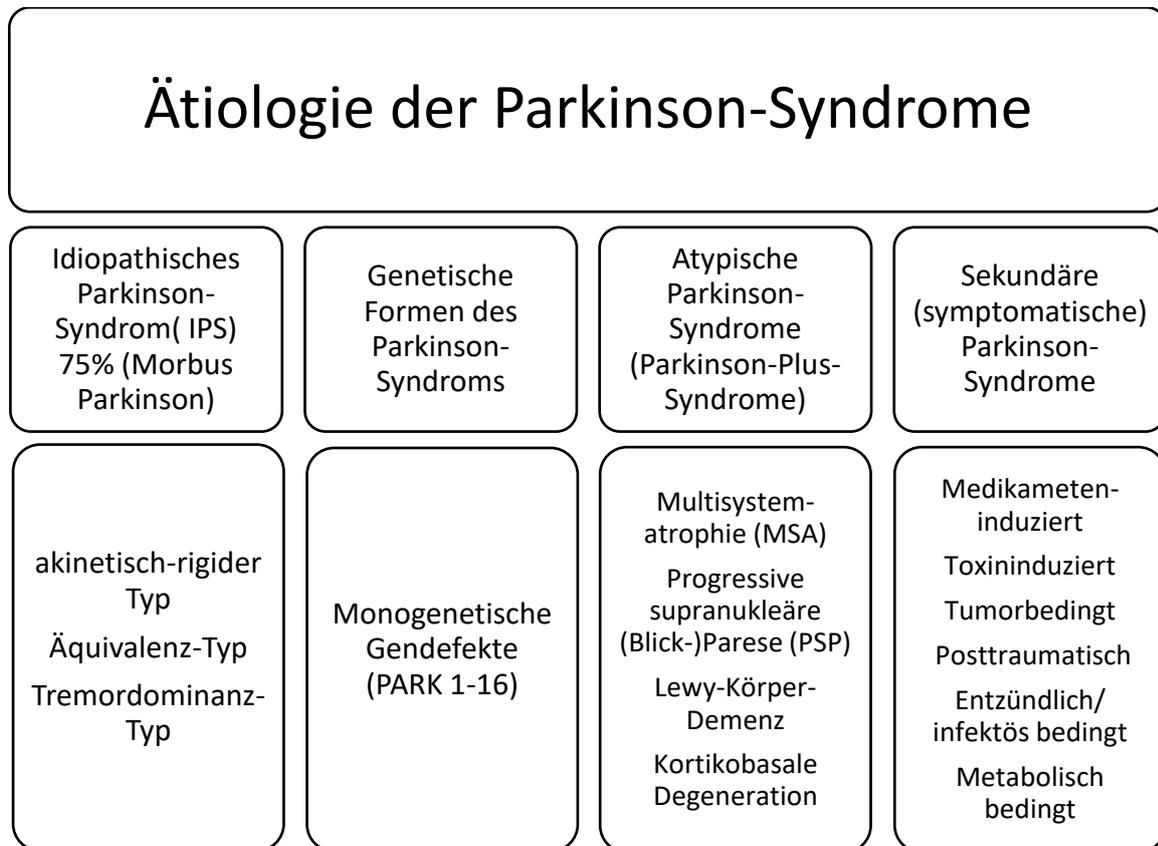
Die Therapie der AD beschränkt sich aktuell auf die möglichst lange Erhaltung der Selbstständigkeit mit körperlicher und kognitiver Beübung. Unterstützend gibt es medikamentöse Therapieansätze, die zu einer Stabilisierung der Symptomatik führen sollen. Dazu zählen unter anderem zentral wirksame Achetylcholinesterasehemmer (z.B. Donepezil) [27] oder NMDA-Antagonisten (z.B. Memantine) [28]. Die Wirkung dieser Medikamente ist jedoch individuell sehr unterschiedlich und kann das Fortschreiten der Erkrankung nicht verhindern, wenngleich zum Teil eine Stabilisierung der Symptomatik unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen zu verzeichnen ist.

1.2 Die Parkinson-Erkrankung

Die Parkinson-Erkrankung (Parkinson's Disease, PD) wird beschrieben als eine progressive neurodegenerative Bewegungsstörung, die durch die Kardinalsymptome Akinese (/ Bradykinese), Tremor und Rigor gekennzeichnet ist [29]. Sie ist (nach der AD) die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und hat mit etwa 1% bei den über 60-Jährigen eine hohe Prävalenz in der Gesamtbevölkerung [30]. Die PD ist eine Erkrankung des älteren Menschen, etwa die Hälfte der Betroffenen erkranken zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr [4], Männer sind dabei etwas häufiger betroffen als Frauen [31]. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter, so sind bei den über 85-Jährigen bereits 4 % betroffen [4]. Auch hier ist mit einer Zunahme der Patientenzahl infolge der demographischen Entwicklung zu rechnen [32].

1817 wurde die Erkrankung erstmals vom englischen Arzt James Parkinson in seiner Abhandlung „An Essay on the Shaking Palsy“ beschrieben [33]. Die häufigste Form des Parkinson-Syndroms stellt mit 75 % das Idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS, auch Morbus Parkinson oder Parkinson's Disease, PD) dar. Davon zu unterscheiden sind sekundäre (symptomatische) Formen, welche durch eine spezifische Ursache hervorgerufen werden können, wie bspw. durch Medikamente (z.B. klassische Neuroleptika, Lithium, Metoclopramid), Intoxikationen (Mangan, Kohlenmonoxid), metabolisch oder durch (rezidivierende) Traumen. Ein Parkinson-Syndrom kann jedoch auch im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen wie der Multisystematrophie (MSA) oder Progressiven supranukleären (Blick-)Parese (PSP) als sogenanntes atypisches Parkinson-Syndrom oder aber auch aufgrund genetischer Ursachen als familiäres Parkinson-Syndrom auftreten (S3-Leitlinien Idiopathisches Parkinson-Syndrom der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) [34], siehe Tab.1). Das durch antidopaminerge Medikamentennebenwirkungen hervorgerufene Parkinsonoid ist dabei die häufigste Form der sekundären Parkinson-Syndrome.

Tabelle 1: Ätiologische Einteilung der Parkinson-Syndrome in vier Gruppen nach den S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [34], angelehnt an W.Oertel et al., 2012 [35]



Die Diagnose des Parkinson-Syndroms ist eine klinische Diagnose, wobei die Akinese, als Brady- oder Hypokinese, definitionsgemäß neben dem Vorliegen eines weiteren Kardinalsymptoms, Rigor oder (Ruhe-)tremor, immer vorhanden sein muss (Kriterien der Movement Disorders Society, 2015 [29]). Je nach Ausprägungsgrad der einzelnen Symptome ist eine Einteilung in verschiedene Verlaufsformen möglich: Akinetisch-rigider, Tremor-dominanter oder Äquivalenz-Typ [34]. Die Betroffenen fallen häufig durch eine allgemeine Verlangsamung motorischer Abläufe (Brady- / Hypokinese) sowie eine Verminderung der Mimik (Hypomimie) auf [36]. Eine Veränderung des Gangbildes mit typischer Kleinschrittigkeit, schlurfendem Gang, vermehrter Anzahl benötigter Wendeschritte sowie einem vornübergebeugten Oberkörper (Kamptokormie) werden häufig beobachtet. Daneben kommt es häufig zu einem meist einseitig reduzierten bzw. im Verlauf seitenbetont vermindertem Mitschwingen der Arme. Nicht selten werden zudem Schmerzen im Schulter- oder Nackenbereich berichtet. Nachlassende Geschicklichkeit, bspw. beim Zuknöpfen

oder Essen sowie eine kleiner werdende Handschrift (Mikrographie) oder eine leiser werdende Stimme (Hypophonie) gehören ebenfalls zu den möglichen Auffälligkeiten. Der rigide Muskeltonus / Muskelsteifigkeit äußert sich durch das sog. Zahnradphänomen. Ein Ruhetremor bildet sich häufig an den Händen (z.B. als Pillendreher-Phänomen) mit einer relativ langsamen Frequenz von 4-6 Hz aus. Durch mentale Anspannung, wie bspw. beim Kopfrechnen, Gehen oder Aufregung kann der Tremor verstärkt werden [34]. Die oben genannten Symptome bilden sich zu Beginn meist asymmetrisch aus, im Verlauf breitet sich die Symptomatik auf beide Seiten aus [37], eine Seitenbetonung bleibt jedoch bestehen.

Die PD beschränkt sich jedoch nicht nur auf motorische Symptome, daneben kommt es auch zu kognitiven, autonomen, sensorischen und psychiatrischen Störungen. Mental sind die Betroffenen oft zunehmend durch die Ausbildung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) bis hin zur Demenz beeinträchtigt [38, 39]. Veränderungen autonomer Funktionen können sich durch Obstipation, Blasenfunktionsstörungen, Schweißausbrüche oder sexuelle Dysfunktion äußern [40-43]. Zudem kann es zu Schlafstörungen [44, 45] und Hyposmie [46-48] kommen. Im Rahmen der psychiatrischen Veränderungen kommt es häufig zu depressiven Symptomen [49, 50]. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nehmen auch die nicht-motorischen Symptome an Schwere und Häufigkeit zu und können das Krankheitsbild mitunter auch dominieren, insbesondere die kognitiven Defizite.

Klinische Skalen dienen zur Beurteilung des Schweregrades einer PD. Gebräuchlich sind die Einteilung nach Hoehn und Yahr [51] in 5 Stadien sowie die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [52]. Die UPDRS ist die am häufigsten in klinischen Studien verwendete Skala zur Erfassung der Ausprägung der Parkinson-Symptomatik, möglicher Therapiekomplicationen und Einschätzung von Alltagseinschränkungen des Betroffenen [34]. 2008 verfasste die Movement Disorder Society eine neue, überarbeitete Version (MDS-UPDRS) (Goetz 2008) [53]. Durch die Bewertung auf einer Skala von 0-199 Punkte ist eine detailliertere Beurteilung möglich. Die Skala gliedert sich in 4 Teile. Bewertet werden die Bereiche kognitiver Funktionen (Gedächtnis, Verhalten und Stimmung) (Teil I), Aktivitäten des täglichen Lebens (Teil II), motorische Auffälligkeiten (Teil III) sowie Behandlungskomplikationen (Teil IV). Die Teile I, II und IV umfassen die Anamnese

motorischer und nicht-motorischer Symptome sowie Therapiekomplicationen. Im Teil III wird im Rahmen einer klinischen Untersuchung die aktuelle Motorik des Patienten erfasst.

Die Diagnosestellung zur Lebenszeit erfolgt klinisch durch die Anamnese und neurologische Untersuchung. Eine klinische Besserung der Symptome nach hochdosierter Gabe von L-Dopa im L-Dopa-Response-Test stützt die Diagnose. Nach aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2016) [34] wird weiterhin empfohlen, im Verlauf mindestens einmal eine strukturelle Bildgebung durchzuführen, um andere häufige Störungen (wie bspw. den Normaldruck-Hydrozephalus oder sekundäre Parkinson-Syndrome), die dem Bild des IPS ähneln können, differenzialdiagnostisch auszuschließen. Daneben muss der idiopathische Parkinson auch von den atypischen Parkinson-Syndromen unterschieden werden: Das klinische Bild gleicht dem der PD, jedoch ist es durch einen untypischen Verlauf, zusätzliche für den PD untypische Symptome, wie eine vertikale Blickparese bei der Progressiven Supranukleären Blickparese (PSP) oder eine frühe schwere autonome Beteiligung bei der Multisystematrophie (MSA), und ohne, oder mit nur geringem, Ansprechen auf eine eingeleitete Dopamin-Therapie gekennzeichnet. Definitiv kann die Diagnose der PD erst postmortal mittels Biopsie gesichert werden.

Die Ursache für die motorischen Auffälligkeiten ist eine Degeneration der Neuromelanin-enthaltenden dopaminergen Nervenzellen der substantia nigra (pars compacta) des Mittelhirns [54]. Als Folge kommt es zu einem Mangel an Dopamin und damit zu einem Ungleichgewicht der Botenstoffe in den Basalganglien, welches zu den beschriebenen Bewegungsstörungen führt.

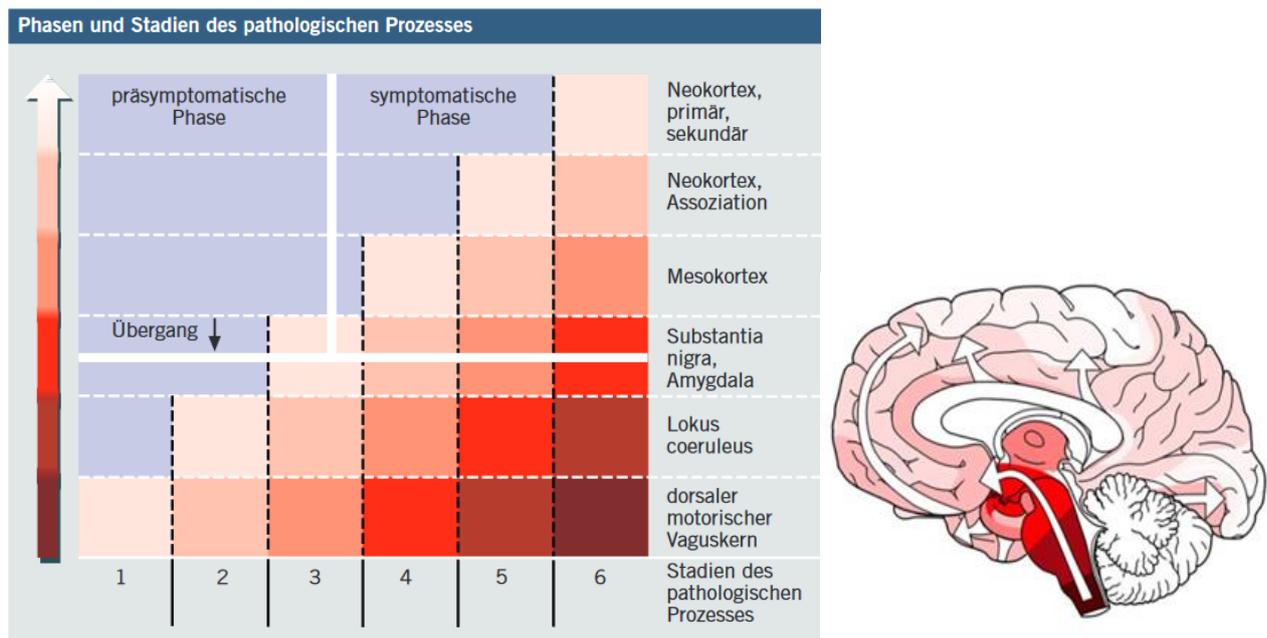
Seit Längerem ist bekannt, dass sich die Betroffenen zu diesem Zeitpunkt (der Diagnosestellung) bereits in einem späten Stadium der Erkrankung befinden. Denn erst wenn bereits über die Hälfte der dopaminergen Neurone degeneriert sind zeigt sich die typische Symptomatik [55]. Zunehmend wird also deutlich, dass die PD bereits Jahre bis Jahrzehnte vor dem Auftreten erster motorischer Symptome begonnen hat [56]. Ferner zeigen Studien, dass die Neurodegeneration nicht im dopaminergen, extrapyramidalen Systems beginnt, sondern im dorsalen motorischen Vaguskern und Riechkolben [57] oder womöglich im Nervensystem des Magen-Darm-Traktes [58], von wo aus sich der degenerative Prozess im gesamten Nervensystem ausbreitet [59]. Somit handelt es sich bei der PD um eine komplexe

Systemerkrankung des gesamten Nervensystems, die mit vielen nicht-motorischen Symptomen (NMS) einhergeht.

Histopathologisch zeichnet sich die Erkrankung durch zytoplasmatische Einschlusskörpern in Nervenzellen aus, sogenannte Lewy-Körperchen [60]. Diese bestehen neben Ubiquitin und Neurofilamenten größtenteils aus dem Protein alpha-Synuklein, welches namensgebend ist für die Gruppe der Alpha-Synukleinopathien, zu denen neben der PD auch die Lewy-Körper-Demenz und die MSA gehören [61]. Sie sind wesentlicher Bestandteil der Kriterien für eine postmortale Diagnosestellung einer PD und ermöglichen die Erkennung des PD-typischen neurodegenerativen Prozesses auch vor Manifestation von motorischen Symptomen.

Untersuchungen von Braak und Del Tredici zeigen, dass die Veränderungen (Ablagerungen der Lewy-Körper) im enterischen Nervensystem ihren Ursprung nehmen und über den dorsalen Vagus Kern das zentrale Nervensystem erreichen. Beginnend im unteren Hirnstamm (dorsaler / motorischer Vagus Kern) und im Riechkolben, ist im Verlauf aufsteigend das gesamte Gehirn betroffen. Sie führten ein Einteilungsmodell ein, wonach mit zunehmender Krankheitsschwere ein über 6 Stadien ablaufendes histopathologisches Korrelat der neurophysiologischen Veränderungen im Nervensystem beschrieben werden kann (siehe Abb. 3) [62, 63]. So sind zu Beginn der Erkrankung (in den Stadien 1 und 2) zunächst die Bereiche im Gehirn betroffen, die u.a. für Stimmung, Schlaf, autonome Funktionen oder Geruchswahrnehmung (unterer Hirnstamm / Bulbus olfaktorius) zuständig sind, woraus sich die prämotorischen Symptome wie Depressionen, Schlafstörungen autonome Dysfunktion oder Hyposmie ableiten lassen. Erst später ist auch die Substantia nigra betroffen (Stadien 3 und 4) und führt zur typischen motorischen Symptomatik. Das Vollbild einer PD zeigt sich in den Stadien 5 und 6, wenn zusätzlich auch Strukturen des Neokortex betroffen sind.

Abbildung 3: Einteilung in die 6 Stadien des neuropathologischen Prozesses sowie in die symptomatische und präsymptomatische Phase der Parkinson-Erkrankung (links) und dessen topographische Ausbreitung (rechts) nach Heiko Braak und Kelly Del Tredici. Dunklere Farbschattierungen entsprechen der Schwere der pathologischen Veränderungen. Die präsymptomatische Phase beschreibt das erstmalige Auftreten krankheitstypischer Einschlusskörper ohne klinische Auffälligkeiten. Der schwarze Pfeil (linkes Bild) markiert den Übergang in die klinisch erkennbare Phase der Erkrankung (symptomatische Phase). Die weißen Pfeile (rechtes Bild) stellen das systematische Voranschreiten des neuropathologischen Prozesses dar. aus „Pathologische Veränderungen bei sporadischem Morbus Parkinson“, Forschung Frankfurt 1/2006 [64], angelehnt an Braak et al., Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol. Aging 2003a [62]).



Die Therapie der PD richtet sich nach dem Alter, Stadium und Schweregrad der / des Betroffenen und ist abgestimmt auf ihre / seine individuellen Beeinträchtigungen und Bedürfnisse. Die pharmakologische Therapie besteht meist aus einer Kombination aus L-Dopa mit Decarboxylasehemmern oder Dopaminagonisten. Weitere Therapieoptionen sind Inhibitoren der Monoaminoxidase B (MAO-B-Hemmer), der Catechol-O-Methyltransferase oder NMDA-Rezeptor-Antagonisten, welche zusätzlich oder, in frühen Stadien, auch als Monotherapie verabreicht werden können. In fortgeschrittenen Stadien kann auch eine tiefe Hirnstimulation, meist im Bereich des Nucleus subthalamicus, oder subkutan oder intra-jejunal kontinuierlich applizierte Medikamente in Betracht gezogen werden. Auch sollten Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie zum Funktionserhalt und eine zusätzliche

symptomatische Therapie bspw. depressiver Störungen, psychotischer Episoden oder autonomer Dysfunktionen erfolgen.

1.3 Prodromalmarker und Früherkennung

Die derzeit gültigen Diagnosekriterien erfassen die Erkrankungen AD und PD meist erst in einem bereits weit fortgeschrittenen Stadium der Neurodegeneration. Zunehmend wird jedoch deutlich, dass der Beginn des neurodegenerativen Prozesses viele Jahre vor dem Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt. Die präklinische Phase, oder auch prodromale Phase genannt, kann unterschiedlich lang sein und ist geprägt von unspezifischen Frühzeichen (motorischer und nicht-motorischer Art), die vom Patienten selbst oder auch vom behandelten Arzt häufig übersehen oder nicht einer neurodegenerativen Krankheit zugeordnet werden [65, 66].

In diesem Zusammenhang sind die sogenannten prodromalen Marker von den Risikofaktoren zu unterscheiden. Während das Vorliegen von Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit, an einer AD oder PD zu erkranken, erhöhen, so sind Prodromalmarker Ausdruck des bereits begonnenen neurodegenerativen Prozesses. Zu den häufigen Risikofaktoren einer PD gehören ein fortgeschrittenes Alter (über 65 Jahren), männliches Geschlecht, genetische Variationen [67] sowie eine in der transkranialen Sonographie hyperechogene Substantia nigra [68]. Die häufigsten Risikofaktoren einer AD stellen neben ebenfalls hohem Lebensalter und genetischen Faktoren weiterhin ein weibliches Geschlecht und bestimmte kardiovaskuläre Erkrankungen (Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Koronare Herzerkrankung, Übergewicht, Hypercholesterinämie) dar [69]. Risikofaktoren sind somit hinweisgebend für eine genetische oder umweltbedingte Prädisposition, an PD oder AD zu erkranken. Auf die Risikofaktoren soll hier jedoch nicht weiter eingegangen werden, da der Fokus dieser Arbeit auf den prodromalen Markern liegt.

1.3.1 Prodromalmarker für die Alzheimer- und Parkinson-Krankheit

Sowohl für die Parkinson-Erkrankung als auch für die Alzheimer-Krankheit sind bereits eine Vielzahl an prodromalen Markern bekannt, auf die häufigsten soll im Folgenden eingegangen werden. Es werden dabei nicht-motorische und motorische Prodromalmarker unterschieden.

1.3.1.1 Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder (RBD)

Definitionsgemäß handelt es sich bei der RBD um eine Schlafstörung, die durch den Verlust der im REM-Schlaf normalerweise vorhandenen Muskelatonie gekennzeichnet ist (International Classification of Sleep Disorder (ICSD), 2014 [70]). Zusätzlich muss noch ein weiteres Symptom vorhanden sein: Ein gefährdendes oder potentiell gefährdendes Schlafverhalten, Unterbrechungen der Schlafkontinuität oder die Aufzeichnung komplexer Körperbewegungen in der Videometrie. Die Betroffenen agieren ihre Träume, meist mit aggressiven und gewalttätigen Traumgehalten, buchstäblich aus.

Als Goldstandard zur Diagnosestellung gilt die videounterstützte Polysomnographie. Dabei werden die Gehirn- und Muskelaktivitäten des Patienten über Nacht aufgezeichnet und ausgewertet. Daneben gibt es auch die Möglichkeit, die Diagnose mittels Fragebogen zu überprüfen (S1-Leitlinie Nichtorganische Schlafstörungen, 2018 [71]). Dies ist als Alternative zur aufwändigeren und kostenintensiveren Polysomnographie im Rahmen eines allgemeinen Screenings und bei großen Kohortenstudien wertvoll, wobei die diagnostische Sicherheit von Fragebögen geringer ist [72].

Die Prävalenz der REM-Schlafstörung beläuft sich auf etwa 2 % der Bevölkerung [73]. Sie beginnt meist zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr und betrifft mit 87% Männer wesentlich häufiger als Frauen. Bei Parkinson-Patienten liegt die Prävalenz mit bis zu 50% sehr viel höher [44, 45]. Zahlreiche Studien in den vergangenen Jahren beschreiben bei Vorliegen einer REM-Schlaf-Störung ein um ein Vielfaches erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung, insbesondere einer PD. In einer Untersuchung an 93 Personen mit einer diagnostizierten REM-Schlafstörung konnten eine Arbeitsgruppe um Postuma (2009) [75] zeigen, dass nach zwölf Jahren über die Hälfte der Teilnehmer eine

neurodegenerative Erkrankung entwickelt hatten. Iranzo und Kollegen (2014) [76] beschreiben sogar eine Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung von über 90 Prozent in einem Zeitraum von 14 Jahren. Zahlreiche weitere Studien in den letzten Jahren können diesen Zusammenhang bestätigen [77-83]. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um die Entwicklung einer Störung aus der Gruppe der Alpha-Synukleinopathien, also einer PD, Lewy-Körper-Demenz oder seltener einer Multisystematrophie (MSA). Die Latenz bis zur Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung kann mehrere Jahrzehnte umfassen, Boeve und Kollegen (2010) [84] sprechen von einer Zeitspanne bis zu 50 Jahren bis zum Erkrankungsbeginn.

Auch die Alzheimer-Demenz ist mit einem erhöhten Auftreten von Schlafstörungen assoziiert, die ihr Jahre vor der Diagnosestellung vorausgehen können. Dabei handelt es sich aber häufiger um eine Störung des Tag-Nacht-Rhythmus mit einer Verkürzung der Schlafzeit und -effizienz sowie eine Verminderung der Tiefschlafphasen [85-87]. Zur Frage, ob die AD mit einem häufigeren Auftreten von REM-Schlafstörungen assoziiert ist, gibt es aktuell gegensätzliche Meinungen. Lyashenko und Kollegen (2016) [88] beschreiben ein vermehrtes Auftreten von REM-Schlaf-Störungen, während andere Autoren im Gegenteil behaupten, dass die AD nicht mit einer erhöhten Frequenz von REM-Schlafstörungen einhergeht und das Vorliegen einer RBD sogar helfen kann, eine AD von einer Lewy-Körper-Demenz zu unterscheiden [89].

1.3.1.2 Hyposmie / olfaktorische Dysfunktion

Die Hyposmie beschreibt einer Verminderung, die Anosmie den vollständigen Verlust des Geruchssinns. Betroffene beschreiben zunächst meist Einschränkungen in der Geschmackswahrnehmung. Häufig treten Riechstörungen infolge oder im Rahmen eines Infektes der oberen Atemwege (Nase / Nasennebenhöhlen) auf. Eine einfache Methode zur Erfassung einer Hyposmie ist die olfaktorische Testung mittels sog. Scratch Bögen oder Sniffin-sticks. Diese Methode ist die am weitesten verbreitete Methode zur Geruchstestung [90] und stellt einen gut verständlichen sowie einfach durchführbaren und validierten Test dar [91, 92].

Riechstörungen kommen bei einem großen Teil der Bevölkerung vor, so sind nach aktuellen Schätzungen etwa ein Fünftel der Gesamtbevölkerung von einer Hyposmie betroffen [93]. Die Hyposmie stellt aber auch ein prominentes Symptom der PD dar und wird bei über 90 % der PD-Patienten beobachtet [46-48]. Die Frequenz ihres Auftretens übertrifft damit sogar die Häufigkeit der klassischen Kardinalsymptome (Tremor 70%, Rigor 80-90%). Einige größere Studien beschreiben einen signifikanten Riechverlust von PD-Patienten unabhängig von Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht oder Schwere der Symptomatik [46, 94]. Andererseits konnte jedoch bspw. eine Assoziation des Schweregrades olfaktorischer Dysfunktion mit der kortikalen Atrophie im Bereich olfaktorischer Regionen beschrieben werden [95].

Die verminderte Riechleistung kann der Diagnose einer PD um viele Jahre vorausgehen, meist ist sie bereits vor Beginn der motorischen Symptomatik nachweisbar. Einige Langzeitstudien an Personen mit einer idiopathischen Hyposmie belegen ein erhöhtes Auftreten von PD bzw. motorischer Auffälligkeiten im Verlauf (Haehner et al., 2007 [96]: 7% bzw. 14% nach 4 Jahren; Ponson et al., 2004 [97]: 10% PD nach 4 J). In einer größeren prospektiven Studie (Honolulu-Asia-Aging-Study) an insgesamt 2267 Männern zwischen 71 und 95 Jahren konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Hyposmiker zeigten ein 5-fach erhöhtes Risiko, an einer PD zu erkranken [98].

Ähnlich wie bei der PD können auch bei der AD schon früh schwere olfaktorische Defizite beobachtet werden [99, 100]. So zeigt sich auch hier bereits Jahre vor Erkrankungsbeginn ein signifikanter Zusammenhang zwischen abnehmender Gedächtnisleistung und einer verminderten Riechfähigkeit [47, 101]. Einige Untersuchungen zeigen zudem, dass bei der AD im Vergleich zur PD eine deutlichere Korrelation zwischen Schwere der olfaktorischen Störung und Alzheimer-Symptomatik besteht. Einen wesentlichen Unterschied zwischen den Ergebnissen der Riechtestungen bei PD und AD konnten Mesholam und Kollegen (1998) [102] in einer Metaanalyse dabei jedoch nicht feststellen, lediglich konnte bei der AD eine tendenziell geringere Riechschwelle im Vergleich zur Diskriminationsfähigkeit gezeigt werden. Gleichzeitig zeigt sich jedoch, dass die AD deutlich häufiger mit einer subjektiven Nicht-Wahrnehmung dieser Störung assoziiert war im Vergleich zur PD [103].

1.3.1.3 Depression

Auch die Stimmung der Betroffenen kann sich im Rahmen einer neurodegenerativen Erkrankung verändern. Zahlreiche Untersuchungen beschreiben eine enge Assoziation von Depressionen mit einer PD und AD [104, 105]. Sie können sowohl ein Frühsymptom darstellen, sich aber auch erst im Verlauf entwickeln oder in einem späteren Stadium wieder in den Vordergrund treten.

Nach den ICD-10-Kriterien liegt eine Depression vor, wenn mindestens 2 von 3 Haupt-Kriterien (gedrückte Stimmung, verminderter Antrieb, Interessenlosigkeit) und weitere 4 Zusatzkriterien (Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit, Verlust von Freude, verminderte Konzentrationsfähigkeit, rasche Ermüdbarkeit, geringes Selbstvertrauen, Schlafstörungen) vorliegen. Ein erstes Screening auf eine Depression kann durch einfache Fragebögen wie den BDI durchgeführt werden. Er eignet sich gut, um bspw. durch motorische Einschränkungen verursachte Symptome bei Parkinson-Patienten besser von somatischen Symptomen einer Depression abgrenzen zu können [106]. Zur genauen Depressionsdiagnostik ist jedoch eine umfangreiche psychische Befunderhebung im Rahmen eines ausführlichen Arzt-Patienten-Gesprächs notwendig. Weiterhin gehört eine internistische und körperlich-neurologische Untersuchung inklusive Demenztestung, apparativer und laborchemischer Untersuchung dazu, um organische Krankheiten mit ähnlicher Symptomatik bzw. eine organische Ursache der Symptomatik auszuschließen.

Die Lebenszeitprävalenz depressiver Störungen liegt bei durchschnittlich 19% und nimmt mit höherem Alter zu, Frauen sind insgesamt häufiger betroffen (25%) [107]. Unter den Betroffenen einer PD leiden insgesamt über 40 % im Verlauf ihrer Erkrankung an Depressionen [49, 50, 108]. Umgekehrt gehen Depressionen der Diagnosestellung häufig bereits um Jahre voraus [109, 110]. Eine prospektive Studie von Leentjens und Kollegen (2003) an über 100 000 Menschen konnte zeigen, dass das Vorliegen einer Depression die Wahrscheinlichkeit, an einer PD zu erkranken um das 2,4-fache erhöht [109]. Zahlreiche weitere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen [111-113].

Depressionen treten aber typischerweise auch krankheitsbegleitend oder in der Prodromalphase einer AD auf [114, 115]. Tsuno und Homma (2009) [116] beschreiben die Häufigkeit einer Depression bei 20-30% der AD-Patienten, Modrego

(2010) [117] oder Balestrieri (2000) [118] gehen sogar von einer Prävalenz von bis zu 50% aus. Ob Depressionen der Erkrankung vorausgehen bzw. den Beginn eines neurodegenerativen Prozesses markieren, oder ob sie einen Risikofaktor für die Entstehung der Erkrankung darstellen wird diskutiert. Auch können sie als frühe Reaktion auf eine abnehmende kognitive Leistung gedeutet werden [119, 120].

1.3.1.4 Autonome Dysfunktion

Autonome Dysfunktion beschreibt Störungen des vegetativen Nervensystems, welche Ausdruck einer Funktionsstörung des zentralen oder auch peripheren (autonomen) Nervensystems sein können. Zu unterscheiden sind primäre von sekundären autonomen Dysfunktionen, wobei sekundäre definitionsgemäß im Rahmen bestimmter Grunderkrankungen auftreten, wie bspw. der PD oder AD. Valide Angaben zur Epidemiologie in der Normalbevölkerung können aufgrund der schwierigen Erfassung der Symptome und damit einhergehend mangelnden Datenlage aktuell nur unzureichend gemacht werden. Das Spektrum autonomer Symptome ist sehr breit und umfasst u.a. gastrointestinale Störungen wie Schwierigkeiten beim Stuhlgang, Blasenfunktionsstörungen, erhöhte Kälteempfindlichkeit, Zunahme des Speichelflusses, Schweißausbrüche, sexuelle Dysfunktion oder orthostatische Dysfunktion.

Diagnostisch ist insbesondere eine ausführliche Anamnese mit gezieltem Abfragen möglicher autonomer Störungen hinweisgebend. Ein möglicher Screening-Fragebogen für autonome Störungen wäre bspw. der SCOPA-AUT [121]. Weiterhin können sich auch in der körperlichen Untersuchung, apparativer oder laborchemischer Diagnostik Hinweise für eine autonome Störung ergeben. Hierzu gehören bspw. EKG, Blutdruckmessung, Herzfrequenzvarianz, urodynamische Tests, Schellong-Test oder die kardiale ¹²³I-Methyljodbenzylguanidin (MIBG)-Szintigraphie.

Häufiger wird diese Gruppe funktioneller Störungen im Rahmen der PD oder Lewy-Körper-Demenz beschrieben [122, 123]. Schätzungen zufolge leiden rund 70-80 % der Parkinson-Patienten unter autonomen Funktionsstörungen [40], als häufigstes Symptom wird die Obstipation im Rahmen gastrointestinaler Motilitätsstörungen beschrieben [41, 124-126]. Daneben stellen auch Harnblasenentleerungsstörungen

[42, 127], sexuelle Dysfunktion [43, 128] und unterschiedliche kardiovaskuläre Störungen einschließlich, und oft im Vordergrund stehender, orthostatischer Dysregulation [129], Hypertension [130] oder eine veränderte / verminderte Herzfrequenzvariabilität [131, 132] häufige autonome Fehlregulationen dar. Als prodromale Marker können autonome Störungen der Diagnose einer PD auch um viele Jahre vorausgehen [122, 133-135]. So zeigte bspw. eine Untersuchung von Gao und Kollegen (2007) [136] bei Männern mit sexueller Dysfunktion ein um 3,8-fach erhöhtes Risiko, an einer PD zu erkranken.

Bei der AD sind autonome Dysfunktionen zwar seltener und in geringerer Ausprägung als bei der PD beschrieben, dennoch stellen sie auch hier einen wichtigen Frühmarker der Erkrankung dar [123, 137-139].

1.3.1.5 Leichte kognitive Beeinträchtigung (*Mild Cognitive Impairment, MCI*)

MCI beschreibt eine über das normale Maß hinaus reichende Einschränkung kognitiver Funktionsbereiche. Der kognitive Abbau sollte dabei von Angehörigen oder vom Betroffenen selbst wahrgenommen werden, diesen jedoch nicht, oder nur leicht in seiner Lebensführung einschränken [140]. Verschiedene Funktionsbereiche können dabei betroffen sein, dazu gehören Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und die visuell-räumliche Informationsverarbeitung. Hierdurch ist eine Einteilung in Subtypen (amnestisch und nicht-amnestisch) möglich. Die MCI kann als Vorläuferstadium einer sich später entwickelnden Demenz, z.B. im Rahmen einer PD oder AD, oder auch lediglich als Ausdruck des normalen kognitiven Alterns angesehen werden.

Auch bei der MCI handelt es sich um ein Symptom mit hoher Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung. Je nach Untersuchung variiert sie zwischen 1,5 bis 44% bei den über 60-Jährigen [141-145]. Nach den neuen, strengeren Kriterien, bei denen auch subjektive Gedächtnisschwierigkeiten vorliegen müssen, ist von einer nur noch etwa 4,9 %-igen Prävalenz auszugehen [146].

Um die Diagnose einer MCI stellen zu können eignen sich insbesondere Tests, die das Kurzzeitgedächtnis, die Aufmerksamkeit und die Wortflüssigkeit bewerten. Als Screening-Verfahren kommen besonders der MoCA (Montreal Cognitive

Assessment), MMSE, DemTect oder der Uhrentest zum Einsatz. Diese Tests lassen sich gut in den Praxisalltag integrieren und eignen sich als Basisdiagnostik. Zur differenzialdiagnostischen Abklärung sind sie allerdings ungeeignet. Eine ausführlichere neuropsychologische Testbatterie stellt der CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer´s Disease) dar [147]. Hiermit ist auch die Abgrenzung zu anderen Ursachen kognitiver Defizite, z.B. einer womöglich bereits bestehenden Demenz, besser möglich.

Mehrere große Studien konnten ein, mit zwischen 20 und 50%, gehäuftes Vorkommen von MCI bereits in frühen, neu diagnostizierten PD-Stadien belegen [38, 39, 148-150]. Nach den neuen, strengeren PD-MCI-Kriterien fällt jedoch die Häufigkeit mit nur noch 14% erheblich geringer aus [151]. Während in der Allgemeinbevölkerung eher eine MCI mit dem Leitsymptom eines amnestischen (amnesic MCI) Defizits im Bereich des verbalen Gedächtnisses vorzufinden ist, ist bei PD-Patienten ein Defizit im nicht-amnestischen (non-amnesic MCI) Funktionsbereich vordergründig [152]. Besonders die exekutiven Funktionen sind dabei gestört mit Auswirkungen u.a. auf Aufmerksamkeit, visuell-räumlichen Funktionen oder das semantische Gedächtnis [153-155]. Von besonderer Bedeutung ist das Auftreten und die Entwicklung von MCI auch dahingehend, dass ein nicht unbedeutender Anteil der PD-Patienten im Verlauf eine Demenz entwickelt [156, 157]. Untersuchungen von Gasca-Salas und Kollegen [158] gingen dabei von über 40% innerhalb von etwa 2,5 Jahren aus (interessanterweise sind es hier nicht die Patienten mit Störungen der „frontalen“ oder Exekutivfunktionen, sondern Störungen der „posterioren“ Funktionsbereiche). Insgesamt haben PD-Patienten im Vergleich zu Gesunden ein drei- bis fünffach erhöhtes Risiko, eine Demenz zu erleiden [156, 159].

Auch wenn kognitive Defizite kennzeichnend für eine AD sind, so kann eine MCI gewissermaßen als Vorstadium einer künftigen Demenz betrachtet werden und dieser um viele Jahre vorausgehen. Zahlreiche Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine MCI das Risiko einer AD-Entwicklung erhöht [160, 161]. Roberts und Kollegen (2014) [162] beschreiben in einer Studie von 534 älteren Menschen, dass fast ein Drittel der Personen mit MCI im Verlauf (im Mittel nach 5 Jahren) eine AD entwickelten. Bei Chertkow und Howard (2002) [163] beläuft sich die Häufigkeit sogar auf bis zu 50 %. Interessant scheint auch, dass im Gegensatz zur PD-MCI

besonders Patienten mit amnestischen Defiziten (amnesic-MCI) vom Übergang in eine AD gefährdet sind [164, 165].

1.3.1.6 Exekutivfunktionen

Der Begriff der Exekutiven Funktionen beschreibt verschiedene Prozesse der kognitiven Kontrolle, Planung, Ausführung und Abfolge komplexer und zielgerichteter Handlungen. Neben der Handlungsplanung / Zielsetzung (Arbeitsgedächtnis) und kontrollierten Verhaltenshemmung bzw. Aufmerksamkeitslenkung (Inhibition) gehören auch der Wechsel zwischen unterschiedlichen Aufgaben und Fehlerlernen (kognitive Flexibilität, Priorisierung) dazu. Exekutivfunktionen sind daher zentral für die Gestaltung des Alltags. Verantwortlich für diese Funktionen ist vor allem der frontale und präfrontale Kortex. Im Alter lassen insbesondere diese Bereiche der kognitiven Leistungsfähigkeit nach [166], was sich auch in strukturellen und funktionellen Veränderungen in der Bildgebung oder in kognitiven Testungen widerspiegelt [167, 168]. Eine Verschlechterung exekutiver Funktionen kann jedoch auch im Rahmen von neurodegenerativen Erkrankungen wie der AD [169] oder, und dies im besonderen Maße, der PD [170] auftreten. Im Gegensatz zur AD, die zu Beginn v.a. durch Einspeicherungs- und Gedächtnisstörungen gekennzeichnet ist, ist die Demenz bei der PD häufig zunächst durch Störungen der Exekutivfunktionen ausgezeichnet. Sie äußert sich nicht nur im Verhalten der Betroffenen, auch Veränderungen des Ganges und des Gleichgewichtes konnten in diesem Zusammenhang beobachtet werden [168, 171, 172]. Das Gehen stellt nämlich eine komplexe Koordination des Bewegungsapparates und des Gleichgewichts dar, welche durch kognitive Prozesse kontrolliert wird [168, 173]. Defizite in den Exekutiven Funktionen, das Alter oder neurodegenerative Prozesse können demnach zu Gangveränderungen führen. Entsprechend zeigen einige Untersuchungen unter anderem eine mit schlechteren Leistungen in den Exekutivfunktionen verbundene Verminderung der Gehgeschwindigkeit bei älteren Personen [174, 175] oder in Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen [176, 177]. Diese ist somit nicht nur Ausdruck einer mit dem Alter einhergehenden allgemeinen Muskelschwäche und Verlangsamung psychomotorischer sowie sensorischer Funktionen.

1.3.1.7 Frühe motorische Defizite

Neben den zuvor genannten nicht-motorischen Symptomen in der Frühphase einer PD gibt es auch motorische Prodromalmarker [178]. Dazu gehören ein reduziertes Mitschwingen eines Armes beim Gehen sowie die sog. leichten motorischen Defizite (Mild Parkinsonian Signs, MPS). MPS erfüllen nicht gänzlich die aktuellen Diagnosekriterien motorischer Symptome der PD, sind diesen jedoch sehr ähnlich [179-181]. Sie äußern sich insbesondere durch Störungen des Gleichgewichts und der posturalen Stabilität [172], weiterhin zählen auch eine kleiner werdende Handschrift, monotoner werdende Stimme, reduzierte Mimik, allgemeine Verlangsamung, Steifigkeit sowie eine abnehmende Geschicklichkeit dazu [4, 182-185].

In der älteren Bevölkerung sind MPS sehr häufig, die Prävalenz liegt in verschiedenen Studien bei bis zu 50 % [179-181, 186]. Als Prodromalmarker können MPS der Diagnose einer AD [181, 186-189] oder PD [65, 190, 191] um viele Jahre vorausgehen.

Bislang mangelt es noch an geeigneten Testverfahren, um solche frühen motorischen Auffälligkeiten messbar und verlässlich identifizieren zu können. Zwar ist es möglich, die Ausprägung solcher geringgradigen motorischen Symptome klinisch mittels MDS UPSRS-III zu erfassen, jedoch ist die klinisch-neurologische Beurteilung des motorischen Defizits oft zu ungenau, um die diskreten Veränderungen erkennen, quantifizieren und einstufen zu können. Das liegt zum einen daran, dass Kompensationsmechanismen der Betroffenen diese milde Symptomatik oft maskieren und zum anderen daran, dass leichte motorische Defizite insgesamt ein recht häufiges Symptom in der Allgemeinbevölkerung darstellen. Dadurch ist es schwierig zu unterscheiden, ob es sich um normale Alterungsprozesse oder präklinische Symptome einer neurodegenerativen Erkrankung handelt. Mild motor symptoms können bspw. durch Testsysteme wie das Pegboard (PEG) einfach und sensitiv erfasst werden [185]. Auch durch Bewegungsanalysen wie dem Timed up and go test mit Messung der manuellen Kreuzgeschwindigkeiten oder Accelerometer-basierte Untersuchungen bieten eine gute Möglichkeit der sensitiveren Erfassung früher motorischer Defizite [192, 193].

In der Normalbevölkerung weisen über 40 % der älteren Menschen eine leichte Bewegungsverlangsamung auf, die einer Parkinson-Symptomatik ähneln kann [179]. Frühe motorische Defizite sind daher nur im Kontext mit weiteren prodromalen Markern als hinweisgebend zu betrachten, alleine weisen sie eine nur sehr geringe Spezifität auf [65, 194, 195]. Hinzu kommt, dass solche frühen diskreten motorischen Auffälligkeiten von den Betroffenen oft nicht bemerkt oder angegeben werden [196].

1.3.1.8 Dual-Tasking und Priorisierung

Besonders gut lassen sich die Kapazitäten kognitiver Ressourcen und die Rolle exekutiver Funktionen durch die herausfordernde Situation bei der Durchführung von Doppelaufgaben (Dual-Tasking) beurteilen [197, 198]. Das Bewältigen mehrerer Aufgaben zugleich stellt im Alltag eine häufige Anforderung dar und findet sich bspw. beim Autofahren oder beim Gehen, während man mental mit etwas Anderem beschäftigt ist. Der dabei entstehende Leistungsverlust in den einzelnen Aufgaben kann in sogenannten Dual-Task-Kosten (dual task costs, DTC) wiedergegeben werden. Dies beschreibt eine neuropsychologische Methode, bei der die Bewältigung einer Einfach-Aufgabe (Single-Task) mit der einer Doppelaufgabe (Dual-Task) verglichen wird. Die DTC zeigen auf, um welchen relativen Anteil die Leistung der Aufgabe im Dual-Tasking abnimmt im Vergleich zu deren alleinigen Ausführung (im Single-Tasking). Steigende DTC können ein Hinweis darauf sein, dass die Verarbeitung der Aufgaben miteinander interferiert. Auch können sie zur Evaluation von eventuellen Automatisierungsprozesse genutzt werden.

Zur Beurteilung von Doppelaufgaben kombinieren die meisten Untersuchungen zu diesem Thema das Gehen mit einem „non-walking-task“. Studien haben gezeigt, dass der Effekt des Dual-Taskings von der Art dieser zusätzlichen Aufgabe abhängt. So kommt es zu unterschiedlichen Leistungseinschränkungen, je nachdem, ob sie kognitiv- (z.B. beim Subtrahieren) oder motorisch-betont (z.B. beim Kreuzchen setzen) ist [168]. Es erfordert demnach ein gewisses Maß an Aufmerksamkeit des non-walking-tasks, um das Gehen zu beeinflussen.

Durch den Vergleich beider Aufgaben im Dual-Tasking kann eine Aussage darüber gemacht werden, welche Aufgabe mit einem größeren relativen Leistungsverlust einhergeht als die andere. Relativ größere DTC der einen Aufgabe sind Zeichen einer Priorisierung der anderen Aufgabe [199]. DTC beschreiben somit die

Bereitschaft, eine Aufgabe insoweit zu Gunsten einer anderen zu vernachlässigen, als dass ein dadurch bedingtes erhöhtes Gefährdungsrisiko gerade noch zu verantworten ist [168]. Sowohl bei jungen als auch bei älteren Menschen beeinflusst Dual-Tasking die Leistungen in den Aufgaben, was sich unter anderem in einer Verminderung der Gehgeschwindigkeit widerspiegelt. Gesunde junge Menschen zeigen jedoch eine Priorisierung der für das Überleben kritischen Aufgaben, zu denen das Gehen und Gleichgewicht gehören. Diese als „posture-first“ bezeichnete Strategie dient der Stabilität während des Dual-Taskings und damit einhergehend auch der Minimierung des Sturzrisikos [200]. Bei älteren Menschen scheint diese Priorisierung mit Bevorzugung der (kognitiven) Zusatzaufgabe und auf Kosten des sicheren Gehens und Gleichgewichtes gestört zu sein („posture-second“-Strategie) [200, 201], was sich in höheren DTC widerspiegelt [199, 202, 203]. Dies wird mit als Ursache dafür vermutet, weshalb es in diesem Lebensabschnitt auch vermehrt zu Stürzen kommt [197, 204]. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer neurologisch-degenerativen Erkrankung wie der PD oder AD sind die Defizite bei der Ausführung von Doppelaufgaben noch ausgeprägter und können bereits in frühen Stadien beschrieben werden [205, 206]. Unter Dual-Task-Bedingungen veränderte Gangmuster können somit ebenfalls einen potenziellen Marker zur Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen darstellen [204].

Verschiedene DTC-Modelle beschreiben einen Erklärungsansatz, warum die Verarbeitung mehrerer Aufgaben zugleich zu Leistungsveränderungen führt. Modelle des Arbeitsgedächtnisses (working memory model, Baddeley 1986 [206]) beschreiben die Zentrale Exekutive als kontrollierende Instanz, welche die simultane Bewältigung mehrere Aufgaben koordiniert bzw. steuert. Als Teil des Arbeitsgedächtnisses dient sie der Verwaltung der kognitiven Kapazitäten und regelt die Prioritäten der Arbeitsvorgänge. Defizite der Zentralen Exekutive könnten somit Änderungen im Priorisierungsverhalten bedingen. Die Ressourcen-Theorie dagegen vermutet, dass die Verarbeitung der Aufgaben eine zentrale (single resource model, Norman & Bobrow, 1975 [207]) oder mehrere jeweils spezifische Ressourcen beansprucht (multiple resources model, Wickens, 2002 [208], 2008 [209]), die sich nicht zwangsläufig gegenseitig einschränken. Zwar geht die Theorie von Wickens ebenfalls von einer Gesamtkapazität aus, jedoch besteht diese aus einer Summe von Einzelkapazitäten, die voneinander unabhängig sind. Die Art der Aufgaben

bestimmt, aus welchem Ressourcen-Pool geschöpft wird und ob bzw. in welchem Ausmaß es dadurch zur Interaktion kommt. Beanspruchen die Aufgaben die gleiche Ressource, kommt es zur gegenseitigen Störung und somit zur Leistungsminderung. Werden unterschiedliche Ressourcen benötigt, können die Aufgaben simultan ohne gegenseitige Beeinflussung ausgeführt werden. Weiterhin ist es dem Model nach auch möglich, durch wiederholte Übungen Doppelaufgaben zu automatisieren, wodurch sie unabhängig von kognitiven Ressourcen ablaufen können.

1.3.2 Früherkennung

Die Früherkennung der neurodegenerativen Erkrankungen AD und PD stellt eine große Herausforderung dar und bedarf aufgrund der langen präklinischen Erkrankungsphase eine sensible und früh einsetzende Testbatterie. Mittels der heute üblichen diagnostischen Verfahren werden die Erkrankungen in der Regel erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wodurch entsprechende Krankheitsverlauf-modulierende oder sogar neuroprotektive Mittel erst relativ spät zum Einsatz kommen können, was wahrscheinlich ein wesentlicher Grund dafür ist, dass bisher kaum Wirkung dieser Therapieansätze gezeigt werden konnte.

Mittels der Detektion prodromaler Marker oder Auffälligkeiten, die auf diese hinweisen, wird versucht, Patienten in einem möglichst frühen Stadium, noch vor dem Auftreten der klinischen Symptomatik, zu identifizieren. Hierzu benötigt es eine geeignete sensible Testbatterie, optimalerweise im Rahmen eines allgemeinen Screenings. Die im vorangegangenen Absatz vorgestellten Prodromalmarker sind jedoch sehr unspezifisch und kommen auch bei einem großen Teil der Bevölkerung, die keine neurodegenerative Erkrankung entwickeln, vor. Es ist daher notwendig, sie nicht einzeln zu betrachten, sondern in Kombination untereinander sowie mit Risikofaktoren. Hierdurch, sowie durch ein späteres zusätzliches Auftreten weiterer Marker, könnte ein zuverlässigeres Risikoprofil erstellt werden [65, 210, 211]. Ist ein Patient bspw. von einer RBD betroffen, so kann durch Vorliegen zusätzlicher Hinweise das Risiko, an einer PD zu erkranken, besser eingeschätzt werden [212]. Liegt gleichzeitig etwa auch eine Hyposmie vor oder eine Hyperechogenität der substantia nigra, so lenkt das die Aufmerksamkeit eher in die Richtung der PD. Bei

zusätzlich vorliegenden Auffälligkeiten in der kognitiven Leistung, auch wenn noch keine Hyposmie vorliegt, spricht dies eher für den Beginn einer Lewy-Körper-Demenz.

Doch selbst wenn es gelingt, eine geeignete Kombination aus den beschriebenen Markern und Risikofaktoren zur frühen Identifikation einer PD oder AD zu erstellen, besteht ein weiteres Problem darin, alle Frühsymptome zum idealen Zeitpunkt zu erfassen. Aufgrund der häufigen Prävalenz sowie des oft schleichenden Beginns dieser Frühmarker werden diese von den Betroffenen häufig nicht bemerkt oder als normale Alterserscheinungen gewertet und somit nicht spontan berichtet. Erst bei genauerem Nachfragen oder im Rahmen einer gezielten Testung werden diese auffällig. Die Praxis zeigt, dass, selbst wenn sich bereits erste Symptome beim Patienten bemerkbar machen, die Zeit bis zur definitiven Diagnosestellung meist noch einige weitere Jahre dauert. In einer retrospektiven Analyse von 126 PD-Patienten erhoben Golob und Kollegen (2009) [213] die Zeit und Art von subjektiv wahrgenommenen motorischen und nichtmotorischen Symptomen der Patienten bis zum ersten Arztbesuch. Die Latenz zum ersten Arztbesuch betrug im Schnitt 5,1 Jahre. Tremor der oberen Extremität (63,5%), Schulterschmerzen (6,3%) gefolgt von Depressionen (4,8%) stellten dabei die häufigsten nicht-motorischen Symptome dar. Auch sah man, dass sich die Patienten bei ihrem Erstbesuch und damit Diagnosestellung größtenteils bereits in einem deutlich erkennbaren Stadium der Parkinsonerkrankung befanden.

1.4 Lifestyle als Chance?

1.4.1 Präventive Ansätze von Lifestylefaktoren - im Fokus Körperliche Aktivität

Wie in der Einleitung bereits erwähnt stellt uns der demographische Wandel mit seiner einhergehenden enormen Steigerung der Prävalenzrate neurodegenerativer Erkrankungen vor große Herausforderungen. Während die PD zu einer symptomatisch für einen langen Zeitraum gut behandelbaren, wenn auch nicht heilbaren, neurodegenerativen Erkrankung zählt, sind die therapeutischen

Möglichkeiten bei der AD noch sehr begrenzt. Neben der Erforschung medikamentöser Therapien gewinnen daher auch modifizierbare Risikofaktoren als mögliche präventive Maßnahmen zunehmend an Bedeutung. Dabei werden bereits viele Ansätze, insbesondere der Einsatz bzw. die Optimierung sogenannter Lifestylefaktoren, diskutiert: So gibt es Hinweise, dass eine gesunde Ernährungsweise, reichlich Bewegung, geistige Aktivität sowie ein aktives soziales Leben durchaus eine vorbeugende Wirkung gegen neurodegenerative Erkrankungen haben können. Zahlreiche epidemiologische Studien und Metaanalysen in den letzten Jahren beschäftigen sich mit den direkten und indirekten Auswirkungen unterschiedlicher Lebensführung auf die Entwicklung und das Fortschreiten neurodegenerativer Prozesse [1, 2, 9, 10]. Als besonders effektiv kristallisierte sich dabei der Einfluss körperlicher Aktivität heraus.

1.4.2 Effekt von körperlicher Aktivität auf die Alzheimer-Demenz

Der Frage, ob und inwiefern körperliche Aktivität (kA) Einfluss auf die Entwicklung oder den Verlauf einer Demenz hat, oder im Allgemeinen auf kognitive Leistungen, sind bereits viele epidemiologische Studien und systematische Metaanalysen mit älteren Probanden nachgegangen. Auch gibt es in einer Reihe tierexperimenteller Studien Hinweise darauf, dass kA neuroprotektiv wirkt und demenzielle Prozesse verzögern kann.

Im Bezug auf die kognitive Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit von der kA untersuchte eine Arbeitsgruppe um Yaffe (2001) 5925 gesunde Frauen ab 65 Jahren in einem Zeitraum von sechs bis acht Jahren [214]. Die kognitive Leistung wurde mittels modifiziertem MMST bestimmt, ein kognitives Defizit definiert als ein Abfall von mindestens drei Punktwerten. Die kA wurde gemessen an der Gehstrecke, Treppensteigen und dem individuellen Kalorienverbrauch. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Abnahme des Risikos kognitiven Abbaus mit Zunahme der kA. Die aktivste Gruppe hatte demnach ein um 34% geringeres Risiko im Vergleich zur inaktivsten Gruppe innerhalb der Kohorte. Eine andere Forschungsgruppe aus Finnland, Italien und den Niederlande (FINE-Studie) beobachtete ältere Männer über 70 Jahre über einen Zeitraum von 10 Jahren hinsichtlich ihrer kA (validierter

Fragebogen für pensionierte Männer) und kognitiven Leistung (ebenfalls gemessen mittels MMST) (van Gelder et al., 2004 [215]). Bei denen, die ihre kA steigerten (auf >60min/Tag über 10 Jahre) zeigte sich ein signifikant geringerer Abbau kognitiver Leitungsfähigkeit im Vergleich zu denen, die ihre bisherige Aktivität beibehielten, unabhängig von ihrem Trainingszustand zum Baseline-Zeitpunkt. Solche Langzeiteffekte der kA auf die kognitive Leistung konnten auch in anderen prospektiven Studien zu beiden Geschlechtern bestätigt werden (Barnes et al., 2003 [216]; Weuve et al., 2004 [217]). Es konnte beobachtet werden, dass sich die kognitive Leistung älterer Personen nach körperlichem Training vor allem im Bereich der Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung verbessern ließen [216, 218, 219]. Eben diese Domänen sind bei Demenzerkrankungen bereits früh beeinträchtigt.

In dieser Arbeit soll, neben den generellen Auswirkungen auf kognitive Funktionen, besonders auf eine mögliche demenzpräventive Wirkung von kA eingegangen werden. Eine interessante Studie stellt in diesem Zusammenhang die Honolulu Asia Aging Studie (HAAS) dar: Taaffe und Kollegen (2008) [220] untersuchten 2263 gesunde ältere Männer zwischen 71 und 92 Jahren über einen durchschnittlichen Nachbeobachtungs-Zeitraum von 6,1 Jahren hinsichtlich der Entwicklung einer Demenz in Abhängigkeit von der kA. Auch hier konnte gezeigt werden, dass sich kA günstig auf die Verhinderung einer Demenz auswirkte: Das Risiko, an einer Demenz zu erkranken sank bei den Männern mit der höchsten kA um die Hälfte, insbesondere wenn sie zu Beginn der Studie ein nur geringes körperliches Funktionsniveau aufwiesen. Aber auch bei Probanden mit nur moderater kA wurde ein demenzprotektiver Effekt nachgewiesen. Eine andere Arbeitsgruppe um Abbott und Kollegen (2004) [221] wertete weitere Daten der HAAS Studie aus. 2257 gesunde Japaner wurden hinsichtlich ihrer täglich zurückgelegten Gehstrecke untersucht und diese mit neuropsychologischen Testungen verglichen. Bei den Follow-Up-Untersuchungen nach 6-8 Jahren konnten die Autoren ein 1,8-fach erhöhtes Demenzrisiko für Personen feststellen, die eine kürzere Gehstrecke zurücklegten (unter 0,25 Meilen/Tag) im Vergleich zu denen, die weitere Strecken gingen (über 2 Meilen/Tag). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Yoshitake (1995) [222], Laurin (2001) [223] sowie Larson und Kollegen (2006) [224] in Untersuchungen mit ähnlicher Anzahl an Studienteilnehmern über einen Untersuchungszeitraum von etwa 5-7 Jahren.

Doch neben der alleinigen Betrachtung des Einflussfaktors kA beschäftigten sich einige Studien auch mit der Frage, inwiefern die Art der kA Auswirkungen auf eine Demenzentwicklung hat. So gibt es Hinweise darauf, dass mental stimulierende Aktivitäten einen besseren präventiven Effekt als eine allein auf die körperliche Fitness konzentrierende Aktivität bieten. Wang und Kollegen (2002) [225] zeigten, dass mentale, soziale und produktive Aktivitäten wie Gartenarbeit oder Kochen einen besseren Effekt erzielen als ausschließlich körperliches Training. Eine andere Arbeitsgruppe um Verghese und Kollegen (2003) [226] untersuchten in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 21 Jahren (im Mittel 5,1 Jahre) 469 über 75-jährige Amerikaner hinsichtlich der Entwicklung einer Demenz in Abhängigkeit unterschiedlicher Freizeitaktivitäten. Ein reduziertes Demenzrisiko konnte dabei signifikant nur bei Aktivitäten mit erhöhten mentalen Anforderungen erzielt werden wie bspw. Schach, Tanzen oder Spielen eines Musikinstruments. Eine isolierte Erhöhung der kA zeigte dagegen keine signifikanten Effekte. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch weitere Untersuchungen (Fabrigoule et al., 1995 [227]; Scarmeas et al., 2001 [228]; Ball et al., 2002 [229]; Colcombe und Kramer (2003) [230]). In einer Metaanalyse mit 18 Studien konnte ein höherer demenzpräventiver Effekt von kA mit höheren Denkprozessen wie bspw. Aufgaben verbunden mit Planungs- und Koordinationprozessen gefunden werden. Der Effekt war bereits nach wenigen Monaten körperlichen Trainings festzustellen, auch wenn die Probanden zuvor kaum oder nur wenig Sport getrieben haben. Jedoch schien auch hier die Art, Dauer und über welchen Zeitraum das Training absolviert worden ist von entscheidender Bedeutung zu sein. Auf der Grundlage dieser Überlegungen kamen Churchill und Kollegen (2002) [218] auf die Vermutung, dass kA nicht generell demenzpräventiv bzw. präventiv gegen kognitiven Abbau wirkt. Vielmehr würden höhere Exekutivfunktionen, welche mit dem Frontalhirn und Hippocampus verknüpft sind, stimuliert und wirkten sich erst dadurch positiv auf die Kognition aus.

Die beschriebenen Untersuchungen wurden alle an zum Baseline-Zeitpunkt gesunden Personen vorgenommen. Interessant ist jedoch auch die Frage, ob eine bereits bestehende kognitive Einschränkung durch Sport wieder verbessert werden kann. Lautenschlager und Kollegen (2008) [231] beobachteten dazu 170 Menschen (über 50 Jahre) mit subjektiven Gedächtnisschwierigkeiten, jedoch ohne Vorliegen einer Demenz nach den aktuellen Kriterien. Nach einem 24-wöchigen

Interventionsprogramm mittels eines eigens gewählten Ausdauersportes (Schwimmen, zügiges Gehen, Radfahren, Fitnessübungen jeweils 3x/Woche à 50 min) konnte bei der Interventionsgruppe nach 6 und 12 Monaten eine leichte Verbesserung in den kognitiven Tests beobachtet werden.

Für eine bessere Aussagekraft fassten einige Arbeitsgruppen bis zu mehrere hundert Studien mit ähnlichem Design und Studienkollektiv zu großen metaanalytischen Untersuchungen zusammen. Eine interessante Arbeit stellt dabei die von Reimers und Kollegen (2012) [232] dar. Die Analyse prospektiver Kohortenstudien mit älteren Menschen wurden getrennt für die Subgruppen vaskulärer, undifferenzierter und Demenzen vom Alzheimer-Typ sowie kognitive Defizite ohne Demenz vorgenommen. Insgesamt konnte für alle Gruppen ein präventiver Effekt durch kA nachgewiesen werden (Risikoreduktion kognitiven Abbaus für undifferenzierte Demenzen 25 %, für Demenzen vom Alzheimer-Typ 37%, bei leichten kognitiven Defiziten 46%). Darunter befassten sich 11 Studien mit insgesamt 25 793 Teilnehmern (Untersuchungszeitraum zwischen 3 und 25 Jahren, Alter mind. 60 Jahre) mit dem präventiven Effekt kA auf Entwicklung einer Alzheimer-Demenz. Die Analyse ergab ein um 37% geringeres Risiko der späteren Demenzentwicklung bei körperlich Aktiven, wobei Männer tendenziell besser abschnitten (Risikosenkung über 50 %). Der präventive Effekt wurde zwischen dem jeweils höchsten und geringsten Aktivitätsniveau verglichen. Bei der Analyse der von Reimers und Kollegen betrachteten Studien fiel ebenfalls auf, dass bei Teilnehmern mit einem bereits begonnenen kognitiven Abbau der Effekt kA nur gering ausgefallen war, während bei gesunden älteren Probanden tendenziell eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungen, verbunden mit einem geringeren Risiko der Entwicklung einer Demenz, nachgewiesen werden konnte. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in weiteren großen Metaanalysen prospektiver Kohortenstudien nicht-dementer älterer Personen (Sofie et al., 2011 [233]; Carvalho et al., 2014[234]; Hamer und Chida, 2009 [235]).

In einer Untersuchung von einer Arbeitsgruppe um Sam Norton (2014) konnte gezeigt werden, dass rund ein Drittel aller Alzheimer-Erkrankungen modifizierbaren Risikofaktoren zuzuschreiben sind [1]. Unter Einbeziehung bestehender Metaanalysen der vergangenen Jahre fassten sie die sieben häufigsten potenziell

modifizierbaren Risikofaktoren, an einer AD zu erkranken, zusammen. Zu den Risikofaktoren gehören laut den Autoren Diabetes, Hypertonie, Übergewicht, körperliche Inaktivität, Depressionen, Rauchen und ein geringer Bildungsgrad. Als stärkster Risikofaktor stellte sich in den USA und Europa die körperliche Inaktivität heraus. In einer ähnlichen Untersuchung von Barnes und Yaffe (2011) [8] waren sogar die Hälfte der AD-Fälle auf modifizierbare Risikofaktoren zurückzuführen, wobei nach Schätzungen von Guthold und Kollegen (2008) [236] in diesen Regionen rund ein Drittel der erwachsenen Bevölkerung körperlich inaktiv sind. In einer Metaanalyse verglichen Beydoun und Kollegen (2014) [2] ebenfalls die verschiedenen modifizierbaren Risikofaktoren miteinander. Insgesamt fassten sie die Ergebnisse von 247 Studien zusammen und werteten sie hinsichtlich der Beziehung zwischen kA und kognitiver Leistung aus. Körperliche Inaktivität erwies sich hier als stärkster Risikofaktor für kognitiven Abbau. Eine Beeinflussung durch präventive Maßnahmen scheint damit möglich und von hoher Relevanz. So könnte nach Berechnungen von Norton und Kollegen bspw. durch eine Reduktion von 10% pro Risikofaktor innerhalb von zehn Jahren die Prävalenz von Alzheimer bis 2050 weltweit um 8,3% reduziert werden.

Zum besseren Verständnis, warum sich Sport günstig auf Kognition und Demenzprävention auswirkt ist es wichtig, die Prozesse, die körperliches Training bewirkt, näher zu betrachten. Zwar sind die genauen strukturellen und funktionellen Mechanismen noch nicht vollends geklärt, jedoch wurden bereits in zahlreichen tierexperimentellen und neurowissenschaftlichen Untersuchungen ein direkter Einfluss auf die kognitiven Leistungen auf verschiedenen Ebene beschrieben:

So gibt es in tierexperimentellen Studien Hinweise darauf, dass kA im Gehirn Wachstumsfaktoren wie den Insulin-like-growth-factor-1 (IGF-1) und Nerve-growth-factor (NGF) sowie Neurotrophine freisetzt. Generell konnte eine Zunahme des zerebralen Blutflusses und Metabolismus und damit zusammenhängend eine gesteigerte Angiogenese beobachtet werden. Endres und Kollegen (2003) [237] zeigten eine signifikante Zunahme der zerebralen Durchblutung nach nur 3 Wochen Laufbandtraining bei Mäusen. Verglichen mit den Mäusen ohne Laufrad im Käfig gelang es weiteren Forschungsgruppen (u.a. Praag et al., 1999 [238]; Kempermann et al., 1998 [239]; Pereira et al., 2007 [240]), neben der Zunahme des Blutvolumens

eine gesteigerte Neurogenese und Zunahme der synaptischen Plastizität im Gyrus dentatus und Hippocampus nachzuweisen, entscheidende Hirnareale bei Entwicklung einer AD. Cotman und Berchtold (2002) [241] fanden ebenfalls bei Untersuchungen an Mäusen im Laufrad eine gesteigerte Bildung an BDNF (brain-derived-neurotrophic factor) im Hippocampus bei aktiveren Tieren. BDNF fördert die Neurogenese und schützt bereits bestehenden Neuronen, weiterhin verbessert es die Übertragung im synaptischen Spalt und sorgt so für eine schnellere Informationsweiterleitung [242]. Auch ein Einfluss auf die zerebralen Neurotransmitter (Serotonin, Noradrenalin, Ach) konnte beobachtet werden [243]. Interessant scheint auch, dass durch kA eine verminderte Bildung sowie ein gesteigerter Abbau von Beta-Amyloid beobachtet werden konnte. In einem Mausmodell der AD wiesen kalifornische Forscher ein geringeres Vorkommen an extrazellulärem Beta-Amyloid im frontalen und temporalen Kortex bei Tieren, die Zugang zu einem Laufrad hatten, im Vergleich zu denen ohne diese Möglichkeit, nach. Auch erzielten die aktiven Mäuse bessere Ergebnisse in kognitiven Testungen [244].

Colcombe und Kollegen (2003 [230], 2006 [245]) konnten weiterhin zeigen, dass es bei älteren körperlich aktiven Menschen zu einem geringeren Verlust zerebraler Substanz kam. An einer kleinen kognitiv gesunden Kohorte (59 Teilnehmer), in der ältere Probanden (60-79 Jahre) einem 6-monatigen aeroben Training zugeführt wurden, konnte, neben der besseren kognitiven Leistungen im Vergleich zur Kontrollgruppe, auch ein signifikanter Zuwachs grauer und weißer Substanz festgestellt werden. Weitere Studien belegen diesen positiven Effekt kA im Sinne eines geringeren Verlusts zerebraler Substanz im Hippocampus [246, 247] sowie im Frontal- und Temporalhirn [248, 249]. Diabetes [250, 251], Hypertonie [252, 253], Dyslipidämie [254, 255] und weitere kardiovaskuläre Erkrankungen [256, 257] können sich negativ auf das Demenzrisiko auswirken.

Die genannten Mechanismen zeigen, dass sich kA auf verschiedenen Ebenen positiv auf die neuronale Plastizität und kognitive Variablen auswirkt. Dies stützt die Vermutung und trägt auch entscheidend zum Verständnis bei, dass sich Sport günstig auf Kognition und Demenzprävention auswirkt.

1.4.3 Effekt von körperlicher Aktivität auf die Parkinson-Erkrankung

Ergänzend zur medikamentösen Therapie ist die körperliche Aktivierung bei der PD schon seit Langem fester Bestandteil der therapeutischen Optionen. Die Wirksamkeit von Physio- und Ergotherapie aber auch sportliche Aktivität bei bestehender Erkrankung wurde bereits mehrfach, und in den letzten Jahren zunehmend, durch Studien belegt. Untersuchungen zeigten eine Verbesserung der Kondition [258, 259], der Muskelkraft [260, 261] und des Gleichgewichtes [260, 262]. Ebenso konnte in diesem Zusammenhang aber auch eine gesteigerte kognitive Leistung [258, 262-264] beobachtet werden sowie eine Verbesserung des motorischen UPDRS-Scores, eine Skala zur Beurteilung der Ausprägung der Parkinson-Symptomatik [262, 265]. Das Fortschreiten einer PD konnte durch kA jedoch nicht verhindert werden.

Ähnlich wie für die Alzheimer-Erkrankung mehren sich auch zunehmend die Hinweise darauf, dass sich körperliches Training ebenso auf die Entwicklung einer PD präventiv auswirken kann. Im Vergleich zur AD gibt es zu diesem Thema aktuell jedoch weitaus weniger Studien. Die vorliegenden Untersuchungen präsentieren sich auch hier uneinheitlich mit Unterschieden im Studiendesign, dem Probandenkollektiv sowie der Erfassung der kA. Dennoch sollen im Folgenden einige bekannte Studien, die sich mit der Frage eines protektiven Effektes kA auf die Entwicklung einer PD befassen, genauer betrachtet werden.

Eine Forschungsgruppe um Logroscino (2007) [266] untersuchte in einer prospektiven Studie mit teilweise retrospektiver Auswertung 10714 männliche Teilnehmer der Harvard-Alumni-Health-Studie. Die Angaben der Männer über die Anzahl täglich gestiegener Treppenstufen, gegangener Häuserblocks sowie der wöchentlichen sportlichen Aktivitäten wurden untersucht und zusätzlich der geschätzte Energieverbrauch pro Woche berechnet. Trotz nicht signifikanter Ergebnisse konnte eine tendenzielle Risikosenkung für die Entwicklung einer PD bei einem gesteigerten Kalorienverbrauch (≥ 3000 kcal/Wo) im Vergleich zu einem geringeren Kalorienverbrauch (< 1000 kcal/Woche) gezeigt werden.

Eine andere prospektive Studie von Thacker und Kollegen (2008) [11] konnte bei einer Untersuchung von 141 339 Männern und Frauen tatsächlich einen vom Geschlecht unabhängigen signifikanten Effekt beschreiben. Eine ebenfalls in

Fragebögen erhobene kA wurde in vier Gruppen eingeteilt. Die kA wurde definiert abhängig vom berechneten Metabolischen Äquivalent in Stunden pro Tag (Metabolic Equivalent of Task, MET) durch Schätzung des verbrauchten Sauerstoffs, der mit den jeweiligen Aktivitäten einherging. Männer, die 23 und Frauen, die 18 MET pro Woche erreichten hatten ein 20% geringeres Risiko, an PD zu erkranken. Weitere Studien belegten ebenfalls den dosisabhängigen Effekt, wobei nur ein hohes Level kA protektiv wirkte (Chen et al., 2005 [267]; Xu et al., 2010 [9]; Kyrozi et al., 2013 [268]). Die Autoren kamen jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen bezüglich der Geschlechtsabhängigkeit eines präventiven Effektes: Die Arbeitsgruppe um Xu fand keinen geschlechtsspezifischen Unterschied, Chen und Kollegen dagegen protokollierten eine Risikoreduktion nur bei männlichen Teilnehmern. Auch hinsichtlich einer präventiven Wirkung in Abhängigkeit vom Lebensalter, in welchem die körperliche Aktivität ausgeübt wurde, gibt es unterschiedliche Meinungen.

Aktuellere Studien stützen die Hypothese: Eine Forschungsgruppe aus Schweden (Yang et al., 2015 [10]) untersuchte dazu 43 368 gesunde Männer und Frauen (Durchschnittsalter 50 Jahre), die an einer großen Krebsvorbeugestudie teilnahmen. In detaillierten Fragebögen gaben die Probanden Auskunft zu ihren körperlichen Aktivitäten, auch hier dienten als Maß das Metabolische Äquivalent in Stunden pro Tag (MET). In einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 12,6 Jahren erkrankten 286 Personen an Parkinson. Die Ergebnisse zeigten bei den Teilnehmern mit dem höchsten Level an kA (über 6 Stunden pro Woche) verglichen zu denen mit dem geringsten Level (unter 2 Stunden pro Woche) ein um 43% geringeres Risiko, an PD zu erkranken, Männer schnitten dabei tendenziell besser ab (45% Risikoreduktion). In einer Metaanalyse der gleichen Forschungsgruppe unter Hinzunahme fünf weiterer epidemiologischer Studien konnte dieser Effekt bestätigt werden.

Zusammenfassend ergibt sich aus der aktuellen Datenlage, dass ein moderates bis hohes Maß an kA insbesondere bei Männern mit einem geringeren Risiko, an PD zu erkranken, verbunden ist.

1.5 Fragestellung

In Anbetracht der altersabhängigen Inzidenz der Alzheimer-Demenz und der Parkinson-Erkrankung und der daraus resultierenden steigenden Prävalenzzahlen in einer alternden Bevölkerung kommen diesen Erkrankungen eine immer größer werdende Bedeutung sowohl in gesundheitlicher als auch sozioökonomischer Hinsicht zu. Aufgrund des schleichenden Beginns und der heute gängigen diagnostischen Verfahren befindet sich die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Der Einsatz möglicher neuroprotektiver Therapien ist hier oft bereits zu spät.

Sogenannte prodromale Marker können bereits in einem sehr frühen Stadium hinweisgebend für den Beginn eines neurodegenerativen Prozesses sein. Doch neben der frühen Diagnose ist auch die Identifikation möglicher protektiver Maßnahmen wichtig. Die folgende Arbeit untersucht, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen dem Lebensstil der Probanden der TREND-Studie, mit Fokus auf deren körperliche Aktivität, und der Art und dem Auftreten von prodromalen Markern. Gibt es einen Zusammenhang von körperlicher Aktivität mit den in der TREND-Studie erfassten Prodromalmarkern? Besteht möglicherweise ein Zusammenhang des Ausmaßes körperlicher Aktivität mit der Schwere oder Anzahl der prodromalen Marker? Um diese Frage zu beantworten erfolgte der Vergleich kA mit den Ergebnissen ausgewählter Testverfahren kognitiver und feinmotorischer Leistungen und der Beurteilung von Stimmung und Schlafverhalten der Studienteilnehmer einer Hochrisiko-Kohorte älterer, gesunder Probanden im Rahmen der TREND-Studie sowie Diskussion und Vergleich mit bereits bestehenden großen Metaanalysen zu diesem Thema.

2 Studienkollektiv und Methoden

2.1 Studienkollektiv

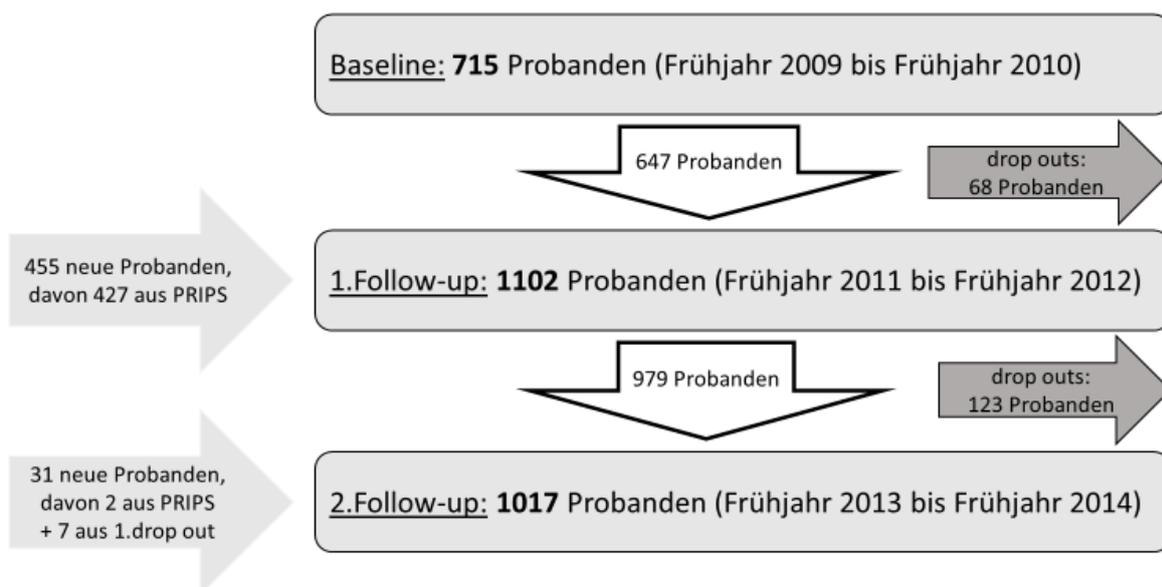
Das Studienkollektiv besteht aus Probanden der TREND-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration), einer prospektiven longitudinalen Studie zur Früherkennung des Idiopathischen Parkinson-Syndrom und der Alzheimer-Demenz. Die TREND-Studie begann 2009 und untersucht im zwei-Jahres-Intervall eine große Anzahl neurologisch gesunder älterer Probanden mit und ohne Prodromalmarker. Zu diesen Markern gehören das Vorhandensein einer idiopathischen Störung der Geruchswahrnehmung (Hyposmie, mit Ausschluss einer somatischen Ursache), REM-Schlaf-Störungen und das Vorliegen einer depressiven Episode oder Dysthymie (aktuell oder in den letzten 10 Jahren). Die Kontrollgruppe bildeten Probanden, bei denen alle diese Frühmarker sowohl anamnestisch als auch durch Testung bei der Baseline-Untersuchung ausgeschlossen werden konnten. Weitere Einschlusskriterien waren Alter zwischen 50 und 80 Jahren und die Einwilligungsfähigkeit sowie eine schriftliche Einverständniserklärung der Probanden.

Die Ausschlusskriterien umfassten eine bereits bestehende neurodegenerative oder andere neurologische / psychiatrische Erkrankung (mit Ausnahme der oben genannten) wie Demenz, Abhängigkeitserkrankungen (aktuell oder in der Vorgeschichte), eine Schlaganfall-Diagnose, entzündliche Prozesse des Zentralen Nervensystems (wie z.B. Multiple Sklerose, Encephalitis, Meningitis, Vaskulitis), die Einnahme von klassischen Neuroleptika oder Valproat, Benzodiazepinen (in einer Äquivalenzdosis von über 1,5 mg Lorazepam / Tag) in den letzten 3 Monaten bzw. über einen Zeitraum von 3 Monaten, Immobilität und jede andere Form von körperlicher oder geistiger Beeinträchtigung, welche es dem Probanden unmöglich macht, die erforderlichen Aufgaben im Rahmen der Studie auszuführen (z.B. kein schmerzfreies Gehen möglich, signifikante Beeinträchtigung des Seh- oder Hörvermögens oder das Vorliegen einer aktuellen sowie vergangenen Polyneuropathie).

Rekrutiert wurden die Probanden über Anzeigen in Zeitungen, Informationsbroschüren, Informationsabende in Tübingen und umliegenden Gebieten sowie durch Mithilfe von niedergelassenen HNO-Ärzten und Neurologen in Tübingen

und Umgebung. Des Weiteren wurden zum 1. Follow-Up weitere Probanden aus der populationsbasierten PRIPS-Studie (Prospektive Validation Of Risk Markers For Development Of Idiopathic Parkinson´s Disease) in das Studienkollektiv mit aufgenommen. In der nachfolgenden Abbildung sind die Probandenzahlen der Baseline-, der 1. und 2. Follow-Up-Untersuchungen mit den Studienausstiegern (drop outs), hinzugekommenen Probanden der PRIPS-Studie und neu rekrutierten Probanden aufgeführt.

Abbildung 4: Ablauf und Probandenzahlen der TREND-Studie der Baseline-, 1. und 2. Follow-up-Untersuchungen mit Studienausstiegern (drop outs), Probanden aus der PRIPS-Studie (Prospektive Validation Of Risk Markers For Development Of Idiopathic Parkinson´s Disease) und neu rekrutierten Probanden.



Beteiligte Einrichtungen an der TREND-Studie sind das Hertie Institut für klinische Hirnforschung (HIH), die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, das Geriatriische Zentrum sowie die Neurologischen Klinik Abteilung Neurodegenerative Erkrankungen der Universität Tübingen.

Ziel der Studie ist vor allem die Erfassung prodromaler Marker, die schon sehr früh auf eine Manifestation einer AD oder PD hinweisen. Es wird untersucht, inwiefern sich diejenigen Probanden mit den bekannten Risikofaktoren und Prodromalmarkern (Risikogruppe) von denen unterscheiden, die eben solche nicht aufweisen

(Kontrollgruppe). Der Verlauf bis zur eventuellen Entwicklung der Krankheitsbilder wird dabei mittels vielfältiger diagnostischer Verfahren beobachtet und soll Auskunft darüber geben, ob eine geeignete Testbatterie eine deutlich frühere Diagnosestellung als bisher möglich zulässt.

Die Daten für diese Arbeit stammen aus den Ausgangsuntersuchungen der Baseline-Gruppe mit insgesamt 715 Teilnehmern. Durchgeführt wurden die Untersuchungen an einem Vor- oder Nachmittag innerhalb von 3,5 Stunden in Form eines Zirkeltrainings, bei welchem die Probanden insgesamt 5 Stationen durchlaufen mussten:

Station 1: Anamnese inklusive Medikamentenanamnese und neurologische Untersuchung einschließlich UPDRS, Blutentnahme

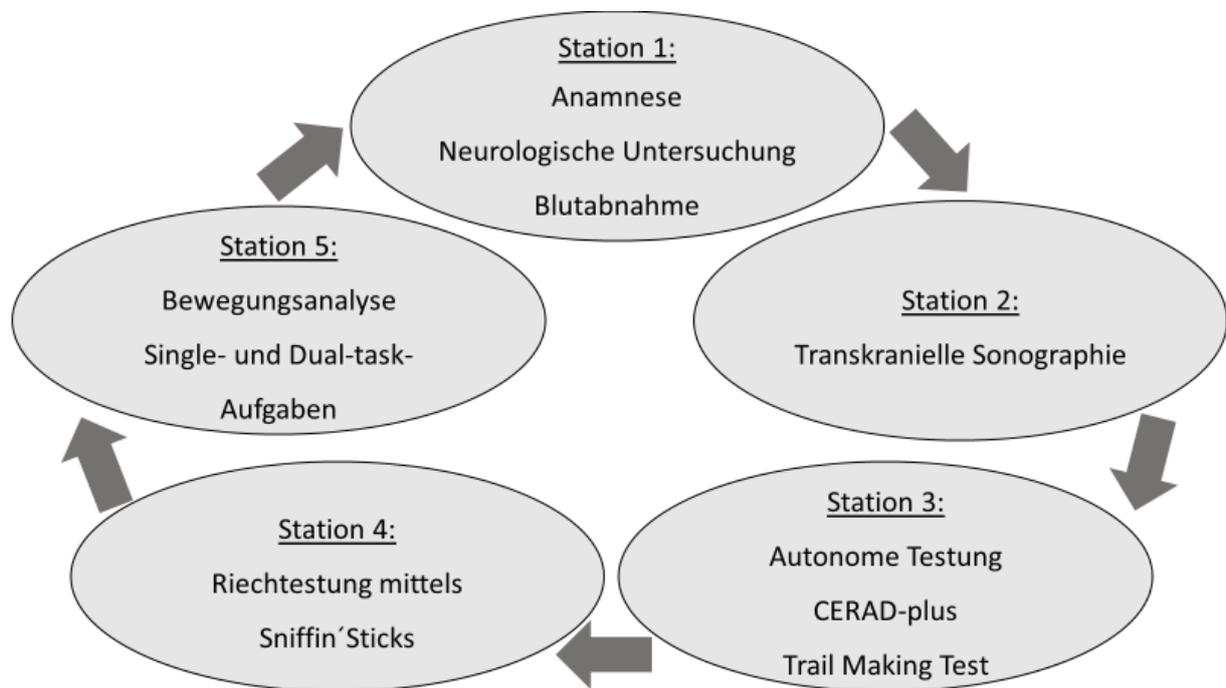
Station 2: transkranielle Sonographie

Station 3: Autonome Testung (Herzfrequenzvariabilität und Schellong) zur Erhebung von vegetativen Symptomen, CERAD-Plus (inklusive Mini Mental Status Examination (MMSE), Trail Making Test A und B (TMT A und B))

Station 4: Testung des Riechvermögens mittels Sniffin`sticks (16 verschiedene Riechstifte)

Station 5: Bewegungsanalyse mit Messungen der axialen Motorik, Gleichgewichtstestung, Single- und Dual-Task Aufgaben

Abbildung 5: Ablaufschema in Form eines Zirkeltraining der Baseline-Untersuchung von TREND. Untersuchungsdauer von 45 Minuten auf jeder Station.



Zusätzlich füllten die Probanden Fragebögen zur Krankengeschichte (Bundes-Gesundheitssurvey, Katamnesen), zur körperlichen Aktivität, ADS-L, PANAS (Positive and Negative Affect Schedule), SWLS (Satisfaktion With Life Scale), GDS (Geriatrische Depressionsskala), BDI (Becks-Depressions-Inventar), RBDSQ (REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire), und PDSS (Parkinson´s Disease Sleep Scale) aus.

Im Folgenden soll jedoch nur auf die in dieser Arbeit genutzten Untersuchungen bzw. Testungen eingegangen werden.

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Neurologische Untersuchung

Jeder Proband wurde einer standardisierten klinisch-neurologischen Untersuchung, einschließlich einer motorischen Untersuchung mit dem modifizierten Unified

Parkinsons Disease Rating Scale, part III (MDS-UPDRS-III), durch einen erfahrenen Arzt unterzogen [53]. Im Teil III des MDS-UPDRS werden die motorischen Symptome des Untersuchten ermittelt, er umfasst folgende Punkte: Sprache, Gesichtsausdruck, Rigidität, Brady- und Hypokinese der Finger, Hände und Füße, Agilität der Beine, Aufstehen vom Stuhl, Haltung, Gang und Haltungsstabilität / Gleichgewicht und Tremor. Jeder Punkt wird auf einer Ordinalscala von 0 (keine Einschränkungen) bis 4 (schwere Einschränkungen) bewertet, sodass insgesamt maximal 80 Punkten erreicht werden können. Für die Diagnose eines MPS (Mild Parkinsonian Signs) wurde ein auf 10 Punkte verkürzter UPDRS-III verwendet. Diese beinhalten die Untersuchung der Sprache, Gesichtsausdruck, Ruhetremor, Rigidität, Haltung und Bradykinese. Ein MPS liegt vor, wenn zwei oder mehr Punkte mit 1 oder ein Punkt mit ≥ 2 oder die Ruhetremor-Bewertung mit 1 beurteilt wurde [190]. Zusätzlich wurde immer auch das Hoehn-Yahr-Stadium erhoben. Eine PD-Diagnose wurde nach den United Kingdom PD Society Brain Bank Criteria [37] gestellt, sofern keine Hinweise auf eine sekundäre Ursache des Parkinson-Syndroms bestanden.

2.2.2 Fragebogen zur Sportfrequenz

Um herauszufinden, wie oft und in welchem Umfang die Studienteilnehmer sportlich aktiv waren wurden die Studienteilnehmer anhand eines Fragebogens zu ihrer körperlichen Aktivität befragt. Im ersten Abschnitt des Fragebogens wurde danach gefragt, wie häufig sie Sport treiben, wobei sie zwischen 5 Antwortmöglichkeiten die entsprechende Antwort wählen konnten:

5=regelmäßig, mehr als 4 Stunden in der Woche

4=regelmäßig, 2-4 Stunden in der Woche

3=regelmäßig, 1-2 Stunden in der Woche

2=weniger als eine Stunde in der Woche

1=keine sportliche Betätigung

Im zweiten Abschnitt des Fragebogens wurde speziell danach gefragt, welche Sportart sie betreiben, worauf in dieser Arbeit aber nicht näher eingegangen werden soll.

2.2.3 Depressionsfragebogen Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das BDI ist ein 1961 von Aaron Beck entwickelter [269] und 1987 modifizierter [270] Selbstbeurteilungsfragebogen zur Detektion und Erfassung schwerer depressiver Symptomatik und gehört heute zu den am häufigsten verwendeten standardisierten psychologischen Testverfahren z.B. im Rahmen von Depressionsstudien. Martin Hautzinger und Kollegen passten den Fragebogen 1994 einer deutschsprachigen Version an (Hautzinger und Kollegen: Beck-Depressions-Inventar (BDI), 1994 [271]). Ursprünglich diente der Test ausschließlich der Messung des Schweregrades einer Depression, jedoch belegen Untersuchungen an Bevölkerungsstichproben [272] und studentischen Stichproben [273] eine entsprechende Nützlichkeit und Reliabilität als Screeningmaßnahme zur Identifikation auffälliger Personen.

Die aus insgesamt 21 Aussagegruppen (Items, A-U) bestehende, in dieser Studie eingesetzte, Langform des BDI umfasst Fragen unter anderem zur Stimmung, Traurigkeit, Schuldgefühlen und Suizidalität (BDI-Fragebogen im Anhang). Der Proband bewertet jedes dieser Items auf einer vierstufigen Skala von 0 bis 3 bezüglich deren Auftreten und Intensität in der aktuellen Woche (0 = nicht vorhanden; 1 = leichte Ausprägung; 2 = mäßige Ausprägung; 3 = starke Ausprägung), sodass Summenwerte zwischen 0 und 63 erreicht werden können.

Das Ausfüllen des BDI wird vor Ort am Untersuchungstag von den Probanden selbstständig und schriftlich durchgeführt. Anschließend wird der Fragebogen vom Untersucher der Anamnesestation (Station 3) durch Addition der angekreuzten Aussagepunktzahl ausgewertet. Eine Ergebnispunktzahl bis 10 Punkte gilt als unauffällig, 11-17 Punkte sprechen für eine leichte bis mäßige und über 18 Punkte für eine schwere Depression.

Durch die Auswertung anhand der erreichten Punktwerte im Fragebogen ist das Testergebnis vom Untersucher unabhängig und damit objektiv. Die weiteren Test-Gütekriterien sind gut untersucht und zeigen eine hohe Reliabilität [274]. Auch die Validität des BDI ist gegeben, was für eine hohe Verlässlichkeit des Tests spricht [271, 275]. Nach der Einführung neuer Diagnosesysteme (DSM V und ICD 10) bleibt die inhaltliche Validität bestehen. Mehrere Therapiestudien belegen zudem auch die Veränderungssensitivität des BDI [276, 277]. Insgesamt stellt der BDI ein geeignetes Testverfahren für die depressive Verstimmung dar.

2.2.4 REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ) und Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder (RBD)-Diagnose

Die Diagnose einer RBD ist definitiv nur mittels videogestützter Polysomnographie möglich, jedoch eignet sich diese Methode nicht als Screeninginstrument. Zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer REM-Schlafstörung der TREND-Teilnehmer orientierten wir uns am Fragenbogen „REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)“ sowie nach den Kriterien der International Classification of Sleep Disorder (ICDS) [70].

Nach den Kriterien der ICDS liegt eine RBD dann vor, wenn es zu einem Verlust der Atonie während der REM-Schlaf-Phase kommt.

Beim RBDSQ handelt es sich um einen 2007 von Stiasny-Kolster und Kollegen entwickelten spezifischen Fragebogen zur Detektion von REM-Schlafstörungen [278]. Er umfasst 10 Punkte zur Selbstbeurteilung des Schlafverhaltens. Die insgesamt 13 Fragen können jeweils mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden (RBDSQ-Fragebogen im Anhang). Der Fragenbogen erlaubt auch, Angaben von anderen (z.B. des Ehepartners) miteinzubeziehen. Jede Frage, die mit „Ja“ beantwortet wurde, zählt schließlich mit jeweils einem Punkt in den Gesamtscore mit einer Höchstpunktzahl von 13 ein. Gibt der Befragte an, sich im Schlaf zu bewegen in Zusammenhang mit verletzenden oder potentiell verletzenden Verhaltensweisen, nächtlichen spezifischeren Verhaltensweisen oder wenn der Befragte angibt, durch seine nächtlichen Bewegungen wach zu werden und zusätzlich eine Gesamtpunktzahl von mindestens 5 erreicht wird, wird der Test als pathologisch gewertet und es besteht der Verdacht auf eine REM-Schlafstörung.

Bei einem RBDSQ-Score ab 5 Punkten unter Ausschluss einer anderen Ursache wie einer Epilepsie oder Narkolepsie sowie beim Erfüllen der ICDS-Kriterien erfolgte im Rahmen der Studie die Zuteilung einer RBD-Diagnose.

Der RBDSQ-Fragebogen weist in der Allgemeinbevölkerung eine hohe Sensitivität (82-96%) bei gleichzeitig auch recht hoher Spezifität (92%) auf [278]. Bei Personen mit Schlafstörungen sinkt die Spezifität jedoch beträchtlich auf nur noch 56%, da er weiterhin auch sensitiv ist auf andere Erkrankungen wie andere Parasomnien (z.B. Schlafwandeln), schlafgebundene epileptische Anfälle oder das Obstruktive

Schlafapnoesyndrom. Aufgrund seiner hohen Sensitivität eignet er sich jedoch gut als Screeninginstrument.

Um die Richtigkeit der Antworten des Fragebogens zu kontrollieren wurden die Probanden am Untersuchungstermin auf der Anamnesestation zusätzlich befragt, ob es Probleme beim Beantworten des RBDSQ gab und die Frage nach eventuellen Bewegungen der Arme oder Beine im Schlaf wurde nochmals mündlich gestellt.

2.2.5 Neuropsychologische Marker

Zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Probanden erfolgten verschiedene neuropsychologischen Testungen unter standardisierten Bedingungen. Kognitive Bereiche wie insbesondere die Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit und visuell-motorische Leistungsfähigkeit, aber auch die Frage nach dem Priorisierungsverhalten bei Doppelaufgaben stehen dabei im Fokus dieser Arbeit. Im Folgenden sollen der Trail-Making-Test (Exekutivfunktionen) und der Purdue-Pegboard-Test (feinmotorischen Geschicklichkeit und visuell-motorische Koordination) sowie die Single- und Dual-Task-Aufgaben und die daraus berechneten Dual-Task-Kosten (Exekutivfunktionen und Priorisierung) näher beschrieben werden.

2.2.5.1 Trail-Making-Test (TMT)

Der Trail-Making-Test (TMT) ist ein spezifischer neuropsychologischer Test, welcher seit 1944 in Gebrauch ist und sich zu einem weltweit anerkannten Verfahren zur allgemeinen Überprüfung von Hirnfunktionsleistungen etabliert hat. Neben seinem ursprünglichen Einsatz als Intelligenztest im Rahmen US-militärischer Eignungstests („Army Individual Test Batterie“, 1944 [279]) erkannte man auch seine Nützlichkeit zur Beurteilung des Ausmaßes von Hirnschäden [280]. Heute gehört der TMT in der klinischen Praxis und in der Wissenschaft zu den am häufigsten eingesetzten neuropsychologischen Tests [281], wobei verschiedene Funktionsbereiche, insbesondere die Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität und das Arbeitsgedächtnis getestet werden.

Der Test besteht aus zwei Teilen (A und B). Im Teil A bekommt der Teilnehmer ein weißes DIN A 4-Blatt vorgelegt, auf dem die Ziffern 1 bis 25, umkreist und in zufälliger Reihenfolge auf dem Blatt verteilt, abgebildet sind. Die Aufgabe besteht darin, die Zahlen möglichst schnell und fehlerfrei in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden, ohne dass sich Linien überschneiden oder der Stift angehoben wird (1-2-3-...-25). Der Teil B enthält neben der Ziffern 1-13 zusätzlich die Buchstaben A-L, die ebenfalls zufällig auf einem DIN A 4-Balrt verteilt sind. Der Teilnehmer muss nun abwechselnd Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge verbinden (1-A-2-B-...-13-L). Auch diese Aufgabe soll möglichst schnell bewältigt werden.

Macht der Teilnehmer bei der Bearbeitung des Tests einen Fehler, so macht ihn der Untersucher sogleich darauf aufmerksam und stoppt ihn. Der Proband muss nun wieder an der zuletzt korrekt verbundenen Zahl ansetzen, wodurch sich seine Bearbeitungszeit verlängert.

Damit die Aufgaben den Teilnehmern von Beginn an klar sind, geht jeder Durchführung ein Übungsdurchlauf mit wenigen Zahlen bzw. Buchstaben voraus.

Genutzt werden können sowohl die Rohwerte der Bearbeitungszeiten der Teile A und B in Sekunden als auch der Quotient B/A oder die Differenz $B-A$. Anhand der Bearbeitungszeit für den Teil A kann man vor allem eine Aussage über die Aufmerksamkeit und die visuell-motorische Erfassungs- bzw.

Verarbeitungsgeschwindigkeit des Teilnehmers machen. Der Teil B ist dagegen neben diesen Komponenten auch für die Beurteilung höherer Hirnfunktionsleistungen einsetzbar. Der ständige Wechsel zwischen Zahlen und Buchstaben erfordert vor allem den Einsatz der Exekutivfunktionen, insbesondere der kognitiven Flexibilität [282].

Es ist jedoch zu beachten, dass eine motorische oder visuelle Einschränkung des Probanden die Bearbeitungszeit zwingendermaßen verlängert. Möchte man sich bei der Bewertung des Tests alleine auf die Exekutivfunktionen konzentrieren, lässt sich die Bearbeitungsgeschwindigkeit herausfiltern, indem man den Differenzwert der Bearbeitungszeiten $TMT\ B - TMT\ A$ bildet [283, 284].

2.2.5.2 Grooved Pegboard Test (PEG)

Der Grooved Pegboard Test ist eine neuropsychologische Testmethode zur Messung der feinmotorischen Geschicklichkeit und des Fingerspitzengefühls der oberen Extremität sowie der visuell-motorischen Koordination. Der Test wurde 1948 von Dr. Joseph Tiffin entwickelt (1948) [285] und diente ursprünglich zur Beurteilung der Geschicklichkeit von Fließbandarbeitern. Heute stellt er eine weit verbreitete Möglichkeit zur Beurteilung der Geschicklichkeit in unterschiedlichen klinischen Settings dar.

Der Test besteht aus einem Steckbrett, das mit jeweils zwei Lochreihen à 25 Löchern auf der rechten und linken Seite versehen ist, und den zugehörigen zylindrischen Metallstiften. Der Proband sitzt an einem Tisch, auf dem das Brett platziert ist und wird angeleitet, die Stifte, die zuvor in einer Sammelmulde liegen, schnellst möglich in die dafür vorgesehenen Lochreihen zu setzen. Bei der ersten Aufgabe soll er dabei zunächst mit der rechten Hand die Stifte in die rechte Lochreihe, dann analog mit der linken Hand in die linke Lochreihe und zuletzt mit beiden Händen gleichzeitig paarweise in die entsprechenden Lochreihen setzen. Bei den Aufgaben ist es wichtig, die Stifte in der richtigen Rotation in die Vertiefungen zu bringen. Der Untersucher dokumentiert dabei die Anzahl der in den jeweils 30 Sekunden eingebrachten Stifte. Jede Aufgabe wird dreimal wiederholt und daraus ein Mittelwert gebildet.

Der PEG-Test ist eine valide und zuverlässige Testmethode [286], welche bspw. zur Beurteilung der Schwere motorischer Parkinson-Symptome genutzt, aber auch zur Effektivitätskontrolle medikamentöser Therapien [287] herangezogen werden kann. Die Resultate der PEG-Testungen zeigen diesbezüglich eine gute Korrelation mit den Symptomen einer Bradykinese und dem in PET-Scans gemessenen Dopaminverlusts [288], mit zunehmender Schwere der Erkrankung nimmt die Geschicklichkeit entsprechend ab [185].

2.2.5.3 Bewegungsanalysen / Single- und Dual-Task-Procedures

Die Einfach- und Doppel-Aufgaben (Single- und Dual-Task-Procedures) fanden im Rahmen der Bewegungsanalyse statt. Sie bestanden aus vier Single-Task- und zwei Dual-Task-Aufgaben.

Zu Beginn wurden die zwei Single-Task-Aufgaben (ST) „Subtraktion“ und „Kreuzen“ im Stehen bewältigt. Die Probanden wurden gebeten, 10-mal schnellst möglich in 7er-Schritten zu Subtrahieren, angefangen mit einer vorgegebenen 3-stelligen Anfangszahl. Anschließend sollte der Proband mit einem Kugelschreiber Kreuze in insgesamt 32 weißen Kästchen auf einem Blatt Papier setzen, ebenfalls in schnellst möglichem Tempo. Die nächsten Aufgaben „Gehen normal“ und „Gehen schnell“ bestanden darin, jeweils eine Minute lang auf einem 1,5-Meter breiten Gang eine abgeklebte 20-Meter-Strecke erst in „normalem“, also für den Probanden gewöhnlichem, Tempo und später in „schnellst möglichem“ Tempo zu gehen (ohne zu Rennen). Der Proband startete dabei immer auf das vom Untersucher gegebene Kommando „Los“ aus seiner Startposition, mit hüftbreit parallel stehenden Beinen, heraus.

Im Anschluss folgten die zwei Dual-Task-Aufgaben (DT) „Gehen schnell und Kreuzen“ und „Gehen schnell und Subtraktion“, also das simultane Ausführen zweier unterschiedlicher Aufgaben. Zunächst wurden die Probanden angeleitet, auf der oben beschriebenen Strecke eine Minute lang so schnell wie möglich (hin und zurück) zu Gehen und dabei gleichzeitig so viele Kreuze wie möglich in die Kästchen eines Blatt Papiers zu setzen, die der Proband zuvor auf einem Klemmbrett in die Hand bekommen hat. Die zweite Dual-Task-Aufgabe bestand darin, wieder in schnellstem Geh-Tempo eine Minute lang zu gehen und parallel schnellst möglich in 7-er-Schritten rückwärts zu Rechnen. Die dreistellige Anfangszahl war verschieden der Anfangszahl in der Single-Task-Aufgabe.

Die für die Aufgaben benötigte Zeit wurde vom Untersucher mit einer Stoppuhr festgehalten und die Anzahl der gesetzten Kreuze sowie die Anzahl an Subtraktionen und Subtraktionsfehlern dokumentiert.

Bei der Bearbeitung der Aufgaben wurden die Probanden jeweils gleich angeleitet, jedoch nicht vom Untersucher vorgemacht. Auch wurden den Probanden keine Hinweise bezüglich der Priorisierung in den Dual-Task-Aufgaben gegeben.

Durch Berechnung der Bearbeitungsgeschwindigkeiten der jeweiligen Einzel- oder Doppelaufgaben wurden die Single- und Dual-Task-Conditions erstellt. Auf Grundlage dieser Geschwindigkeiten ist es möglich, sogenannte Dual-Task-Kosten zu berechnen (dual task costs, DTC) [197, 289]. Die DTC beschreiben das Maß

geteilter Aufmerksamkeit: Bei den Doppelaufgaben waren die Probanden gezwungen, ihre Aufmerksamkeit auf zwei Aufgaben (unterschiedlichen Charakters) aufzuteilen (Gehen + visuell-motorische Aufgabe des Kreuzens bzw. + kognitive Aufgabe des Rechnens). Dabei kann eine Leistungsminderung der Primär-Aufgabe (ST-Aufgabe) durch die parallele Ausübung der Sekundär-Aufgabe (DT-Aufgabe) im Vergleich zur alleinigen Ausübung der Primär-Aufgabe beobachtet werden. Diese Leistungsveränderung wird prozentual in den DT-Kosten angegeben, die nach folgender Formel berechnet werden:

$$DTC (\%) = \frac{(ST \text{ Geschwindigkeit} - DT \text{ Geschwindigkeit})}{ST \text{ Geschwindigkeit}} \times 100$$

Die DTC beschreiben nach obiger Formel die prozentuale Veränderung der Geschwindigkeit der Primär-(ST)-Aufgabe, wenn parallel die zweite Aufgabe (Sekundär- / DT-Aufgabe) hinzukommt. Ein positiver Wert bedeutet demnach eine Abnahme der Geschwindigkeit der Primäraufgabe um eben diesen prozentualen Anteil. Ein negativer Wert bedeutet umgekehrt einer Zunahme der Geschwindigkeit der Primäraufgabe.

2.3 Eigenleistung

Im Rahmen der Studie wurden für jeden der Untersuchungszeiträume im 2-Jahres-Intervall neue Doktoranden in das TREND-Team aufgenommen. Die Promovendin der vorliegenden Dissertationsschrift war im 2.Follow-Up vom Frühling 2013 bis Herbst 2014 in der Studie tätig. Sie untersuchte 1017 Probanden (der Zuwachs an Probanden im Vergleich zur Baseline-Untersuchung ist durch die Aufnahme von Probanden aus einer anderen Studie (PRIPS) und neu rekrutierten Probanden begründet, siehe Abb. 5) an den Stationen zur Anamneseerhebung und Fragebogenauswertung (u.a. BDI und RBDSQ) sowie an der Station zur Bewegungsanalyse mit Gleichgewichtsmessung, Messung der axialen Motorik, Hand-Kraft-Messung, Single- und Dual-Task-Aufgaben. Die Untersuchungen und Fragebögen, die die Promovendin für diese Arbeit verwendet, beziehen sich auf die

Baseline-Untersuchung und sind im Methodenteil genauer beschrieben. Darüber hinaus war die Promovendin an der Einbestellung und Koordination der Probanden mitbeteiligt.

2.4 Statistik

Die Berechnungen wurden mit dem Statistik-Programm JMP, Version 12.2.0 für Windows (SAS, 2015), die Graphiken teilweise zusätzlich mit Word 2016 durchgeführt. Für die deskriptive Statistik wurde zur Beschreibung der ordinal- und nominalverteilten Variablen absolute (N) und relative (%) Anteile, für metrische Variablen die Mittelwerte mit Standardabweichungen bzw. Median mit Spannweite angegeben. Die Analyse dichotomer Daten wurde mit dem Pearson Chi Quadrat Test vorgenommen. Die statistischen Gruppenvergleiche wurden mittels Kruskal-Wallis-Test und post-hoc-Wilcoxon für paarweise Gruppenmittelwertvergleiche für unabhängige und nicht-normalverteilte Variablen berechnet. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als signifikant gewertet. Da sich die Probandengruppen teilweise signifikant hinsichtlich Alter und Geschlecht und Bildungsjahren unterschieden, wurden die Ergebnisse mittels Likelihood-Ratio korrigiert, auch hier galt ein p-Wert $<0,05$ als signifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Beschreibung der Studienpopulation

Von den insgesamt 715 teilnehmenden Probanden in der Baseline-Gruppe wurden 45 Probanden aufgrund fehlender Angaben zur Sportfrequenz von dieser Analyse ausgeschlossen (siehe auch Tab.2). Bei den verbliebenen 670 Probanden betrug das durchschnittliche Alter in der Baseline-Gruppe 63 +/- 7 Jahre (Minimum 48 Jahre, Maximum 80 Jahre). Der Anteil männlicher Probanden ist mit etwa 45,8 % bei insgesamt 307 Probanden etwas geringer als der weibliche. Der Sport treibende Anteil der Gesamtkohorte liegt bei 86,6% (580 Probanden), keinen Sport machten 13,4% (90 Probanden) der Probanden. Die Gruppen unterscheiden sich im Hinblick auf das Alter, Geschlecht und Bildungsjahre. Es kann beobachtet werden, dass Probanden mit höchster sportlicher Aktivität (SF5) ein durchschnittlich signifikant höheres Alter haben ($p \leq 0,018$). Außerdem waren in den Aktivitätsgruppen 1 und 3 signifikant häufiger männliche Probanden vertreten ($p = 0,031$). Ein Vergleich der Gruppen sportlich Aktiver (SF 2-5) und Inaktiver (SF 1) zeigte jedoch keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern, Frauen und Männer sind demnach insgesamt gleich häufig sportlich aktiv bzw. inaktiv. Weiterhin war bei Probanden mit einem längeren Bildungsweg ein signifikant höheres sportliches Aktivitätsniveau zu verzeichnen (SF 3-5 versus 1-2, $p \leq 0,003$). In den anderen Gruppen zeigten sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht oder Bildungsjahre. Der Mini-Mental-Status-Test ergab in allen Gruppen einen durchschnittlichen Wert von 29 (uneingeschränkte kognitive Funktion) ohne relevante Unterschiede.

Die nun folgenden Ergebnisse aus der Dissertation wurden teilweise in der Publikation

Lerche S, Gutfreund A, Brockmann K, Hobert MA, Wurster I, Sünkel U, Eschweiler GW, Metzger FG, Maetzler W, Berg D: „Effect of physical activity on cognitive flexibility, depression and RBD in healthy elderly”. Im *Clinical Neurology and Neurosurgery*“, Februar 2018. Volume 165, page 88-93

veröffentlicht.

Tabelle 2: Charakterisierung der Gruppe der TREND-Probanden in Abhängigkeit ihrer Sportfrequenz

	Probanden, gesamt	Sportfrequenz					p-Wert
		1	2	3	4	5	
Probanden, n(%)	670	90 (13,43)	51 (7,61)	199 (29,70)	198 (29,55)	132 (19,70)	
Alter (J.)	63,12 ±7,30	63,07 ±7,94	60,84 ±6,63	62,24 ±7,42	62,98 ±6,89 ^b	65,58 ±6,96 ^a	<0,001
♂ Geschlecht, n(%)	307 (45,82)	41 (13,36)	21 (6,84)	90 (29,32)	79 (25,73)	76 (24,76) ^c	0,031
MMSE		28,66 ±1,26	28,63 ±1,26	28,95 ±0,98	28,77 ±1,29	28,95 ±1,15	0,124
Bildungsjahre		13,50 ±2,35	13,59 ±2,48	14,98 ±2,70 ^f	14,73 ±2,65 ^e	14,93 ±2,4 ^d	<0,001

Angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Probandenanzahl n mit prozentualem Anteil (%); J=Jahre; ♂= männlich; Sportfrequenz: 1=keine sportliche Betätigung, 2=weniger als 1 Stunde in der Woche, 3=regelmäßig, 1-2 Stunden in der Woche, 4=regelmäßig, 2-4 Stunden in der Woche, 5=regelmäßig, mehr als 4 Stunden in der Woche; signifikanter p-Wert (<0,05): a: vs. SF1-4 p <0,001 - 0,018, b: vs. SF2 p=0,035; c: vs. SF1+3 p=0,001 - 0,015, d: vs. SF1+2 p<0,001, e: vs. SF1+2 p <0,001 - 0,003; f: vs. SF1+2 p<0,001

3.2 Beurteilung des Schlafverhaltens mittels RBDSQ-Punktwert und RBD-Diagnose

Im Folgenden werden der Einfluss körperlicher Aktivität auf das Schlafverhalten mit Frage nach dem Vorliegen einer RBD-Diagnose untersucht. Dazu wird sowohl der Punktwert nach Auswertung des RBDSQ-Fragebogens als auch die Häufigkeit von REM-Schlafstörungen in Abhängigkeit der sportlichen Aktivität der Probanden dargestellt (Tab. 3, Abb.6 und 7).

Tabelle 3: Vergleich von RBDSQ-Punktwert und RBD-Diagnose in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF) bzw. zwischen Aktiven (SF 2-5) und Inaktiven (SF 1) (Sport ja/nein)

	Sportfrequenz / Sport nein/ja					p-Wert
	1	2	3	4	5	
RBDSQ-Punktzahl	3,51 ±3,21	3,06 ±2,34	2,94 ±2,37	3,24 ±2,52	2,70 ±2,35	0,344
	3,00 ± 2,42					0,504
RBD Diagnose n, (%)	23 (26,14)	9 (17,65)	27 (13,64) ^b	38 (19,30)	15 (11,45) ^a	0,012*
	89(15,42)					0,012*

Angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Probandenanzahl n mit prozentualem Anteil (%); s: Sekunden; SF: Sportfrequenz; * = p-Wert korrigiert auf Alter, Geschlecht und Bildungsjahre; signifikanter p-Wert (<0,05): a: vs. SF1: p=0,005; b: vs. SF1: p=0,01

Abbildung 6: RBDSQ-Punktwert und RBD-Diagnose (in Prozent) der TREND-Probanden in Abhängigkeit von der Sportfrequenz mit Trendlinie

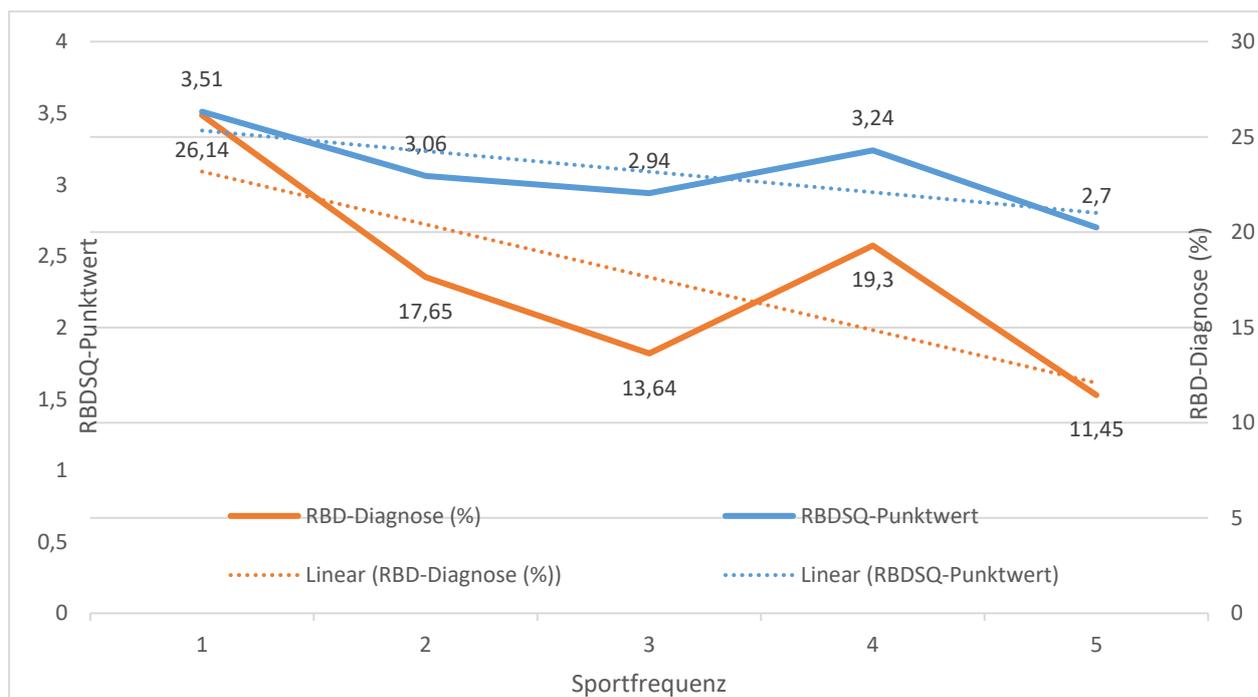
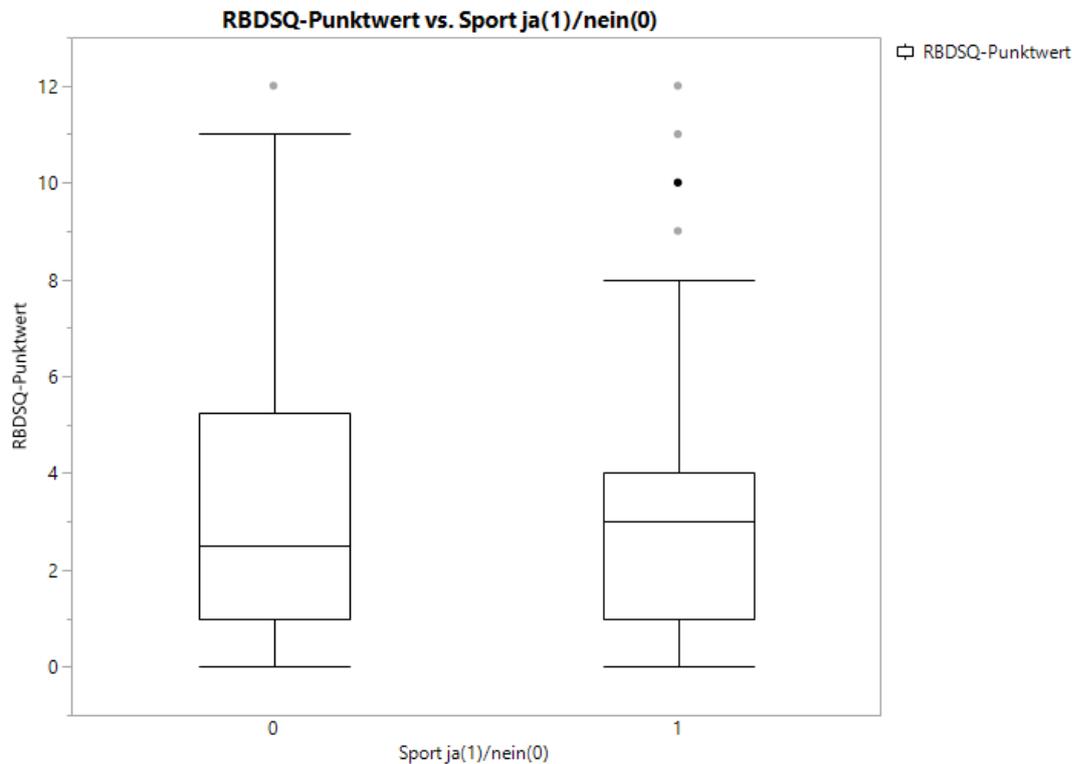


Abbildung 7: RBDSQ-Punktwert in Abhängigkeit von der kA: Sport ja(SF2-5) / nein(SF1) (JMP-Graphik mit Box-Whisker-Plot mit Darstellung des Median (mittlere Linie in der Box), oberes und unteres Quartil (obere und untere waagrechte Linie der Box), Daten außerhalb der Box (oberer und unterer Whisker = senkrechte von der Box ausgehende Linien) und Ausreißer (Punkte außerhalb der Linie))



Mit insgesamt 16,84% aller untersuchten Probanden liegt die Häufigkeit von REM-Schlafstörungen bereits sehr hoch. Die Ergebnisse zeigen, dass mehr als jeder vierte körperlich Inaktive (26,1%) daran leidet. Bei sportlicher Betätigung (SF 2-5) sinkt die Häufigkeit signifikant auf nur noch 15% ($p=0,012$). Auch das Ausmaß sportlicher Betätigung scheint Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer RBD-Diagnose zu nehmen. So besitzen Probanden, die 1-2 oder 2-4 Stunden pro Woche Sport machen ein Risiko von etwa 14% bzw. 19% gegenüber den Probanden, die über 4 Stunden pro Woche aktiv sind mit nur noch 11,5% ($p=0,048$ bzw. $0,017$). Interessanterweise zeigen die Ergebnisse des Vergleichs der sportlichen Aktivität mit dem RBDSQ-Punktwert keinen signifikanten Zusammenhang ($p=0,34$). Eine Tendenz zur Abnahme der Punktzahl mit steigender Sportfrequenz ist allerdings klar erkennbar: Während der durchschnittliche RBDSQ-Punktwert bei den inaktiven Probanden bei 3,5 liegt, liegt er bei den Aktiven bei durchschnittlich 3,0 Punkten. Die körperlich aktivste Gruppe zeigt sogar einen mittleren Wert von nur 2,7 Punkten.

3.3 Beurteilung der Stimmung mittels BDI-Punktwert und Häufigkeit von Depressionen

Der Vergleich der Sportfrequenz wurde sowohl mit dem BDI-Punktwert als auch mit der davon ausgehenden Diagnose einer mittleren Depression (definitionsgemäß ab einem BDI-Punktwert ≥ 11 [271]) vorgenommen. Zusätzlich sind die Ergebnisse von sportlich aktiven und inaktiven Probanden direkt gegenübergestellt, um den Effekt k_A zu verdeutlichen (Tab.4, Abb.8 und 9). Insgesamt zeigt sich sowohl beim durchschnittlichen BDI-Punktwert als auch bei der Depressionshäufigkeit ein signifikanter Zusammenhang mit der Sportfrequenz der Probanden.

Tabelle 4: Vergleich von BDI-Punktwert und Depressionsdiagnose (nach BDI-Punktwert) in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF) bzw. zwischen Aktiven (SF 2-5) und Inaktiven (SF 1) (Sport ja/nein)

	Sportfrequenz / Sport nein/ja					p-Wert
	1	2	3	4	5	
BDI	10,01	8,24	7,98	8,11	6,20	<0,0001*
	$\pm 8,44$	$\pm 5,87$	$\pm 6,72$	$\pm 6,69$	$\pm 5,43$ ^{a,c,d,f}	
		7,64 $\pm 6,40$				<0,0001*
Depression	36	14	55	59	24	0,004*
(nach BDI), n (%)	(40,00)	(27,45)	(27,64) ^b	(29,80)	(18,18) ^{a,e,g}	
		152 (26,21)				0,002*

Angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Probandenanzahl n mit prozentualem Anteil (%); s: Sekunden; SF=Sportfrequenz; *= p-Wert korrigiert auf Alter, Geschlecht und Bildungsjahre; signifikanter p-Wert ($<0,05$): a: vs. SF1: $p<0,001$; b: vs. SF1: $p=0,037$; c: vs. SF2 $p=0,015$; d: vs. SF3 $p=0,014$; e: vs. SF3: $p<0,05$; f: vs. SF4: $p=0,006$; g: vs. SF4: $p=0,017$

Abbildung 8: BDI-Punktwert (Mittelwert) und Depressionsdiagnose nach BDI-Punktwert (Prozent) der TREND-Probanden in Abhängigkeit der Sportfrequenz

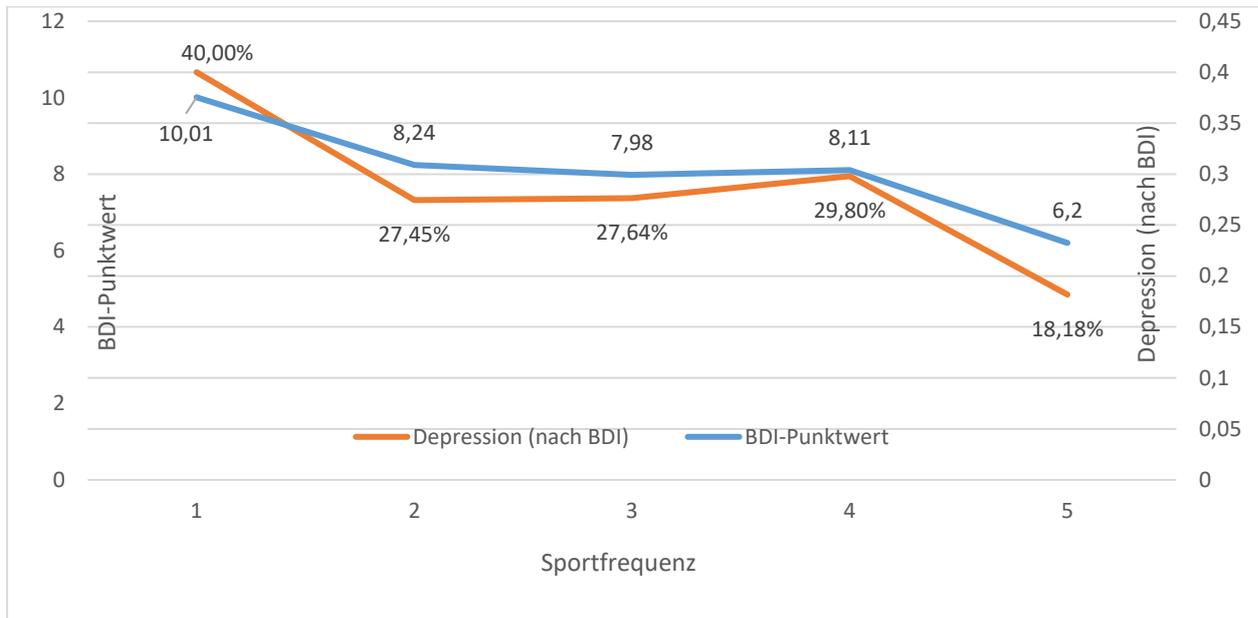
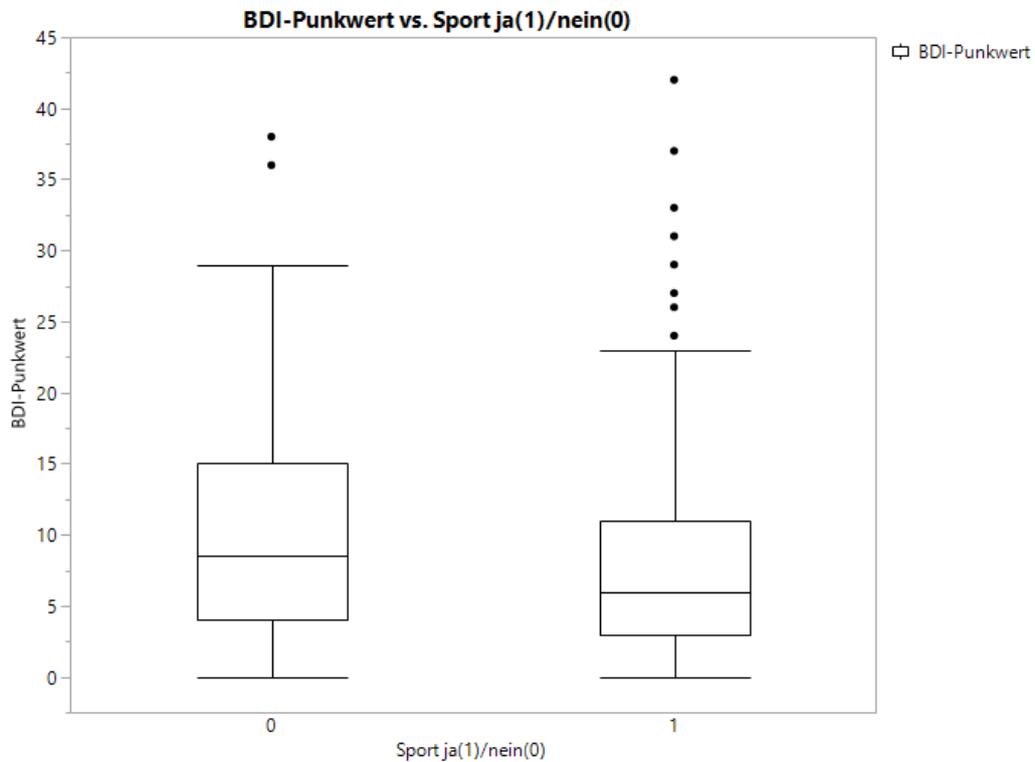


Abbildung 9: BDI in Abhängigkeit der kA: Sport ja(SF2-5) / nein(SF1) (JMP-Graphik mit Box-Whisker-Plot)



Mit 188 Probanden liegt der Anteil an für depressiv befundenen Probanden bei 28,06% der Gesamtkohorte, wobei der durchschnittliche BDI-Wert bei 8 Punkten liegt. Insgesamt zeigen die inaktiven Probanden (SF1) einen mit 10 Punkten signifikant höheren BDI-Wert als die aktiven Probanden (SF2-5) mit im Schnitt nur 7,6 Punkten ($p < 0,001$). Ein Vergleich der Aktivsten mit den Inaktiven zeigt sogar einen Abfall von 10 auf 6, also von insgesamt 4 Punktwerten (p -Wert $< 0,0001$). Doch auch innerhalb der aktiven Gruppe lässt sich eine klare Abnahme des BDI mit steigendem sportlichen Level von 8 bei unter 1 Stunde wöchentlich Aktiven auf nur noch 6 Punkten bei höchster sportlicher Aktivität feststellen ($p = 0,015$). Zwar befinden sich die betrachteten Punktwerte in einem Wertebereich, in dem definitionsgemäß noch keine Depression besteht, jedoch zeigt die Darstellung der Anzahl an Depressionsdiagnosen nach BDI (≥ 11 Punkte) in Abhängigkeit der Sportfrequenz ebenfalls eine signifikante Abnahme der Depressionshäufigkeiten bei steigendem sportlichem Niveau ($p = 0,004$). So waren unter den inaktiven Probanden 40 % von Depressionen betroffen, während die Aktiven nur noch mit durchschnittlich 26% depressiv waren ($p < 0,002$).

3.4 Beurteilung der Feinmotorik mittels PEG

Der Purdue Pegboard Test (PEG) dient zur Testung manueller / motorisch-räumlicher Geschicklichkeit sowie des Fingerspitzengefühls. Nachfolgend wird untersucht, inwiefern kA Einfluss nimmt auf diese Parameter (Tab.5, Abb. 10 und 11).

Tabelle 5: Vergleich der Anzahl gesteckter Stifte im PEG-Test rechts, links und simultan in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF)

	Sportfrequenz					p-Wert
	1	2	3	4	5	
PEG re. (st)	13,84	14,18	13,82	13,93	13,59	0,249
	±1,79	±1,92	±2,10	±1,83	±1,88	
PEG li. (st)	13,26	13,66	13,53	13,58	13,27	0,296
	±2,05	±1,62	±1,82	±1,78	±1,88	
PEG sim. (st)	13,29	12,85	12,85	12,67	13,56	0,992
	±5,22	±4,31	±4,45	±4,21	±5,44	

Angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; st: Anzahl der Stifte pro 30 sec.; SF=Sportfrequenz

Abbildung 10: PEG rechts, links und simultan vorgenommen (Anzahl gesteckter Stifte) in Abhängigkeit von der Sportfrequenz der TREND-Probanden mit Trendlinie

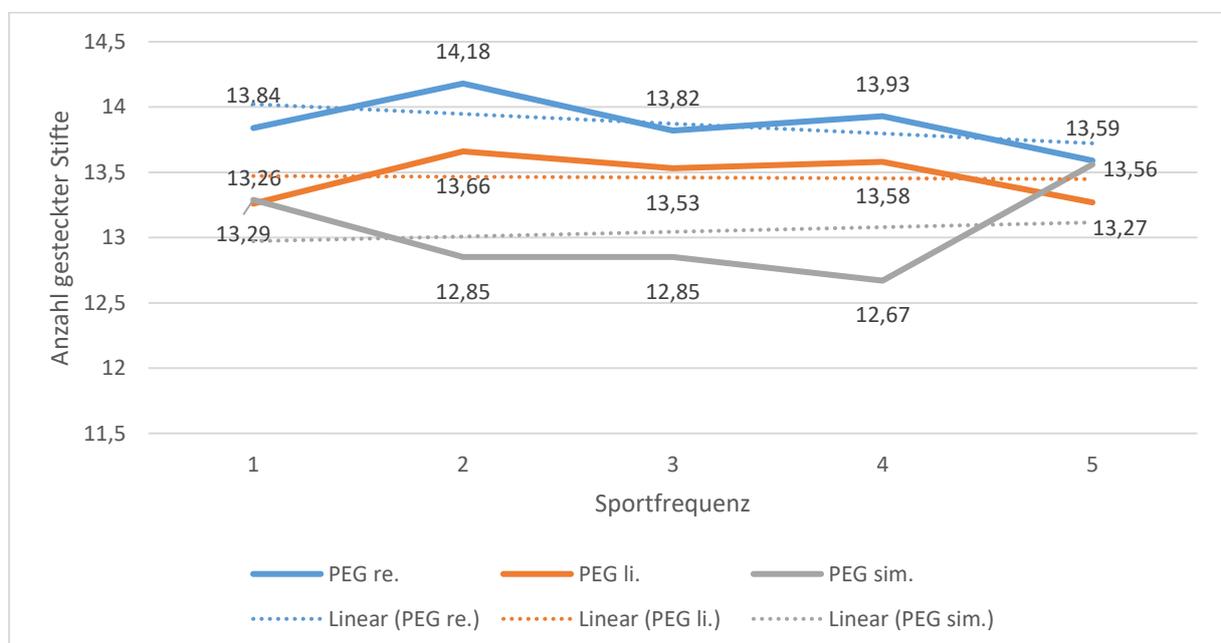
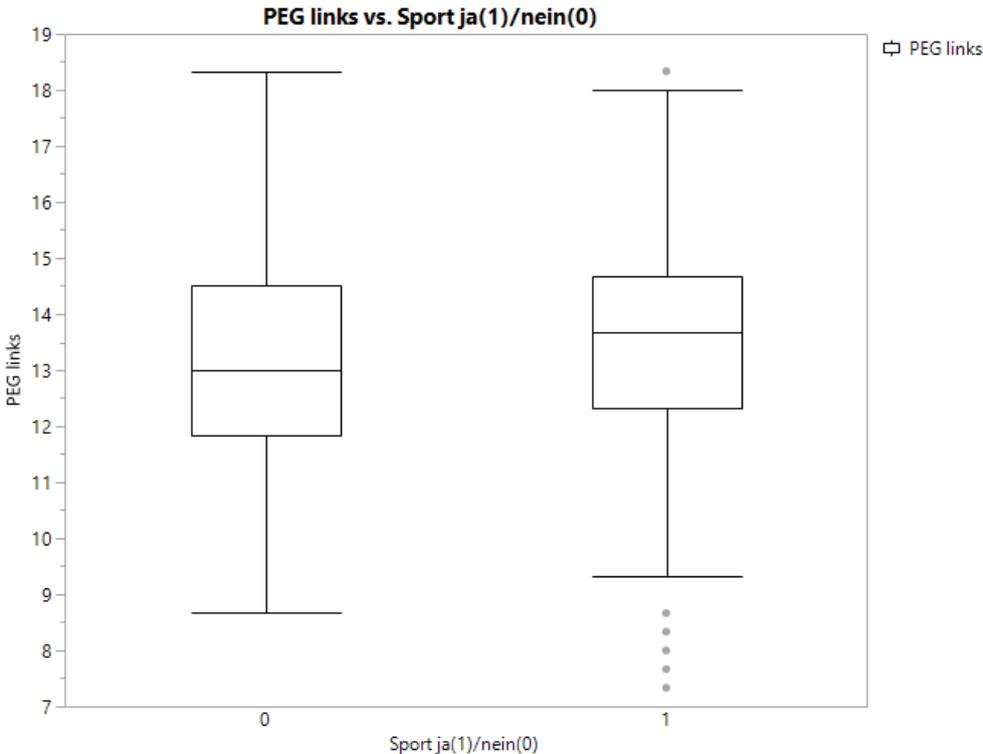
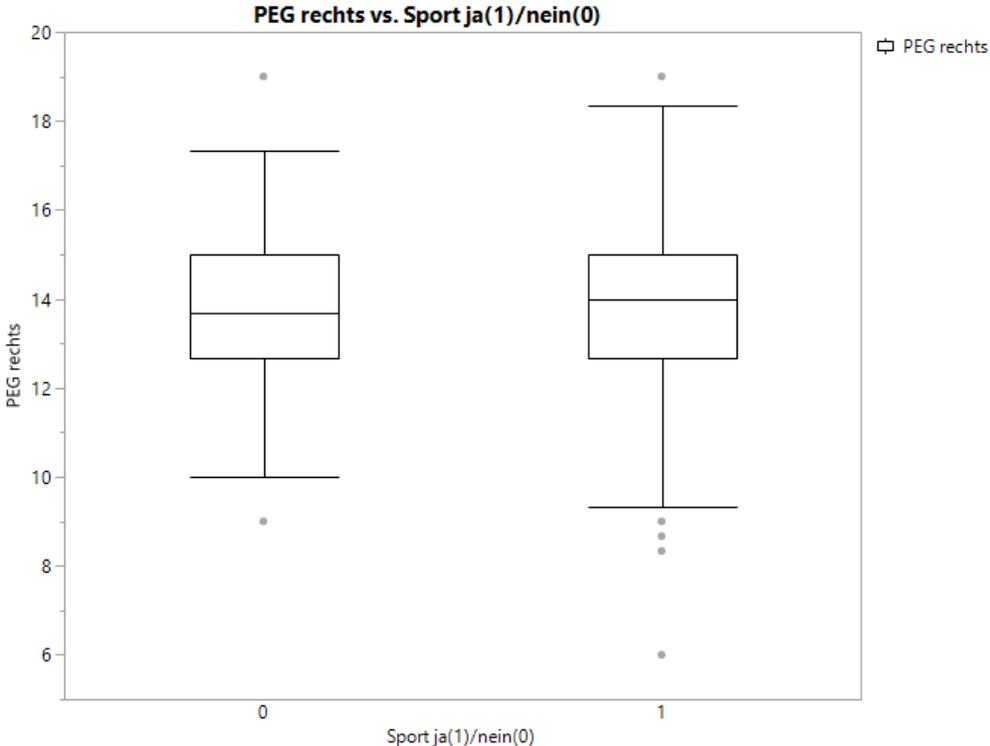
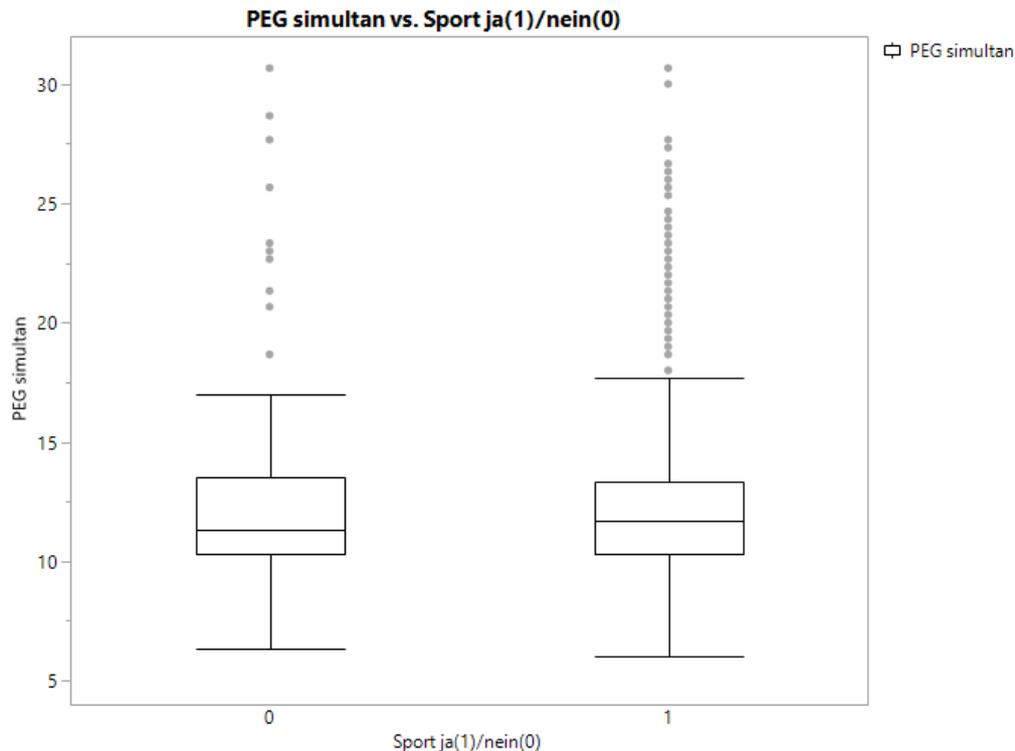


Abbildung 11: PEG re., li. und simultan vorgenommen (Anzahl der Stifte) in Abhängigkeit der kA: Sport ja(1)/nein(0) (JMP-Graphik mit Box-Whisker-Plot)





Die Tabelle 5 zeigt die Mittelwerte der Purdue Pegboard Testungen rechts, links und simultan vorgenommen. Die Ergebnisse weisen auf keinen signifikanten Zusammenhang zwischen sportlicher Aktivität der Probanden und deren manuellen/motorisch-räumlichen Geschicklichkeit hin, auch ist keine Tendenz erkennbar ($p_{\text{PEG re.}}=0,249$; $p_{\text{PEG li.}}=0,296$; $p_{\text{PEG sim.}}=0,992$). Ein Vergleich zwischen den Gruppen des Ausmaßes sportlicher Aktivität untereinander lässt ebenfalls auf keinen Zusammenhang schließen.

3.5 Beurteilung der kognitiven Leistung, Exekutivfunktion mittels TMT

Bei der Beurteilung der kognitiven Leistung der Probanden wurden insbesondere die Exekutivfunktionen getestet. Während der TMT A die visuell-feinmotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit erfasst, dient der TMT B zusätzlich der Beurteilung von Exekutivfunktionen. Der Differenzscore TMT B-A filtert die Bearbeitungsgeschwindigkeit heraus, welche bei motorischer oder visueller Einschränkung des Probanden eine schlechtere Exekutivfunktion vortäuschen kann (Tab.6, Abb.12, 13).

Tabelle 6: Vergleich der Mittelwerte der Bearbeitungsdauer von TMT-A, -B, -Differenzscore B-A in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF)

	Sportfrequenz / Sport nein/ja					p-Wert
	1	2	3	4	5	
TMT A	39,61	35,94	35,91	37,42	36,66	0,243
(s)	±14,84	±14,57	±12,18 ^b	±14,30	±10,75	
	36,60 ± 12,86					<0,001*
TMT B	100,90	95,88	83,33	92,43	88,82	<0,001*
(s)	±40,93	±47,79	±31,33 ^c	±41,19 ^{a,d}	±32,20 ^a	
	88,81 ± 36,97					<0,001*
ΔTMT	61,29	59,94	48,26	55,33	52,18	<0,001*
B-A (s)	±35,54	±38,91	±28,43 ^c	±34,27 ^d	±29,86	
	52,63 ± 32,01					<0,001*

Angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; s: Sekunden; SF=Sportfrequenz; *= p-Wert korrigiert auf Alter, Geschlecht und Bildungsjahre; signifikanter p-Wert (<0,05): a: vs. SF1 p=0,035; b: vs. SF1: p=0,03; c: vs. SF1: p<0,001; d: vs. SF3: p=0,038

Abbildung 12: TMT-A, -B und -B-A (in Sekunden) in Abhängigkeit der Sportfrequenz (1-5) der TREND-Probanden mit Trendlinie

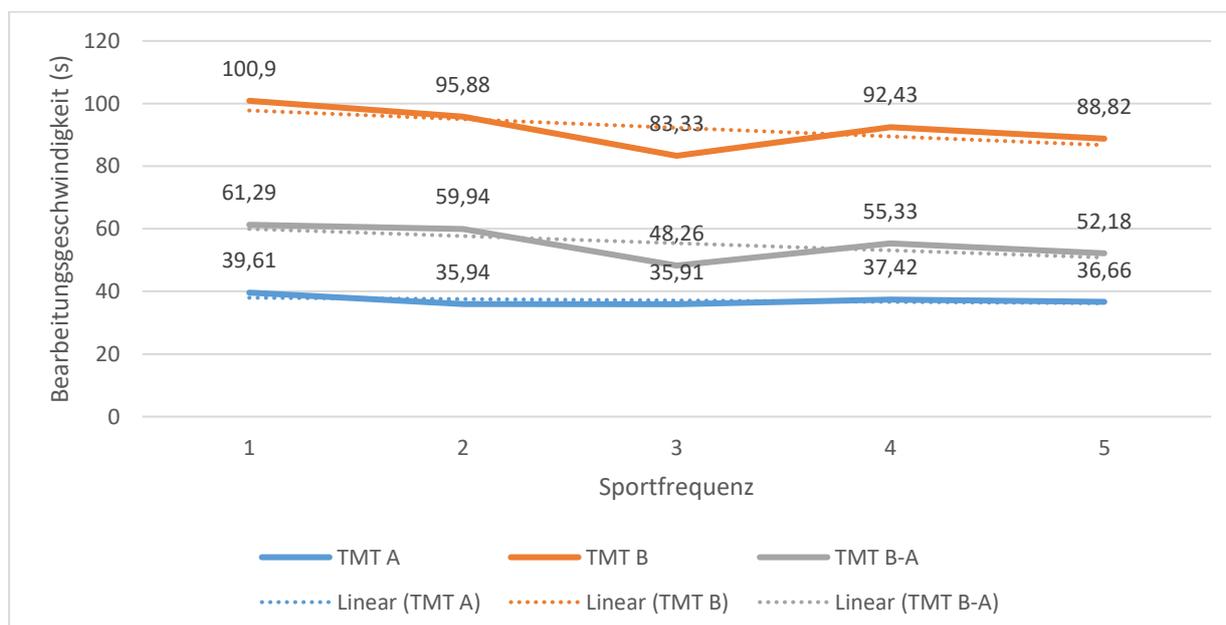
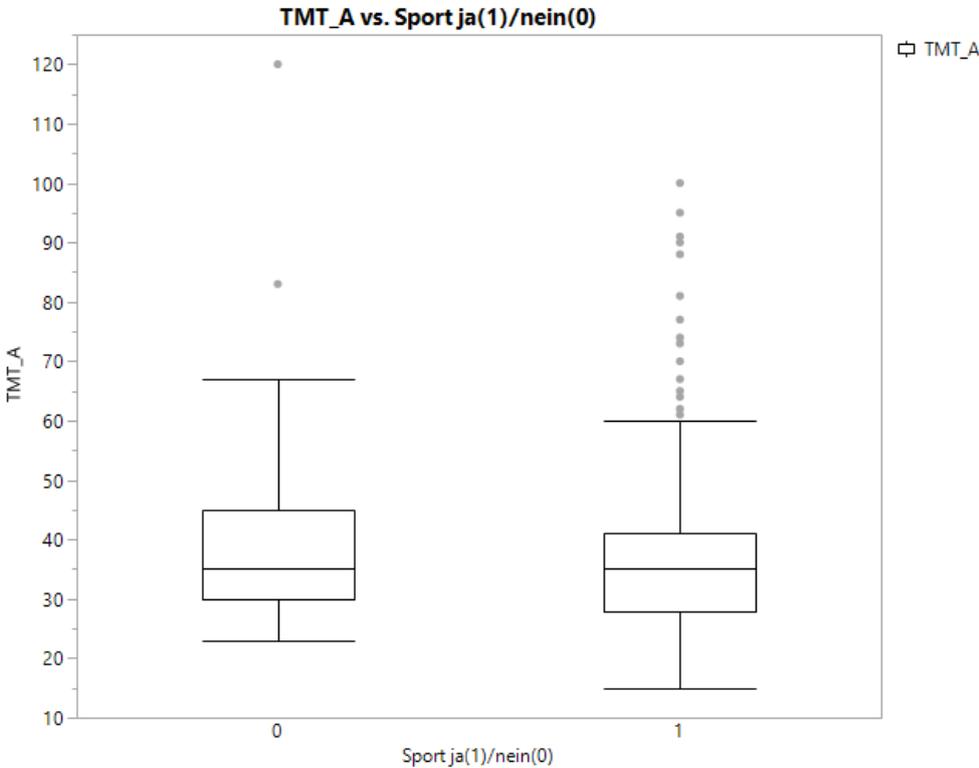
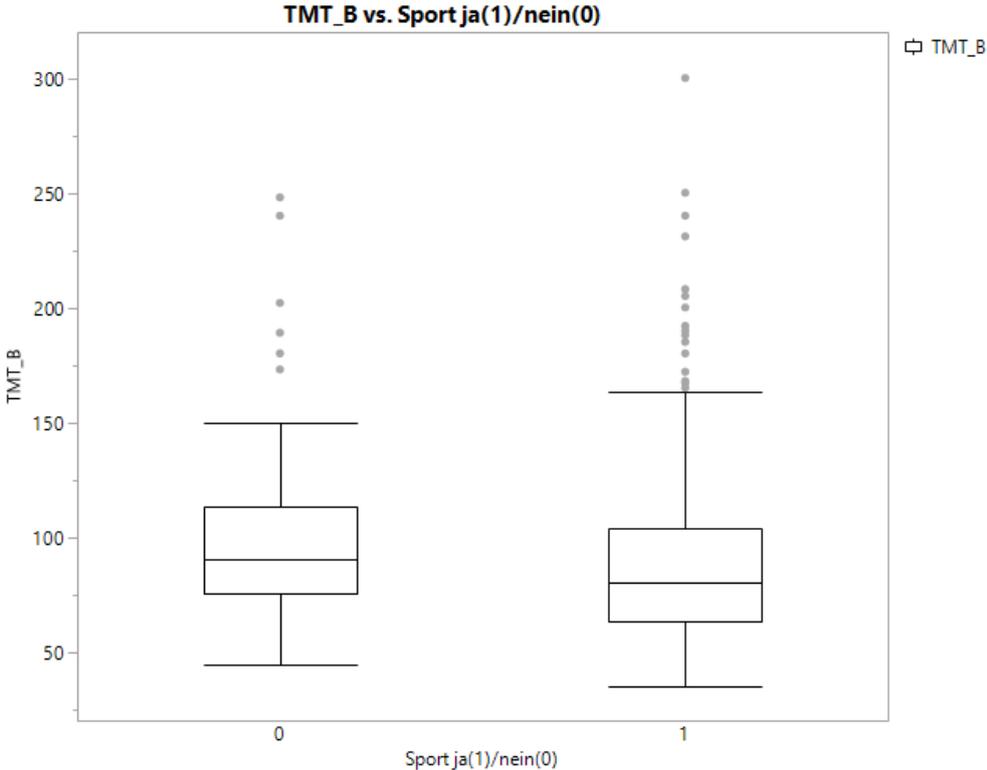
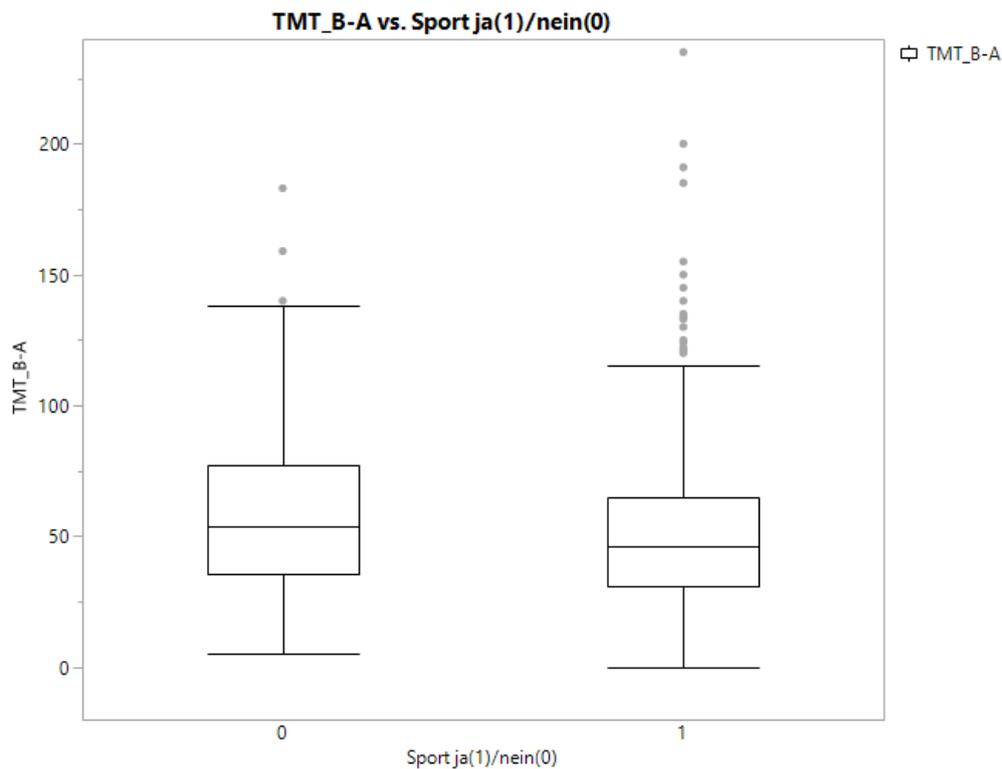


Abbildung 13: TMT-A, -B und -B-A (sec) in Abhängigkeit der kA: Sport ja(1)/nein(0) (JMP-Graphik mit Box-Whisker-Plot)





Die Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Trail-Making-Tests A und B sowie des daraus berechneten Differenz-Scores. Bei Betrachtung der Ergebnisse zeigt der TMT A erst bei der direkten Gegenüberstellung sportlich Inaktiver (SF 1) zu sportlich Aktiven (SF2-5) eine signifikante Zunahme der Bearbeitungsgeschwindigkeit, welches für eine bessere visuell-feinmotorische Verarbeitungsleistung bei höherer sportlicher Aktivität spricht (40 versus 37 Sekunden, $p < 0,001$). Beim TMT B, durch welchen insbesondere die kognitive Flexibilität aus dem Bereich der Exekutivfunktionen zusätzlich beurteilt wird, verringert sich die benötigte Zeit zur Ausführung der Aufgabe signifikant von 101 Sekunden bei den inaktiven Probanden (SF 1) auf nur noch 89 Sekunden bei den aktiven (SF 2-5) ($p < 0,0001$). Ebenso verhält es sich auch beim Differenzscore Δ TMT B-A, wenn die „Speed-Komponente“ herausgefiltert wurde: Die aktivste Probandengruppe (FS5) zeigt entsprechend auch eine um etwa 9 Sekunden schnellere Bearbeitungsgeschwindigkeit im Vergleich zur inaktiven Gruppe (SF 1) (61 versus 52 Sekunden, $p < 0,0001$). Auch Vergleiche innerhalb der aktiven Gruppe zeigen beim TMT-B sowie Δ TMT B-A eine relevante Zunahme der Bearbeitungsgeschwindigkeit mit Zunahme der Sportfrequenz, womit deutlich wird, dass auch das Ausmaß sportlicher Aktivität Einfluss nimmt auf die gemessenen Parameter.

3.6 Beurteilung der Exekutivfunktionen und Priorisierung im Single- und Dual-Tasking der Bewegungsanalysen

Die Bewegungsmessungen beinhalten Einfach- und Doppel-Aufgaben, die sogenannten Single- (ST-) und Dual-Task- (DT-) Procedures. Im ersten Abschnitt (3.6.1) werden die ST-Aufgaben in Abhängigkeit der Sportfrequenz untersucht, dazu zählen das normale und schnelle Gehen sowie das schnelle Subtrahieren und Kreuzen. Im zweiten Abschnitt (3.6.2) geht es um den Vergleich der DT-Aufgaben abhängig vom sportlichen Niveau der Probanden, hier wird das schnelle Gehen bei gleichzeitigem schnellem Subtrahieren oder Kreuzen gefordert. Die Tests werden unter anderem dazu genutzt, Leistungen im Bereich der Exekutivfunktionen, insbesondere des Arbeitsgedächtnisses und der kognitiven Flexibilität sowie die Aufmerksamkeit zu beurteilen. Auf Basis der ST- und DT-Geschwindigkeiten werden im dritten Abschnitt (3.6.3) die berechneten Dual-Task-Kosten mit der kA verglichen, welche Auskunft über das individuelle Priorisierungsverhalten der Probanden gibt. Der vierte Abschnitt (3.6.4) fasst die Ergebnisse der Bewegungsanalysen nochmals zusammen.

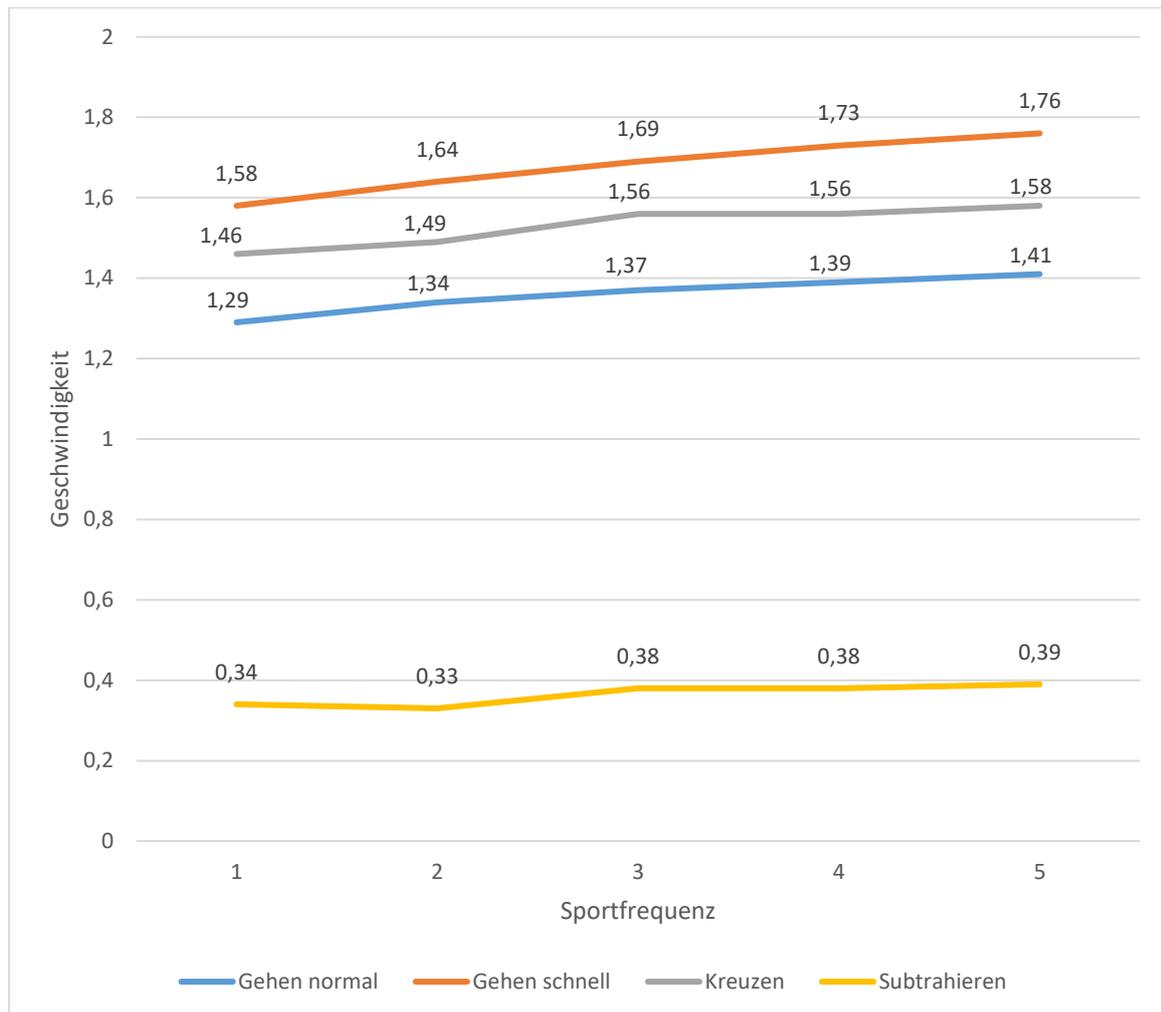
3.6.1 Single-Task-Aufgaben

Tabelle 7: Vergleich der Geschwindigkeiten der Single-Task-Aufgaben Gehen normal/schnell, Kreuzen und Subtrahieren in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF)

	Sportfrequenz					p-Wert
	1	2	3	4	5	
Gehen normal (m/s)	1,29 ±0,16	1,34 ±0,18	1,37 ±0,17 ^a	1,39 ±0,17 ^{a,f}	1,41 ±0,18 ^{a,e,k}	<0,0001*
Gehen schnell (m/s)	1,58 ±0,25	1,64 ±0,26	1,69 ±0,24 ^a	1,73 ±0,27 ^{a,h}	1,76 ±0,25 ^{a,g,l}	<0,0001*
Kreuzen (1Box/s)	1,46 ±0,32	1,49 ±0,36	1,56 ±0,28 ^c	1,56 ±0,25 ^b	1,58 ±0,29 ^a	<0,0001*
Subtrahieren (1Subtr./s)	0,34 ±0,13	0,33 ±0,13	0,38 ±0,14 ^j	0,38 ±0,16 ^j	0,39 ±0,14 ^{d,i}	<0,0001*
ST: Rechenfehler /Rechenschritte	0,07 ±0,10	0,06 ±0,10	0,05 ±0,08	0,05 ±0,09	0,05 ±0,09	0,291
			0,05 ± 0,09			0,0008*

Angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; s: Sekunden; m: Meter; SF: Sportfrequenz; *= p-Wert korrigiert auf Alter, Geschlecht und Bildungsjahre, signifikanter p-Wert (<0,05): a: vs. SF1 p<0,001; b: vs. SF1: p=0,005; c: vs. SF1: p=0,008; d: vs. SF1: p<0,05; e: vs. SF2: p=0,012; f: vs. SF2 p<0,05; g: vs. SF2: p=0,002; h: vs. SF2: p=0,013; i: vs. SF2: p=0,008; j: vs. SF2: p=0,02; k: vs. SF3 p=0,038; l: vs. SF3: p=0,014

Abbildung 14: Geschwindigkeit der Single-Task-Aufgaben Gehen normal/schnell (m/s), Kreuzen (Box/s), Subtrahieren (Subtr./s) in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF)



Die Ergebnisse der Gangproben in den ST-Aufgaben zeigen sowohl beim normalen als auch schnellen Gehen signifikant höhere Gehgeschwindigkeiten mit zunehmender SF ($p < 0,0001$). Auch das Rechnen und Kreuzen ist bei den Aktiven mit einer signifikant schnelleren Bearbeitungsgeschwindigkeit der Aufgaben im Vergleich zu den Inaktiven verbunden ($p < 0,0001$). Signifikante Werte zeigen sich sowohl beim Vergleich der aktivsten (SF5) mit der inaktiven Gruppe (SF1) als auch in den aktiven Gruppen untereinander (SF 2-5) im Sinne besserer Leistungen mit Zunahme der Sportfrequenz (Tab.7).

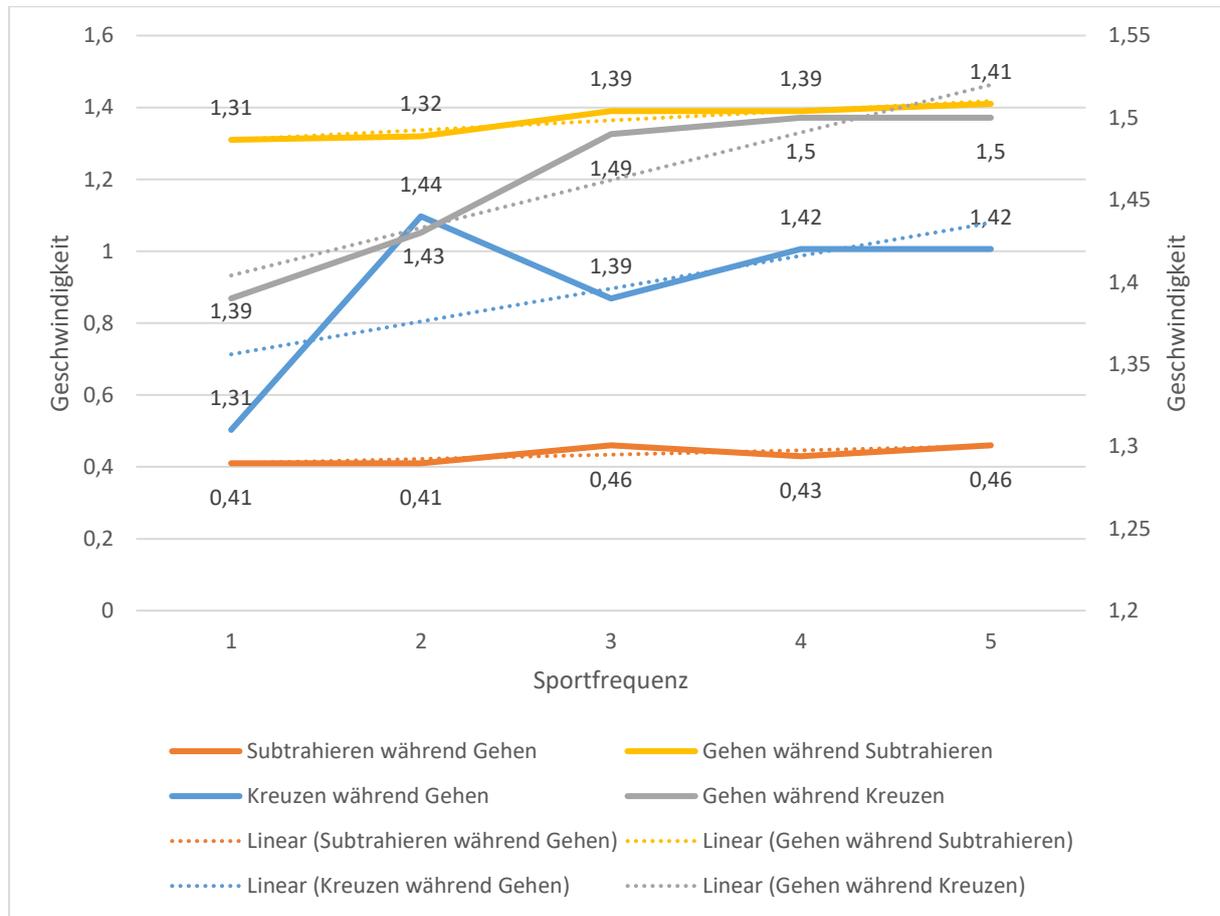
3.6.2 Dual-Task-Aufgaben

Tabelle 8: Vergleich der Geschwindigkeiten der Dual-Task-Aufgaben Gehen während Kreuzen/Subtrahieren und Kreuzen/Subtrahieren während Gehen in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF)

	Sportfrequenz / Sport nein/ja					p-Wert
	1	2	3	4	5	
Kreuzen während Gehen (Box/s)	1,31 ±0,30	1,44 ±0,36 ^c	1,39 ±0,30	1,42 ±0,29 ^b	1,42 ±0,36 ^a	<0,0001*
Subtrahieren während Gehen (Subtr./s)	0,41 ±0,18	0,41 ±0,17	0,46 ±0,23	0,43 ±0,19	0,46 ±0,16 ^{d,f,h}	<0,0001*
Gehen während Kreuzen (m/s)	1,39 ±0,21	1,43 ±0,27	1,49 ±0,21 ^e	1,50 ±0,23 ^{e,g}	1,50 ±0,21 ^{e,g}	<0,0001*
Gehen während Subtrahieren (m/s)	1,31 ±0,29	1,32 ±0,26	1,39 ±0,22 ^a	1,39 ±0,25 ^a	1,41 ±0,24 ^{b,g}	<0,0001*
DT: Rechenfehler /Rechenschritte	0,11 ±0,22	0,13 ±0,17	0,09 ±0,17	0,11 ±0,19	0,11 ±0,23	0,412
			0,10 ± 0,19			0,967

Angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; s: Sekunden; m: Meter; SF: Sportfrequenz; *= p-Wert korrigiert auf Alter, Geschlecht und Bildungsjahre; signifikanter p-Wert (<0,05): a: vs. SF1: p=0,01; b: vs. SF1: p=0,003; c: vs. SF1: p=0,022; d: vs. SF1: p=0,024; e: vs. SF1: p<0,001; f: vs. SF2: p=0,023; g: vs. SF2: p<0,05; h: vs. SF4: p=0,03

Abbildung 15: Geschwindigkeit der Dual-Task-Aufgaben Gehen schnell während Kreuzen/Subtrahieren (m/s), Kreuzen während Gehen (Box/s), Subtrahieren während Gehen (Subtr./s) in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF) mit Trendlinien



Auch der Vergleich der Aktivitätsgruppen im Dual-Tasking zeigt durchweg signifikante Ergebnisse (Tab.8, Abb.15): Sowohl die Geh-Geschwindigkeiten während des Kreuzens als auch während des Rechnens steigen bei zunehmender Sportfrequenz signifikant an ($p < 0,0001$). Ebenso verhält es sich bei der Rechen- und Kreuzgeschwindigkeit während des Gehens ($p < 0,0001$). Man erkennt jedoch, dass die Kreuz- und Gehgeschwindigkeit im Dual-Tasking langsamer sind als im Single-Tasking. Anders verhält es sich jedoch beim Rechnen: Alle Probanden erzielen deutlich mehr Rechenschritte beim parallelen Gehen. Man erkennt auch, dass die Differenz der Rechenschrittzahl zwischen den Gruppen der geringsten und höchsten kA im Single-Tasking gleich ist der im Dual-Tasking (+0,05 Subtr./s), die Gruppen scheinen demnach gleich gut vom leistungsfördernden Effekt der Doppelaufgaben zu profitieren. Bei Betrachtung der Rechenfehler zeigt sich jedoch, dass die Probanden während des Dual-Taskings in allen Gruppen mehr Fehler

machen im Vergleich zum Single-Tasking. Interessant scheint auch, dass die aktiveren Probanden im Dual-Tasking keine besseren Ergebnisse mehr hinsichtlich der Rechenfehlerquote erzielen ($p=0,291$) wie dies vormals im Single-Tasking noch der Fall gewesen ist ($p=0,038$). Ähnlich verhält es sich beim Kreuzen: Im ST kreuzt die aktivste Gruppe durchschnittlich 0,12 Boxen mehr in der Sekunde als die inaktivste Gruppe, im DT sind es 0,11 Boxen/s, der Leistungsunterschied bleibt hier also in etwa gleich bzw. wird nur minimal kleiner.

Wie erwähnt wird das Gehen bei Hinzukommen der zweiten Aufgabe langsamer. Man erkennt dabei eine stärkere Verlangsamung beim gleichzeitigen Subtrahieren im Vergleich zum parallelen Kreuzen. Die Geschwindigkeits-Differenz zwischen den Gruppen der SF 1 und 5 fallen in der ST-Aufgabe höher aus (+0,18 m/s) als in der DT-Aufgabe (+Subtrahieren: +0,10 m/s; +Kreuzen +0,11 m/s) (siehe Tab.8). Man erkennt nun also bereits einen geringer werdenden Leistungsunterschied zwischen den Aktivitätsgruppen, genauer wird dies in den folgenden Abschnitten 3.6.3 und 3.6.4 betrachtet.

3.6.3 Dual-Task-Kosten (DTC)

In der nächsten Tabelle (Tab.9) sind die Dual Task Kosten dargestellt. Während in der letzten Tabelle (Tab.8) lediglich eine Zu- oder Abnahme der Geschwindigkeit, mit der die Aufgaben bewältigt wurden, entnommen werden kann, sagt dies noch nicht genügend darüber aus, inwiefern die Probanden auf Kosten einer der Aufgaben die andere verlangsamen bzw. vernachlässigen. Denn neben der beobachteten generellen Reduktion der Verarbeitungsgeschwindigkeit einer Aufgabe bei Hinzutreten einer Zweiten ist auch die Frage interessant, welche Probandengruppe die jeweilige Teilaufgabe mehr zugunsten der anderen vernachlässigt bzw. welche Aufgabe sie priorisiert.

Tabelle 9: Vergleich der Dual-Task-Kosten (DTC) in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF)

	Sportfrequenz					p-Wert
	1	2	3	4	5	
DTC Kreuzen während Gehen (%)	7,94 ±24,87	-1,06 ±31,86 ^a	9,47 ±19,82 ^f	8,30 ±16,62	9,01 ±23,22 ^e	0,086
	8,04 ± 20,97					0,484
DTC Subtrahieren während Gehen (%)	-23,13 ±41,06	-30,82 ±49,51	-27,73 ±115,62	-17,57 ±39,88	-25,20 ±39,80	0,321
	-23,96 ± 75,52					0,556
DTC Gehen während Kreuzen (%)	11,11 ±7,93	12,67 ±7,48	11,54 ±7,72	13,09 ±10,91 ^h	14,53 ±9,60 ^{b,g}	<0,001*
	12,85 ± 9,37					0,115
DTC Gehen während Subtrahieren (%)	16,32 ±13,44	19,28 ±10,66	17,77 ±10,32	19,55 ±10,47 ^c	19,67 ±11,10 ^d	0,093
	18,94 ± 10,59					0,025 bzw. 0,142*

Angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; SF: Sportfrequenz; *= p-Wert korrigiert auf Alter, Geschlecht und Bildungsjahre; signifikanter p-Wert (<0,05): a: vs. SF1: p=0,032; b: vs. SF1: p=0,008; c: vs. SF1: p=0,014; d: vs. SF1: p=0,024; e=vs. SF2: p=0,014; f: vs. SF2: p=0,024; g: vs. SF3: p=0,003; h: vs. SF3: p=0,03

Abbildung 16: DTC Gehen schnell während Kreuzen/Subtrahieren (m/s), Kreuzen während Gehen (Box/s), Subtrahieren während Gehen (Subtr./s) in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF) mit Trendlinien



Die DTC „Kreuzen während des Gehens“ (%) betragen im Mittel 8,03 %. Definitionsgemäß handelt es sich dabei also um eine Verlangsamung der Kreuzgeschwindigkeit (um 8 %) bei gleichzeitigem Gehen. Eine signifikante Veränderung bei steigender Sportfrequenz (oder beim Vergleich der sportlichsten mit der inaktiven Gruppe) ist allerdings nicht auszumachen, es zeigt sich jedoch eine Tendenz zur größeren Verlangsamung des Kreuzens bei den aktiveren Probanden, wie dies bereits beim Vergleich der Kreuzgeschwindigkeiten der aktivsten und inaktivsten Gruppe im Single- und Dual-Tasking (Abschnitt 3.6.1 und 3.6.2.) zu beobachten war. In den einzelnen Gruppenvergleichen der DTC „Kreuzen während des Gehens“ untereinander kann in einigen Vergleichen mit zunehmender

Sportfrequenz mitunter auch eine signifikante Verlangsamung der Verarbeitungsgeschwindigkeiten beobachtet werden (p 0,01 bis 0,03 siehe Tab.9).

Die Werte der DTC „Subtrahieren während des Gehens“ lagen alle im negativen Bereich bei einem mittleren Wert von -23,85% (Median -18,11%), die Probanden haben demnach bei gleichzeitigem Gehen schneller gerechnet als beim alleinigen Rechnen. Zwischen den Gruppen ist jedoch weder eine Signifikanz noch eine Tendenz zur unterschiedlichen Priorisierung auszumachen.

Anders sieht dies aus bei den DTC der Gehgeschwindigkeiten, welche signifikante Ergebnisse vorweisen: Bei einem mittleren Wert von 12,62 % (Median 12,14%) bei den DTC „Gehen während des Kreuzens“ (%) kann allgemein eine Verlangsamung der Gehgeschwindigkeit (um 12 %) bei gleichzeitigem Kreuzen festgestellt werden. Interessanterweise zeigt sich, dass mit Zunahme der Sportfrequenz auch eine signifikante Zunahme der DTC beobachtet werden kann ($p < 0,001$). Körperlich aktive Probanden (SF 2-5) neigen mit durchschnittlich 12,8% demnach zu einer größeren Verlangsamung des Gehens während gleichzeitigem Kreuzen als inaktive Probanden (SF1) mit 11,1%. Insbesondere der Vergleich der aktivsten Gruppe (SF5) mit der inaktiven (SF1) zeigt sich einen Unterschied von 3,4% (14,5 % versus 11,1%, $p=0,008$). Doch auch innerhalb der SF 2-5 ergaben sich signifikante Unterschiede (siehe Tab.9).

Bei den DTC „Gehen während des Subtrahierens“ (%) lässt sich bei einem mittleren Wert von 18,59 % ebenfalls eine Verlangsamung des Gehens erkennen. Hier zeigt sich erneut eine klare Tendenz hin zu einer stärkeren Abnahme der Gehgeschwindigkeit bei parallelem Rechnen der aktiveren Gruppen (SF 1 mit 16,3 % versus SF 2-5 mit 18,9%, $p=0,09$). Als signifikant erweist sich der Vergleich der aktivsten Gruppen (SF4+5) mit der inaktivsten (SF1) ($p=0,01$ bis 0,02 siehe Tab.9).

3.6.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der Bewegungsanalysen:

Zusammenfassend sind bei allen ST-Aufgaben (Tab.7) signifikant höhere Geschwindigkeiten beim Gehen, Kreuzen und Rechnen mit Zunahme der SF zu vernehmen. Die Ergebnisse des Dual-Taskings (Tab.8) zeigen bei Betrachtung innerhalb der Gruppen generell eine langsamere Bewältigung der Aufgaben bei

Hinzutreten einer zweiten Aufgabe im Vergleich zur Bearbeitungsgeschwindigkeit der Aufgaben im Single-Tasking, jedoch können mit steigendem Aktivitätsniveau auch im Dual-Tasking erneut schnellere Bearbeitungsgeschwindigkeiten im Gehen, Kreuzen und Rechnen beobachtet werden. Hier jedoch unter dem Aspekt abnehmender Leistungsdifferenzen körperlich Aktiver versus Inaktiver. Probanden mit höchster körperlicher Aktivität zeigen demnach im Dual-Tasking einen nur noch wesentlich kleineren Leistungsvorsprung im Gehen während des Kreuzens oder Rechnens gegenüber den inaktiveren Mitstreitern. Die inaktiveren Gruppen scheinen demnach mehr vom leistungsfördernden Effekt des Dual-Taskings zu profitieren. In den Berechnungen der Dual-Task-Kosten (Tab.9) konnten diese Unterschiede näher beleuchtet werden: Als signifikant stellten sich insbesondere die Leistungsunterschiede der aktivsten Probanden (SF5) verglichen mit den Inaktiven (SF1) im DT „Gehen während des Kreuzens oder des Subtrahierens“ heraus. Hier konnte eine deutlich stärkere Verlangsamung der Aktiven im Dual-Tasking beobachtet werden, sie scheinen das Kreuzen bzw. Rechnen mehr noch als die Inaktiven auf Kosten des Gehens zu priorisieren. Eine Tendenz zur langsameren Verarbeitung der aktiven Probanden (SF 2-5 versus 1) zeigte sich beim Kreuzen während dem parallelen Gehen. Das Subtrahieren schien dagegen bei gleichzeitigem Gehen in allen Gruppen zu einer ähnlich schnelleren Leistungszunahme zu führen, ohne relevante Gruppenunterschiede.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse im Einzelnen

Sowohl dem Bereich der Früherkennung als auch Prävention neurodegenerativer Erkrankungen wird mit steigenden Prävalenzzahlen in unserer alternden Bevölkerung eine immer höhere Bedeutung zuteil. Die Identifizierung von prodromalen Markern konnte bereits in vielen Untersuchungen vorgenommen werden und ist auch ein wichtiges Ziel der TREND-Studie, deren Querschnitts-Ergebnisse zum Baseline-Zeitpunkt hier zum Teil vorgestellt wurden. Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang besteht zwischen der körperlichen Aktivität (kA) älterer Menschen und Veränderungen in deren Stimmung, Schlafverhalten, Feinmotorik, Kognition und Priorisierungsverhalten. Auffälligkeiten bzw. Einbußen in diesen Bereichen können für das Vorliegen von prodromalen Markern sprechen und somit hinweisgebend für einen bereits begonnenen neurodegenerativen Prozess sein. Neben weiteren Lifestylefaktoren wie bspw. schlechter Ernährung oder verminderten Sozialkontakten gilt Bewegungsmangel als ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer AD oder PD dar [1, 2, 8-11]. Den Ergebnissen dieser Arbeit nach besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß körperlicher Betätigung und dem Auftreten von prodromalen Markern, oder Hinweisen dafür, und folglich mit der Entwicklung einer AD oder PD. Ob körperliche Inaktivität in diesen Fällen bereits (neuro)degenerativ bedingt ist, oder ob sie einen modifizierbaren Risikofaktor für die Entstehung AD oder PD darstellt ist unklar, ein kausaler Zusammenhang konnte bislang nicht definitiv geklärt werden.

4.1.1 Einfluss körperlicher Aktivität auf Schlafverhalten und Stimmung (REM-Schlaf-Störungen/RBDSQ und Depression/BDI)

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Häufigkeiten von REM-Schlaf-Störungen und Depressionen fällt zunächst auf, dass beide Störungsbilder mit 16,84 % für REM-Schlafstörungen und 28,06 % für Depressionen bereits einen sehr hohen Anteil unter den Probanden der Gesamtkohorte von TREND ausmachen. Dies liegt aber daran, dass unter anderem nach diesen beiden Markern rekrutiert wurde.

Es ist bekannt, dass REM-Schlaf-Störungen mit einem vielfach erhöhten Risiko für das Vorliegen einer PD einhergehen [75-78]. Auch die AD wird mit einem erhöhten Auftreten bereits in der Frühphase in Verbindung gebracht, auch wenn gegensätzliche Meinungen darüber bestehen, ob hier nicht andere Schlaf-Störungen im Vordergrund stehen [85, 86]. In dieser Arbeit konnte eine signifikante Abnahme der Häufigkeiten von REM-Schlafstörungen der Probanden mit Zunahme der Sportfrequenz beobachtet werden. Dies lässt einen möglichen Einfluss kA auf das Schlafverhalten vermuten. Dabei zeigten insbesondere Probanden mit höchster kA, die also über 4 Stunden wöchentlich trainierten, diesen positiven Effekt. Doch auch unter den weniger Aktiven mit nur 1-2 Stunden Training wöchentlich ließ sich bereits eine signifikante Abnahme der RBD-Häufigkeit im Vergleich zu den Inaktiven nachweisen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit weiteren großen Studien.

Regelmäßiges moderates Ausdauertraining führt zu kürzerer Einschlafdauer, verlängert die Zeit der Tief-Schlaf-Phasen (und verkürzt den REM-Schlaf) und fördert die Schlafeffizienz [290-292]. Dieser Zusammenhang könnte jedoch durch andere Faktoren vorgetäuscht sein, da bspw. sportlich aktive Menschen generell einen gesünderen Lebensstil führen, welcher ebenfalls zu besserem Schlaf beitragen kann. Unsportliche ältere Personen oder Menschen mit bereits bestehenden Schlafproblemen sollen am meisten vom schlafverbessernden Effekt profitieren [291, 293].

Ähnlich verhält es sich mit der aktivitätsabhängigen Stimmung der untersuchten Probanden. Depressive Verstimmungen bis hin zur manifesten Depression sind eng mit neurodegenerativen Erkrankungen verbunden und gehen ihnen oftmals als Frühsymptom voraus [109-112]. Im Rahmen dieser Arbeit schnitten die sportlichen Probanden auch in den Fragebögen zur aktuellen Stimmungslage und mit signifikant geringeren Vorkommen von Depressionen deutlich besser ab als ihre inaktiveren Studienkollegen. Ein präventiver Effekt lässt sich daher auch hier vermuten. Erneut erwies sich insbesondere die höchste kA mit über 4 Stunden wöchentlichem Training als signifikant. Doch auch geringere Aktivitätsstufen zeigten den genannten positiven Effekt, ebenso konnte dieser auch im Vergleich der aktiven Gruppen untereinander beobachtet werden.

Die stimmungsaufhellende Wirkung körperlichen Trainings sowie der Zusammenhang von Fitnessgrad und Depressivität konnte in bisherigen Studien

bereits oft beschrieben werden [294, 295]. Menschen mit geringem Aktivitätsgrad weisen demnach ein erhöhtes Risiko auf, an Depressionen zu erkranken [296-298]. Immer häufiger kommt Sport als präventive aber auch als therapeutische Option zum Einsatz. Bewegungstherapien sollen zum Teil vergleichbar sein mit einer Behandlung mittels Antidepressiva oder Verhaltenstherapien [299, 300]. Doch auch im Rahmen dieser Untersuchungen können Rahmenbedingungen (vermehrte soziale Kontakte, gesteigerte Aufmerksamkeit, weniger Übergewicht etc.) mit zu diesem besonders günstigen Effekt beitragen.

Insgesamt ist es schwer, eine Aussage über den ursächlichen Zusammenhang zu machen. Die bessere Stimmungslage der sportlichen Probanden verbunden mit einem signifikant geringeren Vorkommen von Depressionen können ebenso wie die bessere Schlafqualität und geringere Ko-Morbidität mit REM-Schlafstörungen durch einen direkten Einflusses der kA auf stimmungs- oder schlafbestimmende Faktoren bedingt sein. Ebenso ist aber auch ein neuroprotektiver Effekt von Sport denkbar, was sich in einem geringeren Auftreten der prodromalen Marker „REM-Schlaf-Störungen“ und „Depressionen“ äußert. Auch ein bereits begonnener neurodegenerativer Prozess kann, wie erwähnt, nicht ausgeschlossen werden.

4.1.2 Einfluss kA auf Feinmotorik und Geschicklichkeit (PEG, Bewegungsanalysen)

In vielen Studien wird der PEG-Test als sensitives Mittel zur Beurteilung feinmotorischer Störungen beschrieben, insbesondere seine gute Korrelation mit den motorischen Parkinson-Symptomen zeichnet ihn aus [185, 288]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ergab der Vergleich kA mit den Ergebnissen der PEG-Testungen zur Messung der Feinmotorik und Geschicklichkeit jedoch keine signifikante Korrelation. Die Ergebnisse der Kreuzgeschwindigkeiten im Rahmen der Bewegungsanalysen dagegen lassen durchaus die Vermutung auf einen positiven Effekt von kA auf die Feinmotorik zu: Mit zunehmender sportlicher Aktivität nahm auch die Geschwindigkeit des Kreuzchen Setzens sowohl im einfachen Bearbeiten (Single-Tasking) als auch beim gleichzeitigen schnellen Gehen (Dual-Tasking) zu. Dies zeigte sich bereits bei geringster regelmäßiger kA (ab 1-2 Stunde wöchentlich, SF3) im Vergleich zu den inaktiven Probanden.

Eine Verlangsamung des Kreuzens könnte im Rahmen frühmotorischer Symptome (MPS) auftreten, indem es sowohl Zeichen einer (gering ausgeprägten) Bradykinese als auch abnehmender manueller Geschicklichkeit aufweist. Insbesondere bei Hinzukommen einer zweiten Aufgabe machen sich bestehende Einschränkungen der Feinmotorik bemerkbar [185, 301]. Da MPS insgesamt ein häufiges Auftreten unter der älteren Generation aufweist (mit über 40% der Allgemeinbevölkerung [179]) ist eine Abgrenzung zu beginnender Parkinson-Symptomatik schwierig. Dennoch sind sie, besonders bei gleichzeitigem Vorliegen weiterer Prodromalmarker, mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines PD verbunden [65, 194, 302]. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, machen sich frühe Veränderungen insbesondere unter (körperlichen) Höchstleistungen bemerkbar wie bspw. bei Musikern oder Sportlern. Die Aufgabenstellung des „so schnell wie möglichen“ Setzens der Kreuzchen im Rahmen der für die vorliegende Arbeit verwendeten Tests fordert eben diese Situation heraus. Zusammenfassend kann den Ergebnissen dieser Arbeit nach aufgrund der signifikanten Abnahme feinmotorischer Leistung und Schnelligkeit bei den körperlich inaktiven TREND-Probanden hier von einem häufigeren Auftreten des motorischen Frühmarkers (MPS) bei Inaktivität ausgegangen werden.

4.1.3 Einfluss kA auf kognitive Leistung, insbesondere Exekutivfunktionen und Priorisierung (TMT, Bewegungsanalysen: Single-, Dual-Tasking, Dual-Task-Kosten)

4.1.3.1 Exekutivfunktionen

Die Rolle der Exekutivfunktionen bei älteren Menschen wurde bereits vielfach untersucht. Studien beschreiben eine Verschlechterung der exekutiven Funktionen mit zunehmendem Alter [166]. Neben dem Gedächtnis und der Aufmerksamkeit ist eben dieser kognitive Bereich auch bei neurodegenerativen Erkrankungen früh betroffen und weist bei zunehmenden Defiziten auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen bzw. die Entwicklung einer MCI bis hin zu einer Demenz im Rahmen einer PD [170] oder AD [169] hin.

Zur Beurteilung der kognitiven Leistungen mit Fokus auf die Exekutivfunktionen wurden in dieser Arbeit unterschiedliche neuropsychologische Untersuchungen

vorgenommen und analysiert. Hierzu gehören der TMT sowie das Single- und Dual-Tasking im Rahmen der Bewegungsaufgaben. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es mit zunehmendem sportlichen Aktivitätsniveau zu signifikant besseren Resultaten im TMT-A, TMT-B und Δ TMT B-A kam. Beim TMT-B und Δ TMT setzt der positive Effekt bereits bei niedriger sportlicher Aktivität mit 1-2 Stunden wöchentlich ein. Zusätzlich kann hier auch innerhalb der sportlich aktiven Probanden ein mit steigender Sportfrequenz besserer Trainingseffekt beobachtet werden.

Dieses Ergebnis konnte in den Bewegungsanalysen bestätigt werden. Bei Betrachtung der Geschwindigkeiten sowohl in den Einfachaufgaben (ST) als auch in den Doppelaufgaben (DT) zeigte sich durchweg eine Leistungszunahme mit steigender kA. Sowohl das normale sowie schnelle Gehen als auch das Kreuzen oder Rechnen gelang den sportlicheren unter den Probanden schneller. Auch hier trat der positive Effekt körperlichen Trainings bereits bei geringer kA von 1-2 Stunden pro Woche auf. Entsprechend den Ergebnissen des TMT kam es auch zur signifikanten Leistungssteigerung bei Zunahme der kA innerhalb der aktiven Probandengruppen.

Zusammenfassend lässt sich vermuten, dass sich körperliches Training bereits in niedriger Dosis, aber noch deutlicher bei häufiger sportlicher Aktivität fördernd auf kognitive Bereiche, insbesondere Exekutivfunktionen, auswirkt. Mögliche Erklärungen hierfür könnte der positive Effekt kA auf neuronale Prozesse sein: Eine Vielzahl experimenteller und klinischer Studien zeigen strukturelle und funktionelle Anpassungsvorgänge auf mehreren zerebralen Ebenen, welche zu verbesserter kognitiven Leistung führen. Sport bewirkt eine erhöhte Ausschüttung von Wachstumsfaktoren mit Zunahme der zerebralen Durchblutung und Neurogenese [239, 240, 303, 304]. Ebenso konnte ein geringerer, mit dem normalen Altern einhergehender, Verlust zerebraler Substanz beobachtet werden [230, 245-249], kognitive Testungen bestätigten diese Veränderungen [245, 248].

Im Hinblick auf die Ergebnisse der Single- und Dual-Task-Aufgaben kann die bessere Performance der körperlich Aktiveren beim Gehen (sowohl in normalem als auch in schnellem Tempo) sicherlich durch einen besseren körperlichen Trainingszustand (mit damit einhergehend stärkerer Muskulatur, besserer psychomotorischen und sensorischen Funktionen) der Aktiven bedingt sein. Das Gehen stellt jedoch nicht nur eine rein körperlich herausfordernde Tätigkeit dar, es

erfordert auch ein hohes Maß an kognitiven Ressourcen [171, 173].

Einschränkungen im Bereich der Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit oder Arbeitsgedächtnis können sich demnach durch eine langsamere Gehgeschwindigkeit bemerkbar machen [171, 174, 175] und eventuelle Defizite demaskieren. Man kann also annehmen, dass die besseren Ergebnisse in der Gehgeschwindigkeit bei den ST-Aufgaben der sportlich Aktiveren auch durch bessere kognitive Fähigkeiten bedingt mit beeinflusst sein könnten.

Der positive Einfluss kA auf die kognitive Leistung ist bereits mehrfach untersucht und bestätigt worden [214, 215, 217, 231, 233]. Vor allem die kognitiven Bereiche der Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung scheinen vom leistungssteigernden Effekt kA zu profitieren [216, 218, 219]. Kognitive Domänen, die bei den Demenzerkrankungen besonders früh beeinträchtigt sind. Auch der direkte Vergleich kA mit dem Auftreten von Demenzen zeigte einen signifikant protektiven Effekt [1, 2, 8, 220-224, 232, 235]. Ebenso verhält es sich bei der PD: Körperliches Training ist schon seit Langem wichtiger Teil der Therapie. Es zeigt eine Verbesserung nicht nur der Kondition [258, 259], Muskelkraft [260], des Gehens und des Gleichgewichtes [260, 262, 265], auch hat es einen positiven Einfluss auf die kognitive Leistung [258, 263, 264]. Viele Untersuchungen belegen ein geringeres oder späteres Auftreten des PD wenn man sportlich aktiver ist [9-11, 267, 305]. Entsprechend zeigt auch diese Arbeit den positiven Zusammenhang körperlichen Trainings und wichtiger kognitiver Bereiche.

4.1.3.2 Priorisierung

Als weiterer Bereich kognitiver Leistung wurde in dieser Arbeit das Priorisierungsverhalten der Probanden untersucht. Dies erfolgte im Rahmen der Auswertungen der Bewegungsanalysen unter Single- und Dual-Task-Bedingungen und den daraus berechneten Dual-Task-Kosten (dual task costs, DTC). Beim Vergleich der DTC der verschiedenen Sportgruppen untereinander zeigten sich sowohl Einbußen der Primär- als auch der Sekundär-Aufgabe, wobei Sekundäraufgaben unterschiedlichen Charakters (visuell-motorisch: Kreuzchen setzen; kognitiv: Subtrahieren) zum Einsatz kamen.

Das Bewältigen zweier Aufgaben zugleich erfordert die exekutiven Fähigkeiten in besonderem Maße und gibt somit besonders gut Auskunft über kognitive Flexibilität

und Arbeitsgedächtnis während des Gehens. Doch neben der Beurteilung exekutiver Funktionen lassen sich hierunter auch eventuelle Defizite im Gehen, Gleichgewicht oder Leistungsveränderungen der zusätzlichen Aufgabe identifizieren [168, 198], welche im Single-Tasking womöglich noch gut kompensiert werden konnten. Dem Ressourcen-Model nach können Einschränkungen im Dual-Tasking auch als Resultat verminderter kognitiver Ressourcen verstanden werden, deren Kapazitäten bereits früher erreicht sind [168, 173]. Sowohl im Alter als auch im Zuge neurodegenerativer Erkrankungen wie der PD und AD konnten bereits vielfach Gangveränderungen unter Dual-Task-Bedingungen beschrieben werden, welche sich durch eine langsamere Gehgeschwindigkeit, veränderte Schrittzahl- und länge (verkürzt) oder eine verzögerte Ausführung der zweiten Aufgabe äußern [168, 176, 177, 204, 306, 307]. Für diesen Umstand werden auch Veränderungen im Priorisierungsverhalten verantwortlich gemacht. Diese beschreibt die Bereitschaft der Bevorzugung einer Aufgabe unter Vernachlässigung einer anderen Aufgabe, wenn diese simultan ausgeführt werden. Mit zunehmenden Alter scheint diese Priorisierung zu Gunsten der (kognitiven) Zusatzaufgabe und auf Kosten des Gehens und Gleichgewichtes verändert zu sein, was sich in höheren Dual-Task-Kosten widerspiegelt und als „posture second“-Strategie bezeichnet wird [201, 202]. Dies scheint insbesondere bei kognitiven Sekundäraufgaben der Fall zu sein, wie bspw. beim Subtrahieren [168, 197]. Bei Hinzutreten neurodegenerativer Erkrankungen sind diese (DTC) noch größer [168, 200]. Dieser Mechanismus wird mit dafür verantwortlich gemacht, weshalb es besonders im höheren Lebensalter oder im Rahmen neurodegenerativer Prozesse vermehrt zu Gangunsicherheiten und Stürzen kommt [197]. Doch auch bei jungen, gesunden Menschen beeinflusst das simultane Ausführen mehrerer Aufgaben während des Gehens das Gangbild und führt zu einer Verminderung der Gehgeschwindigkeit und schlechteren Leistungen in der zusätzlichen Aufgabe [168, 200, 202, 308]. Hier kommt es jedoch zur Priorisierung der für das Überleben kritischeren Aufgabe der Stabilität („posture first“-Strategie). Betrachtet man die Ergebnisse des Dual-Taskings und der daraus berechneten DTC dieser Arbeit, so zeigen sich, je nach Zusatzaufgabe, unterschiedliche Priorisierungsverhalten der Probanden je nach sportlichem Aktivitätsniveau. Es fällt auf, dass alle Gruppen unter Dual-Task-Bedingungen in der Bearbeitung der Aufgaben insgesamt langsamer wurden. Eine Ausnahme bildet das DT „Rechnen während des Gehens“. Gleichzeitiges Gehen und Rechnen führt in allen

Aktivitätsgruppen zu im Durchschnitt um 18 % schnellere Rechengeschwindigkeiten ohne relevante Leistungsunterschiede im Gruppenvergleich. Dabei kam es jedoch auch in allen Gruppen zu einer um durchschnittlich 5% höheren Rechenfehlerquote, welche in allen Gruppen etwa gleich hoch ausfiel ohne signifikante Unterschiede.

Die zusätzliche Aufgabe des Kreuzens dagegen zeigt im Dual-Tasking, ebenso wie das Gehen, in allen Gruppen eine Verlangsamung um durchschnittlich 8%. Jedoch gehen hier die sportlicheren Gruppen mit tendenziell, wenn auch nicht signifikant, höheren DTC im Kreuzen einher als die unsportlichen Gruppen, die sportlicheren Probanden vermindern ihre Kreuzgeschwindigkeit beim parallelen Gehen also tendenziell mehr als die Inaktiven.

Besonders auffällig sind die Ergebnisse der DTC-Berechnungen der Gehgeschwindigkeiten: Zwar führen die aktiveren Probanden die Aufgaben insgesamt wie auch im Single-Tasking weiterhin schneller aus als die inaktiveren, jedoch zeigt die vormals schnellere Geh-Performance der aktiveren Probanden im Single-Tasking nun eine signifikant höhere Abnahme im Dual-Tasking. Besonders bei gleichzeitigem Subtrahieren fallen diese mit 18 % noch größer aus als beim simultanen Kreuzen (12 %). Aus den Beobachtungen kann geschlossen werden, dass die Probanden ihre Gehgeschwindigkeit im Dual-Tasking durch die zusätzliche kognitive Aufgabe des Rechnens mehr noch als durch das Kreuzen verlangsamen. Die körperlich Aktiveren zeigen dabei eine signifikant höhere Abnahme ihrer Gehgeschwindigkeit als die Inaktiven, welche sich durch signifikant höhere DTC der Gehgeschwindigkeiten der sportlichen Gruppen widerspiegelt. Ausgehend von den signifikant höheren DTC im Gehen bei relativ dazu geringeren DTC der zusätzlichen Subtraktions- bzw. Kreuzaufgabe kann vermutet werden, dass die sportlicheren Probanden die Gehgeschwindigkeit mehr zu Gunsten der zusätzlichen Aufgabe herabsetzen. Dieser Umstand kann als Priorisierung der Zusatzaufgaben in allen Gruppen gedeutet werden [168], wobei die Sportlichen signifikant mehr auf Kosten der Gehgeschwindigkeit priorisieren. Dabei kommt es bei den aktiveren Probanden, trotz größerer Verlangsamung im Gehen, zu keiner signifikanten Leistungssteigerung in den Zusatzaufgaben. Tendenziell kann sogar, im Gegenteil, ein etwas langsames Kreuzen der Aktiven beobachtet werden. Beim Rechnen sowie der Rechenfehlerquote ergeben sich keine Leistungsunterschiede zwischen den Gruppen.

Angesichts früherer Untersuchungen, die höhere DTC des Gehens meist mit zunehmendem Alter oder neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht haben, wurde im Rahmen dieser Arbeit ein gegenteiliges Ergebnis erwartet. Das Priorisierungsverhalten der sportlichen Probanden gleicht jedoch eher der gefährlicheren „posture-second“-Strategie, wie sie z.B. von Bloem (2001) [200] beschrieben wurde. Yogey-Seligmann (2008) [168] postulierte die Annahme, dass vor allem kognitiv-betonte Zusatzaufgaben das Dual-Tasking beeinflussen, weniger dagegen motorische Aufgaben (wie das Kreuzen). Die Ergebnisse dieser Arbeit können dies im Sinne vergleichsweise höherer DTC beim parallelen Rechnen im Vergleich zum parallelen Kreuzen bestätigen, wobei beide Zusatzaufgaben das Dual-Tasking signifikant beeinflussen.

Neben dem beschriebenen Priorisierungsverhalten der Sportlichen besteht jedoch grundlegend der Umstand, dass die aktiveren Probanden ihre Gehgeschwindigkeit während der Ausführung der zusätzlichen Aufgabe insgesamt wesentlich mehr reduzierten als ihre weniger aktiven Studienkollegen, ungeachtet des unveränderten Leistungsunterschiedes zwischen den Gruppen in den Zusatzaufgaben.

Möglicherweise ist dies der Tatsache geschuldet, dass eine langsamere Gehgeschwindigkeit während einer Doppelaufgabe eine bessere Gangstabilität bedingt. Demnach würden die sportlich aktiveren Probanden mehr Wert auf stabiles Gehen legen als die weniger Sportlichen, auch wenn sich dadurch die Leistungen der Zusatzaufgabe nicht steigern ließ. Dieser Überlegung nach wählten sie demnach eher die „posture-first“-Strategie, was jedoch im Widerspruch zur bekannten Definition von Priorisierung steht.

Die höheren DTC der aktiveren Gruppen könnten andererseits aber auch vorgetäuscht sein, da die inaktiven Gruppen bereits im Single-Tasking viel langsamer im Gehen waren und sie dadurch womöglich mehr zusätzliche Reserven für das spätere Dual-Tasking mobilisieren konnten. Bei den aktiveren Gruppen wäre eine Steigerung der Gehgeschwindigkeit aufgrund einer Maximalausschöpfung im Single-Tasking nicht im gleichen Umfang möglich. Es scheint, als könnten die körperlich aktiveren Probanden trotz stärkerer Bevorzugung der kognitiven oder motorischen Zusatzaufgabe nur vergleichsweise ähnlich viele Kapazitäten mobilisieren wie die Inaktiven, was sich in den ähnlichen DTC im Subtrahieren, Rechenfehlerquote und Kreuzen widerspiegelt. Die inaktiveren Probanden scheinen demnach mehr vom leistungsfördernden Effekt des Dual-Taskings zu profitieren.

Ungeachtet der erreichten Leistung priorisieren die aktiveren Probanden die Zusatzaufgaben womöglich auch deswegen mehr, da sie sich im Gehen sicherer fühlen und es daher mehr vernachlässigen können als die inaktiveren Gruppen, motiviert durch den Versuch, dadurch bessere Leistungen in den Zusatzaufgaben zu erzielen. Nach dem Ressourcenmodell kann argumentiert werden, dass es bei Personen, die besonders häufig körperlich aktiv sind, zu einer differentiellen Allokation von Ressourcen im Sinne einer Priorisierung kommt. Womöglich geschieht dies auch im Rahmen einer adaptiven Priorisierung, da Sport gewissermaßen eine durchgehende Dual-Task-Aufgabe darstellt, wobei meist die Aktivität des bspw. Laufens oder Radfahrens mit kognitiven oder anderen sensomotorischen Anforderungen koordiniert werden muss (bspw. beim Ballsport). Untersuchungen von Li und Kollegen haben gezeigt, dass es z.B. im Rahmen des Alterungsprozesses oder dementiellen Erkrankungen wie der AD zu einer adaptiven Priorisierung mit messbaren Effekten auf das Dual-Tasking-Verhalten kommen kann [199]. Sie untersuchten gesunde Erwachsene unterschiedlicher Altersgruppen, welche zuvor ein Training der Aufgaben (Gedächtnisaufgabe und enger Hindernisparkour) erhielten. Sie zeigten, dass ältere Personen bei wiederholten Übungen das Gehen, während jüngere Erwachsene die Gedächtnisaufgabe optimierten. (Bei den älteren Probanden war ein deutlich stärkerer Leistungsabfall in der Gedächtnisaufgabe im Vergleich zur Laufgeschwindigkeit zu vernehmen). Entsprechend ist denkbar, dass sich die sportlichen Gruppen im Rahmen dieser Arbeit ähnlich verhalten wie die jüngeren Erwachsenen in der Li-Studie, indem sie, womöglich aufgrund besserer posturaler Voraussetzungen wie bei jüngeren Erwachsenen, ebenfalls versuchen, die kognitive Aufgabe zu optimieren.

Interessant ist auch die Tatsache, dass die sportlichen Probanden unabhängig von ihrer kognitiven Ausgangsleistung, gemessen an den Ergebnissen des TMT, die zusätzliche Aufgabe gegenüber dem Gehen priorisieren. Dies zeigt sich, wenn man bei den Berechnungen der Ergebnisse der DTC noch die TMT-Ergebnisse als Ko-Variable mit einbezieht. Dadurch ergibt sich bei den DTC „Gehen während Subtrahieren“ ein korrigierter p-Wert von 0,001, bei der DTC „Gehen während Kreuzen“ ein p-Wert $<0,001$. Entgegen der Annahme der unabhängig von der Kognition ablaufenden Priorisierung beschrieben Hobert und Kollegen (2001) [197] in einer Untersuchung im Rahmen der TREND-Studie einen Zusammenhang zwischen Exekutivfunktionen, gemessen an den TMT-Ergebnissen, und der Dual-Task-

Performance der Probanden. Sie fanden heraus, dass ältere Personen mit schlechteren TMT-Ergebnissen die kognitive Aufgabe des Subtrahierens auf Kosten der Gehgeschwindigkeit bevorzugten. Die kognitiven Leistungen scheinen in dieser Untersuchung also durchaus Einfluss zu nehmen auf das Priorisierungsverhalten, im Speziellen zeigen Personen mit geringeren kognitiven Ressourcen die Bevorzugung der ungünstigeren „posture second“-Strategie. Die bereits erwähnte Arbeitsgruppe um Li und Lindenberger befasste sich auch mit der Frage, wie Doppelaufgaben hinsichtlich sich verändernder Ressourcenanlagen im Alter ausgeführt werden [199, 309]. Dabei beschreiben sie ein bei der AD von den kognitiven Ressourcen unabhängiges Priorisierungsverhalten: Rapp wies nach, dass „der Demenzstatus über das Maß kognitiver Ressourcen hinaus Varianz in der Doppelaufgabenperformanz“ beider Aufgaben zeigte [309]. Angesichts dieser Beobachtung kann auch bei den sportlichen Probanden der TREND-Studie vermutet werden, dass ein von den kognitiven Ressourcen unabhängiger Vorgang das Priorisierungsverhalten beeinflusst.

4.2 Zusammenfassende Diskussion

Zusammenfassend ergeben sich aus der vorgestellten Querschnitts-Untersuchung deutliche Hinweise für einen protektiven Einfluss sportlicher Aktivität auf die Entwicklung bzw. den Verlauf neurodegenerativer Erkrankungen. Bisherige Studien zur Frage nach dem protektiven Effekt sportlicher Aktivität auf Neurodegeneration sind derzeit noch sehr uneinheitlich und über einen meist zu kurzen Zeitraum erhoben. Die Follow-Up-Perioden der Studien betragen im Mittel nur etwa 5 Jahre. Neben dem langfristigen positiven Effekt kA [310] beschrieben einige Untersuchungen auch kurzfristige Effekte körperlichen Trainings bspw. auf die Exekutivfunktionen [216, 218, 219]. Unter diesem Aspekt ist es schwer, einen kausalen Zusammenhang zu beschreiben und von einem präventiven Charakter dieser Maßnahme zu sprechen, da die Entwicklung einer MCI bis hin zu einer Demenz einen längeren, über Jahre bis Jahrzehnte dauernden Prozess darstellt. So ist es durchaus möglich, dass eine bereits subklinisch/präklinisch vorhandene Funktionsstörung bei einem bereits begonnenen neurodegenerativen Prozess zu einer verminderten kA geführt hat. Körperliche Inaktivität selbst wäre dann schon ein

prodromaler Marker. Ein präventiver Effekt könnte nur vorgetäuscht sein, da Personen mit guten kognitiven Fähigkeiten auch eher dazu neigen, regelmäßig Sport zu treiben. Die Neigung, sich körperlich zu betätigen nimmt auch bei Parkinson-Patienten bereits in frühen präklinischen Stadien deutlich ab. Dieser Sachverhalt wird zwar in den meisten Studien mitberücksichtigt, jedoch ist der Einfluss aufgrund des noch zu unklaren Ausmaßes der präklinischen Phase nicht sicher einzuschätzen.

Studien beschreiben weiterhin eine Verbesserung bereits bestehender demenzieller Veränderungen durch Sport mittels Mobilisation kognitiver Reserven [231]. Die Autoren vermuten, die Betroffenen seien in der Lage, auf mehr kognitive Ressourcen zurückgreifen und so beginnende pathologische Veränderungen über längere Zeit besser kompensieren bzw. kaschieren zu können [228]. Auf Basis dieser Prozesse wird eine Verzögerung neurodegenerativer Veränderungen durch körperliches Training diskutiert, wobei dies in der Prodromalphase auch gleichbedeutend mit einer Kaschierung bereits begonnener Neurodegeneration sein kann. Dadurch könnte, wie auch bei der Depression und der RBD, die Diagnose einer MCI/Demenz womöglich erschwert bzw. verzögert werden. Um eine fundierte Aussage über die Zusammenhänge treffen zu können sind ausreichend randomisierte kontrollierte Studien mit einem objektivierbaren Maß an körperlicher Aktivität über einen weitaus längeren Zeitraum notwendig. Damit gebe es auch die Möglichkeit, den tatsächlichen Einfluss kA auf die Entwicklung von PD und AD zu untersuchen.

Hinsichtlich diesem großen Kritikpunkt hat eine finnische Forschungsgruppe Untersuchungen an über 1400 weiblichen und männlichen Personen veröffentlicht. Die zur Baseline-Untersuchung zwischen 39 und 65 Jahre alten Probanden wurden über einen Zeitraum von 20 Jahren beobachtet. Getestet wurden Personen, die zu Beginn der Studie mind. zwei mal wöchentlich Sport trieben (laut Selbstbericht war dieser einer Intensität, die zum Schwitzen und Atemlosigkeit führte). Die erhobenen Daten wiesen ein nach 20 Jahren um die Hälfte reduziertes Risiko, an einer Demenz zu erkranken, auf. Auch war interessant, dass vor allem die Träger des APOE ϵ 4-Gens, das mit einem erhöhten Risiko, an einer AD zu erkranken assoziiert ist, von der kA im Sinne einer Risikoreduktion profitiert haben [310].

Aktuell fehlt es auch noch an ausreichend Informationen, ob es ein Minimum an kA mit bestimmter Intensität und Dauer bedarf, um einen demenzpräventiven Effekt zu erzielen oder ob auch die Art der Bewegung entscheidend ist. Das Konstrukt

„körperliche Aktivität“ ist oft in unterschiedlicher Weise definiert. Insgesamt scheint jedoch kA im aeroben Bereich (z.B. Laufen, Radfahren, Schwimmen) den besten Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit und Demenzprävention zu erzielen. Weiterhin ist ausschlaggebend, dass das Training regelmäßig (mehrmals wöchentlich) für eine gewisse Dauer und eine Mindest-Zeitspanne ausgeführt wird. Auch in dieser Arbeit erwies sich insbesondere regelmäßige kA in hoher Dosis (also mindestens 4 Stunden wöchentlich) am effektivsten. Jedoch profitierten die Probanden in geringerem Ausmaß auch bereits bei 1-2 Sportstunden pro Woche. Ein weiteres Problem ist, dass mögliche Effekte kA auch stark vom ursprünglichen Gesundheits-, Fitness- und mentalen Zustand sowie vielen weiteren Faktoren (Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Nikotin-, Alkoholkonsum etc.) der Studienteilnehmer abhängen. Die meisten Studien beziehen diese Einflussfaktoren zwar in ihre Berechnungen ein, jedoch werden sie nicht immer streng genug kontrolliert. Interessanterweise zeigte sich in vielen Untersuchungen ein vom Fitnesszustand zum Baseline-Zeitpunkt unabhängiger Effekt kA [215].

Ein anderer Kritikpunkt an vielen Studien ist, dass sich die Population innerhalb einer Studienkohorte ständig im Wandel befindet, so nimmt bspw. mit körperlicher Inaktivität auch das Mortalitätsrisiko zu, wodurch die Anzahl körperlich Aktiver in einer Studienkohorte mit der Zeit zwangsläufig zunehmen würde. Ebenso könnten sogenannte Drittvariablen wie z.B. der Gesundheitszustand oder der sozioökonomische Status unabhängig voneinander zu vermehrter kA und besserer kognitiven Leistung führen.

Auch ist nicht auszuschließen, dass womöglich die Teilnahme an Sportgruppen zu vermehrten sozialen Kontakten führt, was wiederum als Anregung kognitiver Funktionsbereiche den eigentlichen positiven Einflussfaktor darstellt und kA als positiver Einfluss somit nur vorgetäuscht wird. Anhand von Interventionsstudien könnte jedoch versucht werden, dieses Bias auszuschalten. Auf Grundlage dieser Überlegung teilten eine Forschungsgruppe in den USA um Colcombe (2006) [245] in einer bereits erwähnten Untersuchung 59 ältere Probanden (zwischen 60 und 79 Jahren), die zuvor kaum Sport getrieben haben, zufällig in zwei Gruppen auf. Die eine Gruppe wurde einem Ausdauer-, die andere einem Stretchingtraining zugeführt. Die Gruppen unterschieden sich weder in der Frequenz und Dauer der Trainings (regelmäßig 3x wöchentlich à 45 min) noch in der Anzahl ihrer Sozialkontakte. Die

Ergebnisse nach der 6-monatigen Trainingsphase zeigten eindeutig einen stärkeren Anstieg sowohl der kardiovaskulären Fitness als auch deutlich verbesserte Leistungen im Bereich der Exekutivfunktionen in der Ausdauertrainings-Gruppe im Vergleich zur Stretching-Gruppe.

4.3 Limitationen, Fazit und Ausblick

Abschließend soll kritisch auf die Limitationen im Hinblick auf Durchführung und Design der vorgestellten Studie eingegangen und ein kurzer Ausblick geschaffen werden. Im Rahmen der TREND-Studie wurde versucht, möglichst viele Störfaktoren auszuschalten bzw. optimal in die Auswertungen mit einzubeziehen. Durch strenge Aufnahmekriterien und eine ausführliche Anamneseerhebung mit u.a. detaillierter Exploration der Krankengeschichte und Lebensgewohnheiten war die Bildung einer gut charakterisierten Studienpopulation möglich. Weitere Vorteile der Studie sind die große Anzahl gesunder, älterer Probanden sowie die in regelmäßigen Abständen und über einen relativ langen Zeitraum wiederholt erhobenen Daten einer ausführlichen und detaillierten Testbatterie.

Obwohl die Gesamtkohorte groß ist, sind die einzelnen Gruppen jedoch relativ klein und die meisten Ergebnisse weisen eine relativ große Spannweite auf, was für eine Reihe individueller Faktoren spricht. Im Rahmen der Messung der Feinmotorik, kognitiver Leistung und Priorisierungsverhalten müssen dabei unterschiedliche Störvariablen berücksichtigt werden. Zu erwähnen sind hierbei Einschränkungen seitens der Probanden, beispielsweise bei orthopädischen Erkrankungen (z.B. Arthrose) im Rahmen der Bewegungsanalysen. Auch die Position von Bewegungs- oder kognitiven Testungen an letzter Stelle der als Zirkeltraining angeordneten Untersuchungsabläufe kann aufgrund von körperlicher Erschöpfung oder Konzentrationsabnahme zu einer schlechteren Leistung und dadurch zur Verzerrung der Ergebnisse führen. Durch Berücksichtigung beeinflussender Faktoren (Alter, Geschlecht, Anzahl der Bildungsjahre) in die Berechnungen wurde versucht, solchen Störvariablen entgegenzuwirken.

Andererseits sind auch, trotz gewissenhafter Durchführung, seitens der Untersucher Störfaktoren zu berücksichtigen. Durch interindividuell unterschiedliche

Sprachgeschwindigkeit oder -lautstärke ist es beispielweise möglich, dass die Probanden die Anweisungen der Untersucher unterschiedlich gut oder schlecht wahrnehmen und verarbeiten. Mittels standardisiertem Vorgehen mit einheitlich formulierten Anweisungen und dem immer gleichen zeitlichen Ablauf wurde versucht, dem entgegenzuwirken. Zudem wurde darauf geachtet, für jede Aufgabenstation die Anzahl der durchführenden Untersucher möglichst gering zu halten.

In der vorliegenden Arbeit wurden nur die Daten zum Baseline-Zeitpunkt der TREND-Studie betrachtet, es handelt sich also um eine Querschnittsuntersuchung. Hier müssen weitere unterschiedliche Störfaktoren berücksichtigt werden. So kann bspw. eine vorübergehende depressive Episode zum Erhebungszeitpunkt maßgeblich eine (möglicherweise nur passagere) sportliche Inaktivität bedingen. Eine Längsschnittuntersuchung einer Untergruppe der TREND-Studie nach 6 Jahren (Lerche S, Gutfreund A, 2018 [311]) von 513 Probanden (455 aktive Sportler und 58 Inaktive zu Beginn der Studie) - welche nicht Teil dieser Arbeit ist, auf die jedoch kurz Bezug genommen werden soll - bestätigte die Ergebnisse der Baseline-Untersuchung, was sich bspw. in weiterhin niedrigeren BDI-Werten, geringerer Depressivität, besseren Ergebnissen in den TMT-Testungen sowie höheren DTC bei Gehen und Kreuzchen Setzen widerspiegelt. Ein Zusammenhang zwischen der Sportaktivität und der RBD konnte hier jedoch nicht beschrieben werden.

Andererseits kann aber auch eine vorübergehende sportliche Mehrleistung der Probanden zum Erhebungszeitpunkt die Ergebnisse verschiedener Testungen falsch positiv beeinflussen. So ist aufgrund des beschriebenen (kurzfristigen) positiven Effektes von Sport auf Stimmung, Schlaf und Kognition/Exekutivfunktionen auch eine Kaschierung bereits begonnener neurodegenerativer Prozesse möglich [228] [231]. Eine vorübergehende Steigerung körperlichen Trainings könnte somit die Diagnose einer AD oder PD womöglich verzögern oder im Extremfall eine beginnende neurodegenerative Erkrankung dadurch sogar verkannt werden. Engmaschige Verlaufskontrollen im Hinblick auf mögliche neurodegenerative Prozesse erscheinen daher insbesondere bei veränderten Aktivitätsgewohnheiten sinnvoll und notwendig.

Eine weitere Limitation der TREND-Studie stellt die bisher noch zu geringe Anzahl an sog. „Konvertierern“, also Probanden, die eine AD oder PD entwickeln, dar. Zur Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, dass es im Verlauf zu einer repräsentativen Anzahl an AD- oder PD-Erkrankungsfällen der Probanden kommt, wurden im

Rahmen der Probandenrekrutierung vermehrt Personen mit einem erhöhten Risikoprofil für die Entwicklung einer AD oder PD in die TREND-Studie aufgenommen. Die Anzahl an Konvertierern reicht jedoch aktuell noch nicht aus, um einen direkten Vergleich zwischen dem Aktivitätsniveau der Probanden und der späteren Entwicklung einer AD oder PD hinreichend beurteilen zu können. Durch Auswertung der longitudinalen Daten der folgenden Follow-Up-Perioden zu einem späteren Studienzeitpunkt von TREND kann dieser Frage entsprechend nachgegangen werden und die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse weiter verifiziert werden.

Das gezielte Erfragen körperlicher Aktivität im Rahmen eines Screenings für AD und PD kann demnach von prädiaktivem Nutzen zur Einschätzung des Erkrankungsrisikos bzw. zur Erfassung eines womöglich bereits begonnenen neurodegenerativen Prozesses sein. Gibt der Befragte bspw. an, wenig bis gar nicht körperlich aktiv zu sein, so sollte dies, bei zusätzlichem Auftreten weiterer möglicher prodromalen Marker, noch intensiver den Verdacht in Richtung (des Beginns) einer PD oder AD lenken. Das Nachlassen kA oder anderer schützender Lifestylefaktoren kann somit als Frühindikator hinweisgebend für einen neurodegenerativen Prozess sein. Das Erfragen der körperlichen Aktivität in Form von Fragebögen erschwert jedoch eine objektive Erfassung dieses Faktors und stellt damit eine weitere Limitation dieser Studie dar. Denn ein bewusstes oder unbewusstes Beeinflussen der eigenen Angaben zur körperlichen Aktivität kann nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund des schleichenden Beginns sowie der häufigen Prävalenz von Frühsymptomen für Neurodegeneration werden diese von den Betroffenen häufig verkannt oder als normale Alterserscheinungen gewertet und somit nicht spontan berichtet. Dies erfordert häufig ein aktives Nachfragen. Neben der Erstellung eines zuverlässigen Risikoprofils ist daher das Erkennen und Erfassen solcher Frühzeichen eine weitere entscheidende Notwendigkeit zur Früherkennung [312-315]. Im Rahmen gezielter Screeningverfahren kann bspw. das Vorliegen von REM-Schlaf-Störungen, depressiver Verstimmung oder Störungen der Geruchswahrnehmung ermittelt wird. Das zusätzliche Erfragen von körperlicher Aktivität könnte die Sensitivität eines solchen Screenings möglicherweise erhöhen. Denn die Praxis zeigt, dass die Zeit bis zur definitiven Diagnosestellung derzeit meist noch mehrere Jahre dauert, selbst wenn sich bereits früh erste Symptome bemerkbar machen [213].

Zur genauen Erfassung der körperlichen Aktivität benötigt es objektive und quantitative Messinstrumente. Die Bewegung könnte bspw. mit Hilfe von Sensoren, in oder gekoppelt an Smartphones, oder in Uhren erfasst werden. Es liegt aktuell noch keine standardisierte Erfassung kA vor, das Konstrukt „körperliche Aktivität“ ist bisher nie einheitlich definiert worden. Dies liegt u.a. auch daran, dass noch nicht abschließend geklärt werden konnte, welche Aspekte der kA entscheidende Einflussfaktoren darstellen (z.B. Art, Frequenz oder Dauer der kA). Die Art der Erfassung der kA, wie sie in dieser Studie und anderen bisherigen Studien zu dieser Frage erfolgt ist, ist bisher nicht validiert und sehr uneinheitlich. Die Ermittlung in Form von Fragebögen stellt bislang die häufigste Form dar. Die Einführung einer standardisierten Erfassung kA könnte die Ergebnisse von Studien zu diesem Thema besser zusammenfassen.

Auch das klinische Setting, in welchem die kA im Sinne eines Vorsorgescreenings erfasst wird, sollte für eine erfolgreiche Umsetzung einheitlich sein. Die Aufnahme dieses Parameters in eine allgemeine Untersuchungsbatterie erscheint sinnvoll und kann in Kombination mit weiteren Untersuchungen dazu beitragen, Betroffene bereits in der Frühphase einer neurodegenerativen Erkrankung zu identifizieren. Neben der Praktikabilität sollten dabei auch die Kosten zur Erfassung kA oder der Screeningbatterie im Allgemeinen berücksichtigt werden. Die Kosten bisheriger Screeningmethoden variieren enorm: Einige erfordern lediglich den Einsatz von Fragebögen, während andere aufwändige und kostenintensive Scan-Techniken beinhalten. Neben der Erstellung eines zuverlässigeren Risikoprofils gilt es daher auch, eine geeignete wirtschaftliche, ressourcenschonende und früh einsetzende Testbatterie zu entwickeln, welche in regelmäßigen Abständen wiederholt werden sollte. Möglich wäre bspw. ein erweitertes Screening im Rahmen der zweijährlichen Gesundheitsuntersuchung ab dem 35. Lebensjahr. Das frühe Erkennen der Erkrankungen bietet die beste Möglichkeit, mit entsprechenden Krankheitsverlauf-modulierenden oder sogar neuroprotektiven Therapien früh in den neurodegenerativen Prozess einzugreifen, was den Verlauf der Erkrankung maßgeblich beeinflussen kann. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass dabei bereits wenige Fragen zur kA ausreichen, um einen signifikanten Zusammenhang mit prodromalen Markern und damit dem Auftreten neurodegenerativer Erkrankungen aufzuzeigen. Die Aufnahme des Parameters kA in ein allgemeines Vorsorgescreening oder eine gesonderte Testbatterie für Neurodegeneration kann

somit einen wichtigen Beitrag zur Früherkennung von neurodegenerativen Erkrankungen leisten.

Im Rahmen des Vergleichs dieser Arbeit mit den Ergebnissen weiterer Studien und Metaanalysen zu diesem Thema kann allerdings auch ein möglicher präventiver Effekt kA vermutet werden. Um dieser Frage weiter nachzugehen bedarf es allerdings wie bereits erwähnt weiterer Interventionstudien. Als einfach modifizierbarer Risikofaktor gewinnt körperliche Aktivität entsprechend zunehmend an Bedeutung bei Erkrankungen mit solch hoher Prävalenz.

5 Zusammenfassung

In der vorgestellten Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität mit der Art und Anzahl von prodromalen Markern für die neurodegenerativen Erkrankungen Alzheimer und Parkinson an einer Hochrisiko-Kohorte älterer, gesunder Probanden im Rahmen der TREND-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration) untersucht. Hierzu erfolgte eine Querschnittsuntersuchung der Ergebnisse der Baseline-Untersuchungen an insgesamt 670 Probanden, welche im Frühjahr 2009 bis zum Frühjahr 2010 erhoben worden sind. Das Ausmaß körperlicher Aktivität der Probanden wurde mit den Ergebnissen ausgewählter kognitiver und feinmotorischer Testungen sowie der Beurteilung von Stimmung und Schlafverhalten der Studienteilnehmer verglichen. Anschließend wurden die Ergebnisse auch mit Bezug auf bereits bestehende größere Metaanalysen zu diesem Thema diskutiert.

In Anbetracht steigender Prävalenzzahlen der Alzheimer-Demenz und der Parkinson-Erkrankung und der damit verbundenen weltweiten gesellschaftlichen Herausforderungen kommt den neurodegenerativen Erkrankungen immer mehr Bedeutung zu. Der schleichende Beginn und die bis heute noch unzureichenden diagnostischen Screening-Verfahren erschweren eine frühe Diagnosestellung, welche Voraussetzung für den möglichst wirkungsvollen Einsatz neuroprotektiver Therapien ist. Doch neben der frühen Diagnose wird auch die Ermittlung modifizierbarer Risikofaktoren als mögliche präventive Maßnahmen immer wichtiger. Wie bereits in einer Vielzahl an Studien und Metaanalysen beschrieben stellt körperliche Aktivität, neben weiteren Lifestylefaktoren wie bspw. Ernährung oder Kognitionstraining, einen der einflussreichsten protektiven Faktoren hinsichtlich der Entwicklung einer Alzheimer-Demenz oder Parkinson-Erkrankung dar.

Dies konnte auch in dieser Arbeit durch die direkten und indirekten positiven Effekte körperlicher Aktivität bestätigt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen signifikante Zusammenhänge zwischen der körperlichen Aktivität und dem Auftreten der in TREND erfassten prodromalen Markern für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz oder Parkinson-Erkrankung. Mit regelmäßiger sportlicher Betätigung konnten ein geringeres Auftreten von Depressionen und REM-Schlafstörungen sowie bessere Ergebnisse in kognitiven und Bewegungs-Testungen aufgezeigt werden. Dabei erwies sich insbesondere eine hohe körperliche Aktivität

von mindestens 4 Stunden pro Woche als förderlich. Aber auch bei geringerer regelmäßiger Aktivität wurde dieser Zusammenhang beobachtet. Ein direkter Effekt körperlicher Aktivität auf die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen konnte aufgrund der zu diesem Studienzeitpunkt noch zu geringen Anzahl an Erkrankungsfällen, sog. Konvertierern, nicht untersucht werden. Es zeigte sich jedoch ein deutlicher negativer Zusammenhang zwischen den für die Prodromalphase neurodegenerativer Erkrankungen typischen klinischen Markern und der sportlichen Aktivität der Probanden. Dies lässt die Vermutung zu, dass körperliche Aktivität den Krankheitsverlauf und -progress positiv beeinflusst und den Beginn neurodegenerativer Erkrankungen verzögern oder womöglich sogar verhindern kann. Bewegung als wirkungsvolle Interventionsmaßnahme stellt eine jedem zugängliche einfache, kostengünstige und individuell anpassbare Methode dar, der Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen präventiv entgegenzuwirken. Andererseits kann die Erfassung der körperlichen Aktivität im Rahmen eines Vorsorgescreenings in Kombination mit weiteren Markern möglicherweise zur Früherkennung von neurodegenerativen Erkrankungen beitragen.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologische Einteilung der Parkinson-Syndrome in vier Gruppen nach den S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [34], angelehnt an W.Oertel et al., 2012 [35].....	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Gruppe der TREND-Probanden in Abhängigkeit ihrer Sportfrequenz.....	50
Tabelle 3: Vergleich von RBDSQ-Punktwert und RBD-Diagnose in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF) bzw. zwischen Aktiven (SF 2-5) und Inaktiven (SF 1) (Sport ja/nein).....	51
Tabelle 4: Vergleich von BDI-Punktwert und Depressionsdiagnose (nach BDI-Punktwert) in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF) bzw. zwischen Aktiven (SF 2-5) und Inaktiven (SF 1) (Sport ja/nein).....	53
Tabelle 5: Vergleich der Anzahl gesteckter Stifte im PEG-Test rechts, links und simultan in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF)	56
Tabelle 6: Vergleich der Mittelwerte der Bearbeitungsdauer von TMT-A, -B, -Differenzscore B-A in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF).....	59
Tabelle 7: Vergleich der Geschwindigkeiten der Single-Task-Aufgaben Gehen normal/schnell, Kreuzen und Subtrahieren in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF)	63
Tabelle 8: Vergleich der Geschwindigkeiten der Dual-Task-Aufgaben Gehen während Kreuzen/Subtrahieren und Kreuzen/Subtrahieren während Gehen in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF).....	65
Tabelle 9: Vergleich der Dual-Task-Kosten (DTC) in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF)	68

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Immunhistochemischer Nachweis von beta-Amyloid und Tau-Fibrillenbündel in einem von Alzheimer betroffenen Hirnschnitt. Von Serrano-Pozo et al.: Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease, 2011 [25].....	5
Abbildung 2: Einteilung der Alzheimer-Erkrankung nach neurofibrillären Veränderungen in 6 Verlaufsstadien nach Braak und Braak (1991) [26].....	6
Abbildung 3: Einteilung in die 6 Stadien des neuropathologischen Prozesses sowie in die symptomatische und präsymptomatische Phase der Parkinson-Erkrankung und dessen topographische Ausbreitung nach Heiko Braak und Kelly Del Tredici. aus „Pathologische Veränderungen bei sporadischem Morbus Parkinson“, Forschung Frankfurt 1/2006 [64] , angelehnt an Braak et al., Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson´s disease. Neurobiol. Aging 2003a [62]).	12
Abbildung 4: Ablauf und Probandenzahlen der TREND-Studie der Baseline-, 1. und 2. Follow-up-Untersuchungen.....	37
Abbildung 5: Ablaufschema in Form eines Zirkeltraining der Baseline-Untersuchung von TREND.	39
Abbildung 6: RBDSQ-Punktwert und RBD-Diagnose der TREND-Probanden in Abhängigkeit von der Sportfrequenz	51
Abbildung 7: RBDSQ-Punktwert in Abhängigkeit von der kA (JMP-Graphik mit Box-Whisker-Plot).....	52
Abbildung 8: BDI-Punktwert und Depressionsdiagnose nach BDI-Punktwert der TREND-Probanden in Abhängigkeit der Sportfrequenz	54
Abbildung 9: BDI in Abhängigkeit der kA (JMP-Graphik mit Box-Whisker-Plot)	54
Abbildung 10: PEG rechts, links und simultan vorgenommen in Abhängigkeit von der Sportfrequenz	56
Abbildung 11: PEG re., li. und simultan vorgenommen in Abhängigkeit der kA (JMP-Graphik mit Box-Whisker-Plot)	57
Abbildung 12: TMT-A, -B und -B-A in Abhängigkeit der Sportfrequenz	59
Abbildung 13: TMT-A, -B und -B-A in Abhängigkeit der kA (JMP-Graphik mit Box-Whisker-Plot).....	60
Abbildung 14: Geschwindigkeit der Single-Task-Aufgaben Gehen normal/schnell, Kreuzen, Subtrahieren in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF)	64
Abbildung 15: Geschwindigkeit der Dual-Task-Aufgaben Gehen schnell während Kreuzen/Subtrahieren, Kreuzen während Gehen, Subtrahieren während Gehen in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF)	66
Abbildung 16: DTC Gehen schnell während Kreuzen/Subtrahieren, Kreuzen während Gehen, Subtrahieren während Gehen in Abhängigkeit von der Sportfrequenz (SF)	69

8 Literaturverzeichnis

1. Norton, S., et al., *Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data*. Lancet Neurol, 2014. 13(8): p. 788-94.
2. Beydoun, M.A., et al., *Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis*. BMC Public Health, 2014. 14: p. 643.
3. Abbott, R.D., et al., *Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: recent findings from the Honolulu-Asia Aging Study*. J Neurol, 2003. 250 Suppl 3: p. Iii30-9.
4. de Lau, L.M. and M.M. Breteler, *Epidemiology of Parkinson's disease*. Lancet Neurol, 2006. 5(6): p. 525-35.
5. Wirdefeldt, K., et al., *Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence*. Eur J Epidemiol, 2011. 26 Suppl 1: p. S1-58.
6. Ascherio, A. and M.A. Schwarzschild, *The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention*. Lancet Neurol, 2016. 15(12): p. 1257-1272.
7. Lai, B.C., et al., *Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2002. 8(5): p. 297-309.
8. Barnes, D.E. and K. Yaffe, *The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence*. Lancet Neurol, 2011. 10(9): p. 819-28.
9. Xu, Q., et al., *Physical activities and future risk of Parkinson disease*. Neurology, 2010. 75(4): p. 341-8.
10. Yang, F., et al., *Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort*. Brain, 2015. 138(Pt 2): p. 269-75.
11. Thacker, E.L., et al., *Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease*. Mov Disord, 2008. 23(1): p. 69-74.
12. Alzheimer`s Disease International: The International Federation of Alzheimer`s Disease an Related Disorders Societies, I., *World Alzheimer Report 2018. The state of th art of dementia research: New frontiers*. London. . 2018.
13. Ferri, C.P., et al., *Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study*. Lancet, 2005. 366(9503): p. 2112-7.
14. Kalaria, R.N., et al., *Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors*. Lancet Neurol, 2008. 7(9): p. 812-26.
15. Alzheimer Europe, L. *Prevalence of dementia in Europe*. . 2013 May 2013.
16. Ziegler, U. and G. Doblhammer, *[Prevalence and incidence of dementia in Germany--a study based on data from the public sick funds in 2002]*. Gesundheitswesen, 2009. 71(5): p. 281-90.
17. Alzheimer, A., *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde*. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin, 1907: p. 146-8.
18. Deuschl G, Maier W et al. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Berlin. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - S3-Leitlinie Demenzen*. 2016; Available from: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 19.12.2018)
19. P. Falkai und H.-U. Wittchen, m.v.M.D., W. Gaebel, W. Maier, W. Rief, H. Saß und M. Zaudig. , *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5®*. 2018. 2., korrigierte Auflage 2018, LXIV/1,298 Seiten
20. (DIMDI), D.I.f.M.D.u.I., *ICD-10-GM - Version 2016 - Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - German Modification - 2016*.
21. Hardy, J. and D. Allsop, *Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease*. Trends Pharmacol Sci, 1991. 12(10): p. 383-8.
22. Octave, J.N., *[Alzheimer disease: cellular and molecular aspects]*. Bull Mem Acad R Med Belg, 2005. 160(10-12): p. 445-9; discussion 450-1.

23. Mondragon-Rodriguez, S., et al., *Phosphorylation of tau protein at sites Ser(396-404) is one of the earliest events in Alzheimer's disease and Down syndrome*. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2014. 40(2): p. 121-35.
24. Sivaprakasam, K., *Towards a unifying hypothesis of Alzheimer's disease: cholinergic system linked to plaques, tangles and neuroinflammation*. *Curr Med Chem*, 2006. 13(18): p. 2179-88.
25. Serrano-Pozo, A., et al., *Neuropathological alterations in Alzheimer disease*. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2011. 1(1): p. a006189.
26. Braak, H. and E. Braak, *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. *Acta Neuropathol*, 1991. 82(4): p. 239-59.
27. Cacabelos, R., *Donepezil in Alzheimer's disease: From conventional trials to pharmacogenetics*. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2007. 3(3): p. 303-33.
28. van Marum, R.J., *Update on the use of memantine in Alzheimer's disease*. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2009. 5: p. 237-47.
29. Postuma, R.B., et al., *MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2015. 30(12): p. 1591-601.
30. Tysnes, O.B. and A. Storstein, *Epidemiology of Parkinson's disease*. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017. 124(8): p. 901-905.
31. Van Den Eeden, S.K., et al., *Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity*. *Am J Epidemiol*, 2003. 157(11): p. 1015-22.
32. Dorsey, E.R., et al., *Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030*. *Neurology*, 2007. 68(5): p. 384-6.
33. Parkinson, J., *An essay on the shaking palsy. 1817*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2002. 14(2): p. 223-36; discussion 222.
34. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). *DGN S3 - Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom*. 2016; Available from: www.dgn.org (abgerufen am 19.12.2018)
35. Oertel W, D.G., Poewe W., *Parkinson - Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. 2012, Stuttgart: Thieme Verlag.
36. Sheridan, M.R. and K.A. Flowers, *Movement variability and bradykinesia in Parkinson's disease*. *Brain*, 1990. 113 (Pt 4): p. 1149-61.
37. Hughes, A.J., et al., *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992. 55(3): p. 181-4.
38. Muslimovic, D., et al., *Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease*. *Neurology*, 2005. 65(8): p. 1239-45.
39. Goldman, J.G. and I. Litvan, *Mild cognitive impairment in Parkinson's disease*. *Minerva Med*, 2011. 102(6): p. 441-59.
40. Zesiewicz, T.A., et al., *Autonomic Nervous System Dysfunction in Parkinson's Disease*. *Curr Treat Options Neurol*, 2003. 5(2): p. 149-160.
41. Jost, W.H., *Gastrointestinal motility problems in patients with Parkinson's disease. Effects of antiparkinsonian treatment and guidelines for management*. *Drugs Aging*, 1997. 10(4): p. 249-58.
42. Singer, C., *Urinary dysfunction in Parkinson's disease*. *Clin Neurosci*, 1998. 5(2): p. 78-86.
43. Basson, R., *Sexuality and parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord*, 1996. 2(4): p. 177-85.
44. Iranzo, A., et al., *Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]*. *Lancet Neurol*, 2010. 9(11): p. 1070-7.
45. Poryazova, R.G. and Z.I. Zachariev, *REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease*. *Folia Med (Plovdiv)*, 2005. 47(1): p. 5-10.
46. Ansari, K.A. and A. Johnson, *Olfactory function in patients with Parkinson's disease*. *J Chronic Dis*, 1975. 28(9): p. 493-7.
47. Hawkes, C., *Olfaction in neurodegenerative disorder*. *Adv Otorhinolaryngol*, 2006. 63: p. 133-51.

48. Haehner, A., T. Hummel, and H. Reichmann, *Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease*. *Expert Rev Neurother*, 2009. 9(12): p. 1773-9.
49. Santamaria, J., E. Tolosa, and A. Valles, *Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism*. *Neurology*, 1986. 36(8): p. 1130-3.
50. Gomez-Esteban, J.C., et al., *Application of depression criteria (DSM-IV) in patients with Parkinson's disease*. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009. 111(8): p. 665-9.
51. Hoehn, M.M. and M.D. Yahr, *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. *Neurology*, 1967. 17(5): p. 427-42.
52. Fahn S, E.R.m.o.t.U.c., *The Unified Parkinson's Disease Rating Scale*. Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M. *Recent developments in Parkinson's Disease*. New Jersey: McMillan Health Care, 1987: p. 153-63.
53. Goetz, C.G., et al., *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results*. *Mov Disord*, 2008. 23(15): p. 2129-70.
54. Fearnley, J.M. and A.J. Lees, *Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity*. *Brain*, 1991. 114 (Pt 5): p. 2283-301.
55. Scherman, D., et al., *Striatal dopamine deficiency in Parkinson's disease: role of aging*. *Ann Neurol*, 1989. 26(4): p. 551-7.
56. Stern, M.B., A. Lang, and W. Poewe, *Toward a redefinition of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2012. 27(1): p. 54-60.
57. Del Tredici, K., et al., *Where does parkinson disease pathology begin in the brain? J Neuropathol Exp Neurol*, 2002. 61(5): p. 413-26.
58. Braak, H., et al., *Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology*. *Neurosci Lett*, 2006. 396(1): p. 67-72.
59. Braak, H., et al., *Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen*. *J Neural Transm (Vienna)*, 2003. 110(5): p. 517-36.
60. Gibb, W.R., *Idiopathic Parkinson's disease and the Lewy body disorders*. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1986. 12(3): p. 223-34.
61. Jellinger, K.A., *Neuropathological spectrum of synucleinopathies*. *Mov Disord*, 2003. 18 Suppl 6: p. S2-12.
62. Braak, H., et al., *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. *Neurobiol Aging*, 2003. 24(2): p. 197-211.
63. Braak, H., et al., *Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology*. *Cell Tissue Res*, 2004. 318(1): p. 121-34.
64. Tredici, H.B.u.K.D., *Pathologische Veränderungen bei sporadischem Morbus Parkinson - induziert ein neurotropes Pathogen die Erkrankung? . Forschung Frankfurt*, 2006. 1/2006: p. 26-33.
65. Postuma, R.B., et al., *Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2012. 27(5): p. 617-26.
66. Berg, D., et al., *Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities*. *Lancet Neurol*, 2013. 12(5): p. 514-24.
67. Rizek, P., N. Kumar, and M.S. Jog, *An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease*. *Cmaj*, 2016. 188(16): p. 1157-1165.
68. Berg, D., et al., *Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2013. 28(2): p. 216-9.
69. Reitz, C. and R. Mayeux, *Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers*. *Biochem Pharmacol*, 2014. 88(4): p. 640-51.
70. Medicine, A.A.o.S. *The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3)*. 2014.

71. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP). *S1-Leitlinie Nichtorganische Schlafstörungen (F51)*. 2018; Available from: www.awmf.org/leitlinien (abgerufen am 19.12.2018).
72. Hogl, B. and A. Stefani, *REM sleep behavior disorder (RBD): Update on diagnosis and treatment*. Somnologie (Berl), 2017. 21(Suppl 1): p. 1-8.
73. Ohayon, M.M., M. Caulet, and R.G. Priest, *Violent behavior during sleep*. J Clin Psychiatry, 1997. 58(8): p. 369-76; quiz 377.
74. Liepelt-Scarfone, I., et al., *Evaluation of progression markers in the premotor phase of Parkinson's disease: the progression markers in the premotor phase study*. Neuroepidemiology, 2013. 41(3-4): p. 174-182.
75. Postuma, R.B., et al., *Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder*. Neurology, 2009. 72(15): p. 1296-300.
76. Iranzo, A., et al., *Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients*. PLoS One, 2014. 9(2): p. e89741.
77. Oertel, W.H., et al., *[REM sleep behavior disorder as a prodromal stage of alpha-synucleinopathies: symptoms, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and therapy]*. Nervenarzt, 2014. 85(1): p. 19-25.
78. Schenck, C.H., B.F. Boeve, and M.W. Mahowald, *Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series*. Sleep Med, 2013. 14(8): p. 744-8.
79. Mahowald, M.W. and C.H. Schenck, *REM sleep behaviour disorder: a marker of synucleinopathy*. Lancet Neurol, 2013. 12(5): p. 417-9.
80. Schenck, C.H., S.R. Bundlie, and M.W. Mahowald, *Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder*. Neurology, 1996. 46(2): p. 388-93.
81. Howell, M.J. and C.H. Schenck, *Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Disease*. JAMA Neurol, 2015. 72(6): p. 707-12.
82. Boeve, B.F., et al., *Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy*. Mov Disord, 2001. 16(4): p. 622-30.
83. Marion, M.H., et al., *Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease?* J Neurol, 2008. 255(2): p. 192-6.
84. Boeve, B.F., *REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions*. Ann N Y Acad Sci, 2010. 1184: p. 15-54.
85. Bliwise, D.L., *Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias*. Clin Cornerstone, 2004. 6 Suppl 1A: p. S16-28.
86. Vecchierini, M.F., *[Sleep disturbances in Alzheimer's disease and other dementias]*. Psychol Neuropsychiatr Vieil, 2010. 8(1): p. 15-23.
87. Lyashenko, E., O. Levin, and M. Poluektov, *REM sleep behaviour disorder and cognitive functions in Parkinson's disease*. Parkinsonism & Related Disorders. 22: p. e39-e40.
88. Lyashenko, E., O. Levin, and M. Poluektov, *REM sleep behaviour disorder and cognitive functions in Parkinson's disease*. Parkinsonism & Related Disorders, 2016. 22: p. e39-e40.
89. Ferman, T.J., et al., *REM sleep behavior disorder and dementia: cognitive differences when compared with AD*. Neurology, 1999. 52(5): p. 951-7.
90. Simmen, D., H.R. Briner, and K. Hess, *[Screening of olfaction with smell diskettes]*. Laryngorhinootologie, 1999. 78(3): p. 125-30.
91. Hummel, T., et al., *'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold*. Chem Senses, 1997. 22(1): p. 39-52.
92. Kobal, G., et al., *Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2000. 257(4): p. 205-11.

93. Pinto, J.M., et al., *Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults*. PLoS One, 2014. 9(10): p. e107541.
94. Doty, R.L., D.A. Deems, and S. Stellar, *Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration*. Neurology, 1988. 38(8): p. 1237-44.
95. Wattendorf, E., et al., *Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease*. J Neurosci, 2009. 29(49): p. 15410-3.
96. Haehner, A., et al., *Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease*. Mov Disord, 2007. 22(6): p. 839-42.
97. Ponsen, M.M., et al., *Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2004. 56(2): p. 173-81.
98. Ross, G.W., et al., *Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease*. Annals of Neurology, 2008. 63(2): p. 167-173.
99. Albers, M.W., M.H. Tabert, and D.P. Devanand, *Olfactory dysfunction as a predictor of neurodegenerative disease*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2006. 6(5): p. 379-86.
100. Alves, J., A. Petrosyan, and R. Magalhães, *Olfactory dysfunction in dementia*. World Journal of Clinical Cases : WJCC, 2014. 2(11): p. 661-667.
101. Zou, Y.M., et al., *Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2016. 12: p. 869-75.
102. Meshulam, R.I., et al., *Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases*. Arch Neurol, 1998. 55(1): p. 84-90.
103. Wilson, R.S., et al., *Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease*. Ann N Y Acad Sci, 2009. 1170: p. 730-5.
104. Baquero, M. and N. Martin, *Depressive symptoms in neurodegenerative diseases*. World J Clin Cases, 2015. 3(8): p. 682-93.
105. Schrag, A., *Psychiatric aspects of Parkinson's disease--an update*. J Neurol, 2004. 251(7): p. 795-804.
106. Marsh, L., et al., *Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group*. Mov Disord, 2006. 21(2): p. 148-58.
107. Hans-Ulrich Wittchen, F.J., Michael Klose und Livia Ryl, *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Depressive Erkrankungen*. Robert Koch-Institut, Statistisches Bundesamt Berlin 2010. Heft 51.
108. Mayeux, R., *The "serotonin hypothesis" for depression in Parkinson's disease*. Adv Neurol, 1990. 53: p. 163-6.
109. Leentjens, A.F., et al., *Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study*. Mov Disord, 2003. 18(4): p. 414-8.
110. Ishihara, L. and C. Brayne, *A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease*. Acta Neurol Scand, 2006. 113(4): p. 211-20.
111. Nilsson, F.M., L.V. Kessing, and T.G. Bolwig, *Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2001. 104(5): p. 380-386.
112. Nilsson, F.M., et al., *Affective disorders in neurological diseases: a case register-based study*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2003. 108(1): p. 41-50.
113. Devanand, D.P., et al., *Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community*. Arch Gen Psychiatry, 1996. 53(2): p. 175-82.
114. Bazin, N. and L. Bratu, *[Depression in the elderly: prodroma or risk factor for dementia? A critical review of the literature]*. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil, 2014. 12(3): p. 289-97.
115. Starkstein, S.E., R. Mizrahi, and B.D. Power, *Depression in Alzheimer's disease: phenomenology, clinical correlates and treatment*. Int Rev Psychiatry, 2008. 20(4): p. 382-8.
116. Tsuno, N. and A. Homma, *What is the association between depression and Alzheimer's disease?* Expert Rev Neurother, 2009. 9(11): p. 1667-76.
117. Modrego, P.J., *Depression in Alzheimer's disease. Pathophysiology, diagnosis, and treatment*. J Alzheimers Dis, 2010. 21(4): p. 1077-87.

118. Balestrieri, M., *Expressions of depression in Alzheimer's disease. The current scientific debate.* *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 2011. 9(2): p. 126-139.
119. Jorm, A.F., *Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review.* *Gerontology*, 2000. 46(4): p. 219-27.
120. Wilson, R.S., et al., *Depressive symptoms and cognitive decline in a community population of older persons.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004. 75(1): p. 126-9.
121. Visser, M., et al., *Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT.* *Mov Disord*, 2004. 19(11): p. 1306-12.
122. Allan, L.M., et al., *Autonomic dysfunction in dementia.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. 78(7): p. 671-7.
123. Idiaquez, J. and G.C. Roman, *Autonomic dysfunction in neurodegenerative dementias.* *J Neurol Sci*, 2011. 305(1-2): p. 22-7.
124. Jost, W.H. and V.F. Eckardt, *Constipation in idiopathic Parkinson's disease.* *Scand J Gastroenterol*, 2003. 38(7): p. 681-6.
125. Jost, W.H., *Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease.* *J Neurol Sci*, 2010. 289(1-2): p. 69-73.
126. Pfeiffer, R.F., *Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease.* *Lancet Neurol*, 2003. 2(2): p. 107-16.
127. Yeo, L., et al., *Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review.* *Int Urol Nephrol*, 2012. 44(2): p. 415-24.
128. Bhattacharyya, K.B. and M. Rosa-Grilo, *Sexual Dysfunctions in Parkinson's Disease: An Underrated Problem in a Much Discussed Disorder.* *Int Rev Neurobiol*, 2017. 134: p. 859-876.
129. Goldstein, D.S., *Cardiovascular aspects of Parkinson disease.* *J Neural Transm Suppl*, 2006(70): p. 339-42.
130. Jones, J.D., et al., *Influence of Hypertension on Neurocognitive Domains in Nondemented Parkinson's Disease Patients.* *Parkinson's Disease*, 2014. 2014: p. 507529.
131. Haapaniemi, T.H., et al., *Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. 70(3): p. 305-10.
132. Alonso, A., et al., *Heart rate variability and the risk of Parkinson's disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.* *Annals of neurology*, 2015. 77(5): p. 877-883.
133. Palma, J.A. and H. Kaufmann, *Autonomic disorders predicting Parkinson's disease.* *Parkinsonism Relat Disord*, 2014. 20 Suppl 1: p. S94-8.
134. Gonera, E.G., et al., *Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease.* *Mov Disord*, 1997. 12(6): p. 871-6.
135. Postuma, R.B., et al., *Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies.* *Movement Disorders*, 2013. 28(5): p. 597-604.
136. Gao, X., et al., *Erectile function and risk of Parkinson's disease.* *Am J Epidemiol*, 2007. 166(12): p. 1446-50.
137. Algotsson, A., et al., *Autonomic dysfunction in Alzheimer's disease.* *Acta Neurol Scand*, 1995. 91(1): p. 14-8.
138. Jensen-Dahm, C., et al., *Autonomic Dysfunction in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease.* *J Alzheimers Dis*, 2015. 47(3): p. 681-9.
139. Femminella, G.D., et al., *Autonomic dysfunction in Alzheimer's disease: tools for assessment and review of the literature.* *J Alzheimers Dis*, 2014. 42(2): p. 369-77.
140. Petersen, R.C., et al., *Mild Cognitive Impairment: Ten Years Later.* *Archives of neurology*, 2009. 66(12): p. 1447-1455.
141. Cooper, B., H. Bickel, and M. Schaufele, *[Dementia diseases and minor cognitive impairments in elderly patients in general practice. Results of a cross-sectional study].* *Nervenarzt*, 1992. 63(9): p. 551-60.
142. Hanninen, T., et al., *Prevalence of ageing-associated cognitive decline in an elderly population.* *Age Ageing*, 1996. 25(3): p. 201-5.
143. Kratz, B., et al., *[Mild cognitive deficit in the elderly. Results of a gerontologic study].* *Nervenarzt*, 1998. 69(11): p. 975-82.

144. Busse, A., et al., *Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+)*. Br J Psychiatry, 2003. 182: p. 449-54.
145. Gauthier, S., et al., *Mild cognitive impairment*. Lancet, 2006. 367(9518): p. 1262-70.
146. Meguro, K., et al., *Prevalence and cognitive performances of clinical dementia rating 0.5 and mild cognitive impairment in Japan. The Tajiri project*. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2004. 18(1): p. 3-10.
147. Morris, J.C., et al., *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease*. Neurology, 1989. 39(9): p. 1159-65.
148. Elgh, E., et al., *Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study*. Eur J Neurol, 2009. 16(12): p. 1278-84.
149. Foltynie, T., et al., *The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study*. Brain, 2004. 127(Pt 3): p. 550-60.
150. Aarsland, D., L. Marsh, and A. Schrag, *Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2009. 24(15): p. 2175-86.
151. Poletti, M., et al., *Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012. 83(6): p. 601-6.
152. Litvan, I., et al., *Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines*. Mov Disord, 2012. 27(3): p. 349-56.
153. Ceravolo, R., et al., *The Epidemiology and Clinical Manifestations of Dysexecutive Syndrome in Parkinson's Disease*. Frontiers in Neurology, 2012. 3: p. 159.
154. Roussel, M., et al., *Dysexecutive syndrome in Parkinson's disease: the GREFEX study*. Aging, Neuropsychology, and Cognition, 2017. 24(5): p. 496-507.
155. Koerts, J., et al., *Executive functioning in daily life in Parkinson's disease: initiative, planning and multi-task performance*. PLoS One, 2011. 6(12): p. e29254.
156. Emre, M., et al., *Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease*. Mov Disord, 2007. 22(12): p. 1689-707; quiz 1837.
157. Gilbert, B., et al., *Study of verbal working memory in patients with Parkinson's disease*. Neuropsychology, 2005. 19(1): p. 106-14.
158. Gasca-Salas, C.E., Ainara; | Clavero, Pedro | Aguilar-Palacio, Isabel | González-Redondo, Rafael; | Obeso, Jose A.; | Rodríguez-Oroz, Maria C.; , *Longitudinal Assessment of the Pattern of Cognitive Decline in Non-Demented Patients with Advanced Parkinson's Disease* Journal of Parkinson's Disease, 2014. 4 no.4 p. 677-686.
159. Aarsland, D. and M.W. Kurz, *The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease*. Brain Pathol, 2010. 20(3): p. 633-9.
160. Defrancesco, M., et al., *[Conversion from MCI (Mild Cognitive Impairment) to Alzheimer's disease: diagnostic options and predictors]*. Neuropsychiatr, 2010. 24(2): p. 88-98.
161. Gainotti, G., et al., *Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease*. J Alzheimers Dis, 2014. 38(3): p. 481-95.
162. Roberts, R.O., et al., *Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal*. Neurology, 2014. 82(4): p. 317-25.
163. Chertkow, H., *Mild cognitive impairment*. Curr Opin Neurol, 2002. 15(4): p. 401-7.
164. Levey, A., et al., *Mild cognitive impairment: an opportunity to identify patients at high risk for progression to Alzheimer's disease*. Clin Ther, 2006. 28(7): p. 991-1001.
165. Maioli, F., et al., *Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: a preliminary study in a memory and cognitive disorder unit*. Arch Gerontol Geriatr, 2007. 44 Suppl 1: p. 233-41.
166. Fjell, A.M., et al., *The Disconnected Brain and Executive Function Decline in Aging*. Cereb Cortex, 2016.
167. Charlton, R.A., et al., *White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline*. Neurology, 2006. 66(2): p. 217-22.

168. Yogev-Seligmann, G., J.M. Hausdorff, and N. Giladi, *The role of executive function and attention in gait*. *Mov Disord*, 2008. 23(3): p. 329-42; quiz 472.
169. Swanberg, M.M., et al., *Executive dysfunction in Alzheimer disease*. *Arch Neurol*, 2004. 61(4): p. 556-60.
170. Levy, G., et al., *Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2002. 17(6): p. 1221-6.
171. Soumare, A., et al., *A cross-sectional and longitudinal study of the relationship between walking speed and cognitive function in community-dwelling elderly people*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009. 64(10): p. 1058-65.
172. Maetzler, W. and J.M. Hausdorff, *Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2012. 27(5): p. 627-33.
173. Woollacott, M. and A. Shumway-Cook, *Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research*. *Gait Posture*, 2002. 16(1): p. 1-14.
174. Binder, E.F., M. Storandt, and S.J. Birge, *The relation between psychometric test performance and physical performance in older adults*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1999. 54(8): p. M428-32.
175. Ble, A., et al., *Executive function correlates with walking speed in older persons: the InCHIANTI study*. *J Am Geriatr Soc*, 2005. 53(3): p. 410-5.
176. Camicioli, R., et al., *Talking while walking: the effect of a dual task in aging and Alzheimer's disease*. *Neurology*, 1997. 48(4): p. 955-8.
177. O'Shea, S., M.E. Morris, and R. Iansek, *Dual task interference during gait in people with Parkinson disease: effects of motor versus cognitive secondary tasks*. *Phys Ther*, 2002. 82(9): p. 888-97.
178. Postuma, R.B., J.F. Gagnon, and J. Montplaisir, *Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(9): p. 1008-13.
179. Bennett, D.A., et al., *Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people*. *N Engl J Med*, 1996. 334(2): p. 71-6.
180. Louis, E.D., M.X. Tang, and R. Mayeux, *Factor structure of parkinsonian signs in the community-dwelling elderly*. *Mov Disord*, 2004. 19(3): p. 268-72.
181. Louis, E.D. and D.A. Bennett, *Mild Parkinsonian signs: An overview of an emerging concept*. *Mov Disord*, 2007. 22(12): p. 1681-8.
182. Tetrud, J.W., *Preclinical Parkinson's disease: detection of motor and nonmotor manifestations*. *Neurology*, 1991. 41(5 Suppl 2): p. 69-71; discussion 72.
183. Berg, D., *Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection*. *Journal of Neural Transmission*, 2006: p. 123-132.
184. Gaenslen, A., et al., *The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease*. *Movement Disorders*, 2011. 26(4): p. 653-658.
185. Proud, E.L. and M.E. Morris, *Skilled hand dexterity in Parkinson's disease: effects of adding a concurrent task*. *Arch Phys Med Rehabil*, 2010. 91(5): p. 794-9.
186. Louis, E.D., M.X. Tang, and R. Mayeux, *Parkinsonian signs in older people in a community-based study: risk of incident dementia*. *Arch Neurol*, 2004. 61(8): p. 1273-6.
187. Richards, M., Y. Stern, and R. Mayeux, *Subtle extrapyramidal signs can predict the development of dementia in elderly individuals*. *Neurology*, 1993. 43(11): p. 2184-8.
188. Wilson, R.S., et al., *Parkinsonianlike signs and risk of incident Alzheimer disease in older persons*. *Arch Neurol*, 2003. 60(4): p. 539-44.
189. Louis, E.D., M.X. Tang, and N. Schupf, *Mild Parkinsonian Signs Are Associated with Increased Risk of Dementia in a Prospective, Population-Based Study of Elders*. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2010. 25(2): p. 172-178.
190. Lerche, S., et al., *Mild parkinsonian signs in the elderly--is there an association with PD? Crosssectional findings in 992 individuals*. *PLoS One*, 2014. 9(3): p. e92878.

191. Iranzo, A., et al., *Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study*. *Lancet Neurol*, 2013. 12(5): p. 443-53.
192. Metzger, F.G., et al., *Dual Tasking for the Differentiation between Depression and Mild Cognitive Impairment*. *Front Aging Neurosci*, 2016. 8: p. 235.
193. Salarian, A., et al., *Ambulatory monitoring of physical activities in patients with Parkinson's disease*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2007. 54(12): p. 2296-9.
194. Louis, E.D., et al., *Association between mild parkinsonian signs and mild cognitive impairment in a community*. *Neurology*, 2005. 64(7): p. 1157-61.
195. Rozzini, L., et al., *Neuropsychiatric symptoms in amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment*. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008. 25(1): p. 32-6.
196. Lees, A.J., J. Hardy, and T. Revesz, *Parkinson's disease*. *Lancet*, 2009. 373(9680): p. 2055-66.
197. Hobert, M.A., et al., *Poor trail making test performance is directly associated with altered dual task prioritization in the elderly--baseline results from the TREND study*. *PLoS One*, 2011. 6(11): p. e27831.
198. Al-Yahya, E., et al., *Cognitive motor interference while walking: a systematic review and meta-analysis*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011. 35(3): p. 715-28.
199. Li, K.Z., et al., *Walking while memorizing: age-related differences in compensatory behavior*. *Psychol Sci*, 2001. 12(3): p. 230-7.
200. Bloem, B.R., et al., *The multiple tasks test. Strategies in Parkinson's disease*. *Exp Brain Res*, 2001. 137(3-4): p. 478-86.
201. Beauchet, O., et al., *'Faster counting while walking' as a predictor of falls in older adults*. *Age Ageing*, 2007. 36(4): p. 418-23.
202. Lindenberger, U., M. Marsiske, and P.B. Baltes, *Memorizing while walking: increase in dual-task costs from young adulthood to old age*. *Psychol Aging*, 2000. 15(3): p. 417-36.
203. Muir-Hunter, S.W. and J.E. Wittwer, *Dual-task testing to predict falls in community-dwelling older adults: a systematic review*. *Physiotherapy*, 2016. 102(1): p. 29-40.
204. Beauchet, O., et al., *Recurrent falls and dual task-related decrease in walking speed: is there a relationship?* *J Am Geriatr Soc*, 2008. 56(7): p. 1265-9.
205. Lonie, J.A., et al., *Dual task performance in early Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment and depression*. *Psychol Med*, 2009. 39(1): p. 23-31.
206. Baddeley, A., et al., *Dementia and working memory*. *Q J Exp Psychol A*, 1986. 38(4): p. 603-18.
207. Norman, D.A. and D.G. Bobrow, *Data-limited and resource-limited processes*. *Cog.Psychol.*, 1975. 7: p. 44-64.
208. Wickens, C.D., *Multiple Resources and performance prediction*. *Theoretical Issues in Ergonomics Science* 2002. 3(2): p. 159-177.
209. Wickens, C.D., *Multiple resources and mental workload*. *Hum Factors*, 2008. 50(3): p. 449-55.
210. Hawkes, C.H., *The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it?* *Mov Disord*, 2008. 23(13): p. 1799-807.
211. Weerkamp, N.J., A. Nijhof, and G. Tissingh, *[Non-motor symptoms of Parkinson's disease]*. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2012. 156(8): p. A3926.
212. Kumru, H., et al., *Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder*. *Sleep Med*, 2007. 8(7-8): p. 779-83.
213. Golob, J.V., et al., *Erhebung der Latenz von subjektiv wahrgenommenen motorischen und nicht-motorischen Symptomen von PatientenInnen mit idiopathischem Parkinson-Syndrom bis zum Erstbesuch einer Ambulanz für Bewegungsstörungen*. *Akt Neurol*, 2009. 36(S 02): p. P786.
214. Yaffe, K., et al., *A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk*. *Arch Intern Med*, 2001. 161(14): p. 1703-8.
215. van Gelder, B.M., et al., *Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: the FINE Study*. *Neurology*, 2004. 63(12): p. 2316-21.

216. Barnes, D.E., et al., *A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults*. J Am Geriatr Soc, 2003. 51(4): p. 459-65.
217. Weuve, J., et al., *Physical activity, including walking, and cognitive function in older women*. Jama, 2004. 292(12): p. 1454-61.
218. Churchill, J.D., et al., *Exercise, experience and the aging brain*. Neurobiol Aging, 2002. 23(5): p. 941-55.
219. Kramer, A.F. and S.L. Willis, *Enhancing the Cognitive Vitality of Older Adults*. Current Directions in Psychological Science, October 2002. vol. 11 no.5 173-177.
220. Taaffe, D.R., et al., *Physical activity, physical function, and incident dementia in elderly men: the Honolulu-Asia Aging Study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2008. 63(5): p. 529-35.
221. Abbott, R.D., et al., *Walking and dementia in physically capable elderly men*. Jama, 2004. 292(12): p. 1447-53.
222. Yoshitake, T., et al., *Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study*. Neurology, 1995. 45(6): p. 1161-8.
223. Laurin, D., et al., *Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons*. Arch Neurol, 2001. 58(3): p. 498-504.
224. Larson, E.B., et al., *Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older*. Ann Intern Med, 2006. 144(2): p. 73-81.
225. Wang, H.X., et al., *Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project*. Am J Epidemiol, 2002. 155(12): p. 1081-7.
226. Verghese, J., et al., *Leisure activities and the risk of dementia in the elderly*. N Engl J Med, 2003. 348(25): p. 2508-16.
227. Fabrigoule, C., et al., *Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study*. J Am Geriatr Soc, 1995. 43(5): p. 485-90.
228. Scarmeas, N., et al., *Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease*. Neurology, 2001. 57(12): p. 2236-42.
229. Ball, K., et al., *Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial*. Jama, 2002. 288(18): p. 2271-81.
230. Colcombe, S. and A.F. Kramer, *Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study*. Psychol Sci, 2003. 14(2): p. 125-30.
231. Lautenschlager, N.T., et al., *Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial*. Jama, 2008. 300(9): p. 1027-37.
232. Reimers, C.D., G. Knapp, and R. Tettenborn, *Impact of Physical Activity on Cognition. Can Physical Activity Prevent Dementia?* Georg Thieme Verlag KG, 2012(39): p. 276-291.
233. Sofi, F., et al., *Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies*. J Intern Med, 2011. 269(1): p. 107-17.
234. Carvalho, A., et al., *Physical activity and cognitive function in individuals over 60 years of age: a systematic review*. Clinical Interventions in Aging, 2014. 9: p. 661-682.
235. Hamer, M. and Y. Chida, *Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence*. Psychol Med, 2009. 39(1): p. 3-11.
236. Guthold, R., et al., *Worldwide variability in physical inactivity a 51-country survey*. Am J Prev Med, 2008. 34(6): p. 486-94.
237. Endres, M., et al., *Mechanisms of stroke protection by physical activity*. Annals of Neurology, 2003. 54(5): p. 582-590.
238. van Praag, H., G. Kempermann, and F.H. Gage, *Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus*. Nat Neurosci, 1999. 2(3): p. 266-70.
239. Kempermann, G., et al., *[New nerve cells for the adult brain. Adult neurogenesis and stem cell concepts in neurologic research]*. Nervenarzt, 1998. 69(10): p. 851-7.
240. Pereira, A.C., et al., *An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. 104(13): p. 5638-43.

241. Cotman, C.W. and N.C. Berchtold, *Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity*. Trends Neurosci, 2002. 25(6): p. 295-301.
242. Lista, I. and G. Sorrentino, *Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline*. Cell Mol Neurobiol, 2010. 30(4): p. 493-503.
243. Radak, Z., et al., *Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease*. J Alzheimers Dis, 2010. 20(3): p. 777-83.
244. Adlard, P.A., V.M. Perreau, and C.W. Cotman, *The exercise-induced expression of BDNF within the hippocampus varies across life-span*. Neurobiol Aging, 2005. 26(4): p. 511-20.
245. Colcombe, S.J., et al., *Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006. 61(11): p. 1166-70.
246. Erickson, K.I., et al., *Exercise training increases size of hippocampus and improves memory*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. 108(7): p. 3017-22.
247. Maass, A., et al., *Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults*. Mol Psychiatry, 2015. 20(5): p. 585-93.
248. Voss, M.W., et al., *The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention*. Hum Brain Mapp, 2013. 34(11): p. 2972-85.
249. Oberlin, L.E., et al., *White matter microstructure mediates the relationship between cardiorespiratory fitness and spatial working memory in older adults*. Neuroimage, 2016. 131: p. 91-101.
250. Luchsinger, J.A., *Type 2 diabetes, related conditions, in relation and dementia: an opportunity for prevention?* J Alzheimers Dis, 2010. 20(3): p. 723-36.
251. Biessels, G.J., et al., *Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review*. Lancet Neurol, 2006. 5(1): p. 64-74.
252. Launer, L.J., et al., *Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study*. Neurobiol Aging, 2000. 21(1): p. 49-55.
253. Whitmer, R.A., et al., *Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life*. Neurology, 2005. 64(2): p. 277-81.
254. Reitz, C., *Dyslipidemia and the risk of Alzheimer's disease*. Curr Atheroscler Rep, 2013. 15(3): p. 307.
255. Kivipelto, M., et al., *Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study*. Bmj, 2001. 322(7300): p. 1447-51.
256. Reitz, C., et al., *A summary risk score for the prediction of Alzheimer disease in elderly persons*. Arch Neurol, 2010. 67(7): p. 835-41.
257. Stampfer, M.J., *Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links*. J Intern Med, 2006. 260(3): p. 211-23.
258. Bergen, J.L., et al., *Aerobic exercise intervention improves aerobic capacity and movement initiation in Parkinson's disease patients*. NeuroRehabilitation, 2002. 17(2): p. 161-8.
259. Burini, D., et al., *A randomised controlled cross-over trial of aerobic training versus Qigong in advanced Parkinson's disease*. Eur J Neurol, 2006. 42(3): p. 231-8.
260. Hirsch, M.A., et al., *The effects of balance training and high-intensity resistance training on persons with idiopathic Parkinson's disease*. Arch Phys Med Rehabil, 2003. 84(8): p. 1109-17.
261. Schilling, B.K., et al., *Effects of moderate-volume, high-load lower-body resistance training on strength and function in persons with Parkinson's disease: a pilot study*. Parkinsons Dis, 2010. 2010: p. 824734.
262. Reuter, I., et al., *Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and nordic walking on Parkinson's disease*. J Aging Res, 2011. 2011: p. 232473.
263. Schmitz-Hubsch, T., et al., *Qigong exercise for the symptoms of Parkinson's disease: a randomized, controlled pilot study*. Mov Disord, 2006. 21(4): p. 543-8.
264. Cruise, K.E., et al., *Exercise and Parkinson's: benefits for cognition and quality of life*. Acta Neurol Scand, 2011. 123(1): p. 13-9.
265. Ellis, T., et al., *Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial*. Arch Phys Med Rehabil, 2005. 86(4): p. 626-32.

266. Logroscino, G., et al., *Body mass index and risk of Parkinson's disease: a prospective cohort study*. Am J Epidemiol, 2007. 166(10): p. 1186-90.
267. Chen, H., et al., *Physical activity and the risk of Parkinson disease*. Neurology, 2005. 64(4): p. 664-9.
268. Kyrozis, A., et al., *Dietary and lifestyle variables in relation to incidence of Parkinson's disease in Greece*. Eur J Epidemiol, 2013. 28(1): p. 67-77.
269. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring depression*. Arch Gen Psychiatry, 1961. 4: p. 561-71.
270. Beck, A.T.S., R.A., *Manual for the Revised Beck Depression Inventory (BDI)*. The Psychological Corporation Inc., San Antonio, TX, 1987.
271. Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F., *Beck-Depressions-Inventar (BDI): Bearbeitung der deutschen Ausgabe*. Testhandbuch. 1994.
272. Oliver, J.M. and M.E. Simmons, *Depression as measured by the DSM-III and the Beck Depression Inventory in an unselected adult population*. J Consult Clin Psychol, 1984. 52(5): p. 892-8.
273. Lukesch, H., *Testkriterien des Depressionsinventars von A. T. Beck*. Psychologie und Praxis, 1974(18): p. 60-78.
274. Richter, P., *Zur Konstruktvalidität des Beck-Depressionsinventars bei der Erfassung depressiver Verläufe*. Roderer, Regensburg, 1991.
275. Beck, A.T., Steer, R.A. & Garbin, M.G., *Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation*. Clinical Psychology Review, 1988(8): p. 77-100.
276. Hautzinger, M., *Verhaltenstherapie bei Depressionen im Alter*. Verhaltenstherapeut, 1992(2): p. 217-221.
277. Gallagher, D., G. Nies, and L.W. Thompson, *Reliability of the Beck Depression Inventory with older adults*. J Consult Clin Psychol, 1982. 50(1): p. 152-3.
278. Stiasny-Kolster, K., et al., *The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument*. Mov Disord, 2007. 22(16): p. 2386-93.
279. AITB, A.I.T.B., *Manual of directions and scoring*. War Department, Adjutant General's Office, Washington, DC, 1944.
280. Reitan, R.M., *The relation of the trail making test to organic brain damage*. J Consult Psychol, 1955. 19(5): p. 393-4.
281. Rabin, L.A., W.B. Barr, and L.A. Burton, *Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members*. Arch Clin Neuropsychol, 2005. 20(1): p. 33-65.
282. Crowe, S.F., *The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test*. J Clin Psychol, 1998. 54(5): p. 585-91.
283. Corrigan, J.D. and N.S. Hinkeldey, *Relationships between parts A and B of the Trail Making Test*. J Clin Psychol, 1987. 43(4): p. 402-9.
284. Arbuthnott, K. and J. Frank, *Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm*. J Clin Exp Neuropsychol, 2000. 22(4): p. 518-28.
285. Tiffin, J. and E.J. Asher, *The Purdue pegboard; norms and studies of reliability and validity*. J Appl Psychol, 1948. 32(3): p. 234-47.
286. Raad, J., *Purdue Pegboard Test* Rehabilitation Measures Database, 2014.
287. Tan, E.K., et al., *Piribedil and bromocriptine in Parkinson's disease: a single-blind crossover study*. Acta Neurol Scand, 2003. 107(3): p. 202-6.
288. Vingerhoets, F.J., et al., *Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion?* Ann Neurol, 1997. 41(1): p. 58-64.
289. Lindemann, U., et al., *Clinical and dual-tasking aspects in frequent and infrequent fallers with progressive supranuclear palsy*. Mov Disord, 2010. 25(8): p. 1040-6.
290. Edinger, J.D., et al., *Aerobic fitness, acute exercise and sleep in older men*. Sleep, 1993. 16(4): p. 351-9.

291. Youngstedt, S.D., P.J. O'Connor, and R.K. Dishman, *The effects of acute exercise on sleep: a quantitative synthesis*. Sleep, 1997. 20(3): p. 203-14.
292. Kredlow, M.A., et al., *The effects of physical activity on sleep: a meta-analytic review*. J Behav Med, 2015. 38(3): p. 427-49.
293. Kline, C.E., et al., *The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial*. Sleep, 2011. 34(12): p. 1631-40.
294. Fox, K.R., *The influence of physical activity on mental well-being*. Public Health Nutr, 1999. 2(3a): p. 411-8.
295. Netz, Y., et al., *Physical activity and psychological well-being in advanced age: a meta-analysis of intervention studies*. Psychol Aging, 2005. 20(2): p. 272-84.
296. Farmer, M.E., et al., *Physical activity and depressive symptoms: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study*. Am J Epidemiol, 1988. 128(6): p. 1340-51.
297. Goodwin, R.D., *Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States*. Prev Med, 2003. 36(6): p. 698-703.
298. North, T.C., P. McCullagh, and Z.V. Tran, *Effect of exercise on depression*. Exerc Sport Sci Rev, 1990. 18: p. 379-415.
299. Blumenthal, J.A., et al., *Effects of exercise training on older patients with major depression*. Arch Intern Med, 1999. 159(19): p. 2349-56.
300. Dimeo, F., et al., *Benefits from aerobic exercise in patients with major depression: a pilot study*. Br J Sports Med, 2001. 35(2): p. 114-7.
301. Pradhan, S.D., et al., *Assessment of fine motor control in individuals with Parkinson's disease using force tracking with a secondary cognitive task*. J Neurol Phys Ther, 2010. 34(1): p.32-40.
302. Rozzini, L., et al., *Mild parkinsonian signs and psycho-behavioral symptoms in subjects with mild cognitive impairment*. Int Psychogeriatr, 2008. 20(1): p. 86-95.
303. Isaacs, K.R., et al., *Exercise and the brain: angiogenesis in the adult rat cerebellum after vigorous physical activity and motor skill learning*. J Cereb Blood Flow Metab, 1992. 12(1): p. 110-9.
304. van Praag, H., et al., *Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. 96(23): p. 13427-31.
305. Sasco, A.J., et al., *The role of physical exercise in the occurrence of Parkinson's disease*. Arch Neurol, 1992. 49(4): p. 360-5.
306. Stegemoller, E.L., et al., *Associations between cognitive and gait performance during single- and dual-task walking in people with Parkinson disease*. Phys Ther, 2014. 94(6): p. 757-66.
307. Baltadjieva, R., et al., *Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease*. Eur J Neurosci, 2006. 24(6): p. 1815-20.
308. Oh-Park, M., et al., *Motor dual-task effect on gait and task of upper limbs in older adults under specific task prioritization: pilot study*. Aging Clin Exp Res, 2013. 25(1): p. 99-106.
309. Rapp, M.A., *Dual-Task Performance in memory and balance: The role of aging and Alzheimer's disease*. 2002, Freie Universität Berlin: Berlin.
310. Rovio, S., et al., *Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease*. Lancet Neurol, 2005. 4(11): p. 705-11.
311. Lerche, S., et al., *Effect of physical activity on cognitive flexibility, depression and RBD in healthy elderly*. Clin Neurol Neurosurg, 2018. 165: p. 88-93.
312. Brooks, D.J., *Parkinson's disease: diagnosis*. Parkinsonism Relat Disord, 2012. 18 Suppl 1: p. S31-3.
313. Berg, D. and O. Bandmann, *Biomarkers for PD: How can we approach complexity?* Neurology, 2013. 80(7): p. 608-9.
314. Berg, D., et al., *Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease*. Mov Disord, 2014. 29(4): p. 454-62.
315. Postuma, R.B. and D. Berg, *Advances in markers of prodromal Parkinson disease*. Nat Rev Neurol, 2016. 12(11): p. 622-634.

9 Erklärung zum Eigenanteil

Der Eigenanteil der Promovendin Alexandra Gutfreund im Rahmen der TREND-Studie bestand in der selbstständigen Tätigkeit an zwei von neun Stationen im Rahmen der 2. Follow-Up-Untersuchungen gemeinsam mit 3 weiteren Doktoranden. Die Untersuchungen fanden in drei jeweils ca. 6-wöchigen Abschnitten im Frühjahr und Herbst 2013 sowie im Frühjahr 2014 an insgesamt 1017 Probanden in Räumen der Psychiatrischen Klinik in Tübingen statt. Darüber hinaus war die Promovendin an der Einbestellung und Koordination der Probanden mitbeteiligt.

Die betreuten Stationen beinhalteten die Anamneseerhebung mit Fragebogenauswertung (Station 3) sowie die Bewegungsanalysen (Station 7). Die Station 3 umfasste eine ausführliche Krankengeschichte mit Sozial-, Familien-, Medikamenten- und Genussmittelanamnese, das Erfragen körperlicher Aktivität sowie aktueller Beschwerden und Fragebogenauswertung (u.a. RBDSQ, BDI, GDS, MDI) mit Fokus auf das Vorliegen bekannter Prodromalmarker für AD und PD (z.B. motorische Auffälligkeiten, vegetative Symptome, Depression, REM-Schlafstörungen). Die Station 7 beinhaltete die Bewegungsanalysen mit Messung der axialen Motorik, Hand-Kraft-Messung und den Single- und Dual-Task-Aufgaben.

Die praktische Einarbeitung der Untersucher in die Untersuchungsabläufe der Bewegungsstation erfolgte durch Sandra E. Hasmann. Die Untersuchungen erfolgten zu je gleichen Anteilen von den Doktoranden Carolin D. Bellut, Franziska Ott, Sebastian Kormeier und Alexandra Gutfreund.

Konzipiert und geleitet wurde die TREND-Studie durch Prof. Dr. Daniela Berg, Prof. Dr. Gerhard Eschweiler, Prof. Dr. Andreas Fallgatter und Prof. Dr. Walter Maetzler.

Die statistische Auswertung und Interpretation der Daten für diese Arbeit aus den Ergebnissen der Baseline-Untersuchungen erfolgte durch Alexandra Gutfreund. Frau Gutfreund hat die vorliegende Dissertationsschrift eigenständig verfasst. Stefanie Lerche und Prof. Dr. Daniela Berg haben die Arbeit betreut und korrigiert. Die statistische Auswertung und Interpretation der für diese Arbeit genutzten Daten aus den Baseline-Untersuchungen erfolgten durch die Promovendin nach vorheriger Einarbeitung in das Statistik-Programm durch Stefanie Lerche.

Darmstadt, der 28.01.2019

10 Veröffentlichung

Aus den Daten der vorliegenden Dissertation sowie weiterer Daten aus den 1. und 2.Follow-Up-Untersuchungen ging die unten stehende Publikation hervor, welche im Februar 2018 im „Clinical Neurology and Neurosurgery“ veröffentlicht wurde.

Lerche S, Gutfreund A, Brockmann K, Hobert MA, Wurster I, Sünkel U, Eschweiler GW, Metzger FG, Maetzler W, Berg D: Effect of physical activity on cognitive flexibility, depression and RBD in healthy elderly

11 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich auf dem Entstehungsweg meiner Dissertation unterstützt haben.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Daniela Berg, die mir die Promotion ermöglicht hat und mir mit ihrer herzlichen und begeisternden Art jederzeit für Fragen, Anregungen und Hilfe zur Verfügung stand. Besonderer Dank gebührt meiner Betreuerin Stefanie Lerche, die mich über mehrere Jahre hervorragend und geduldig betreut hat und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Auch möchte ich mich beim gesamten TREND-Team bedanken, ohne die der reibungslose Ablauf der Studie nicht möglich gewesen wäre. Dank gebührt Ulrike Sünkel, die sich um die Koordination und Datenverarbeitung kümmerte und einem jederzeit beratend zur Seite stand. Danke auch an Sandra Hasmann für die gute Einarbeitung und meinen Mituntersuchern für die unkomplizierte und kollegiale Zusammenarbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen lieben Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und mich auch während der Fertigstellung meiner Dissertation immerwährend unterstützt und begeistert haben. Auch möchte ich mich bei meinem Freund bedanken, der mich auf meinem Weg stets motiviert und Rückhalt gegeben hat.

Zuletzt möchte ich mich auch bei den vielen Probanden bedanken, die trotz teils anstrengender und zeitaufwendiger Untersuchungen regelmäßig an der Studie teilgenommen haben.

12 Anhang

12.1 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Bitte lesen Sie jeweils die Aussagen einer Gruppe sorgfältig durch. Kreuzen Sie dann die Aussage an, die am besten beschreibt, wie Sie sich im vergangenen Monat gefühlt haben. Sie können auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie bitte immer alle Aussagen einer Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist und dass die Situation Nicht besser werden kann.

C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1 Ich bin von mir enttäuscht.
- 2 Ich finde mich fürchterlich.
- 3 Ich hasse mich.

H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schief geht.

I

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen größten Teil verloren.
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

- 0 Ich bin so entschlossen wie immer.
- 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- 1 Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen.
- 3 Ich finde mich hässlich.

O

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1 Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 Ich ermüde schneller als früher.
- 2 Fast alles ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:

ja nein

S

- 0 Ich hab in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

T

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken.
- 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

Von Mitarbeitern der TREND-Studie auszufüllen:

Gesamtpunktzahl:

--	--

12.2 REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)

Bitte kreuzen Sie bei den nachfolgenden Fragen an, welche Antwort auf Ihr Schlafverhalten am ehesten zutrifft!

1. Ich habe teilweise sehr lebhaft Träume.

- ja nein

2. Meine Träume haben des Öfteren aggressiven oder aktionsgeladenen Inhalt.

- ja nein

3. Die Traum inhalte stimmen meist mit meinem nächtlichen Verhalten überein.

- ja nein

4. Mir ist bekannt, dass ich meine Arme oder Beine im Schlaf bewege.

- ja nein

5. Es ist dabei vorgekommen, dass ich meinen Partner oder mich selbst (beinahe) verletzt habe.

- ja nein

6. Bei mir treten oder traten während des Träumens folgende Erscheinungen auf:

6.1. - laut Sprechen, Schreien, Schimpfen, Lachen

- ja nein

6.2. - plötzliche Bewegungen der Gliedmaßen, „Kämpfen“

- ja nein

6.3. - Gesten, Bewegungsabläufe, die im Schlaf sinnlos sind wie z.B. winken, salutieren, Mücken verscheuchen, Stürze aus dem Bett

- ja nein

6.4. - um das Bett herum umgefallene Gegenstände wie z.B. Nachttischlampe, Buch, Brille

- ja nein

7. Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen wach werde.

- ja nein

8. Nach dem Erwachen kann ich mich an den Inhalt meiner Träume meist gut erinnern.

- ja nein

9. Mein Schlaf ist häufiger gestört.

- ja nein

10. Bei mir liegt/lag eine Erkrankung des Nervensystems vor (z.B. Schlaganfall, Gehirnerschütterung, Parkinson, RLS, Narkolepsie, Depression, Epilepsie, entzündliche Erkrankung des Gehirns); welche?

- ja nein

Von Mitarbeitern der TREND-Studie auszufüllen:

Gesamtpunktzahl:

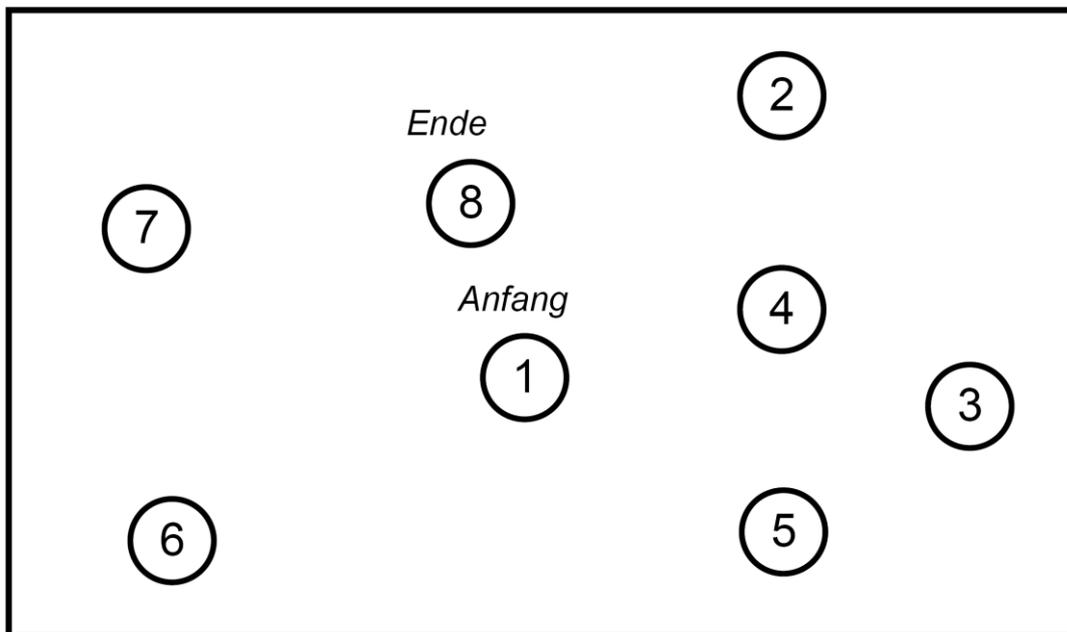
<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

12.3 Trail-Making-Test (TMT aus CERAD-plus)

Die Zahlen (Test A) oder Zahlen und Buchstaben (Test B) sollen in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich verbunden werden. Die benötigte Zeit wird gestoppt.

Trail Making Test A:

Übungsbeispiel

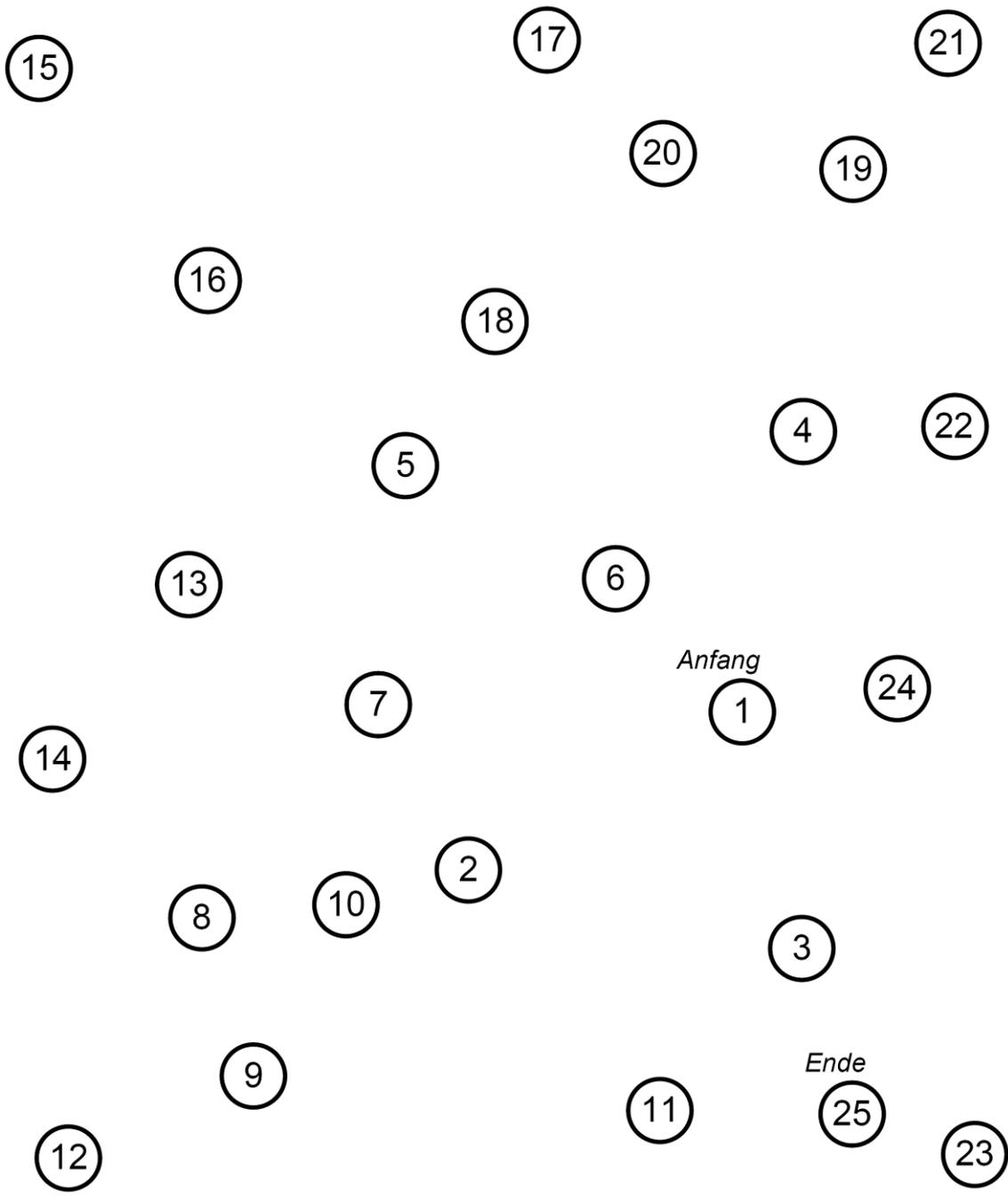


TMT A

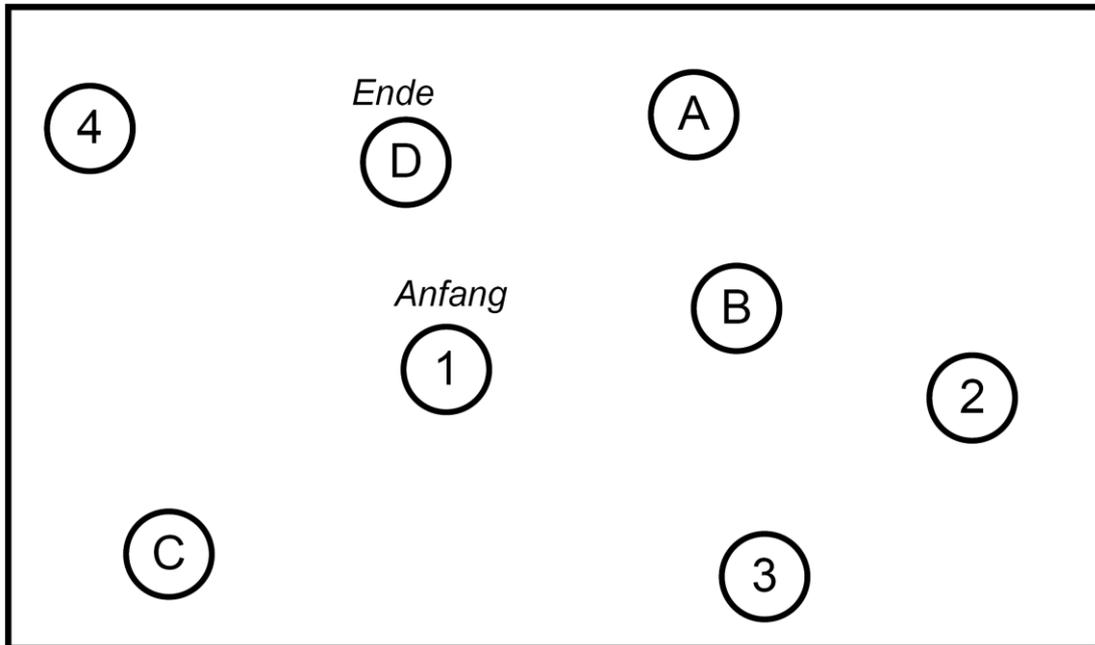
Zeit: _____ sec

oder _____ min _____ sec

Anzahl Fehler: _____



Trail Making Test B:
Übungsbeispiel



TMT B

Zeit: _____ sec

oder _____ min _____ sec

Anzahl Fehler: _____

