

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt  
Neurodegenerative Erkrankungen

**Quantitative Analyse des Fuß-Tappings bei  
Risikopersonen für sowie bei Patienten mit  
idiopathischem Parkinsonsyndrom:  
Assoziation mit axialen Symptomen und  
Lateralität**

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

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

**vorgelegt von**

**Kraft, geb. Guggolz, Leonie**

**2021**

Dekan: Prof. Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Mätzler

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. m. Krumbholz

Tag der Disputation: 20.04.2021

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Definition des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS) .....	1
1.2 Motorische Symptome .....	3
1.2.1 Akinese.....	3
1.2.1.1 Bisherige quantitative Messungen von distaler Akinese .....	4
1.2.1.2 Tapping Allgemein.....	6
1.2.1.3 Fuß-Tapping.....	8
1.2.2 Axiale Symptome .....	9
1.2.3 Tremor.....	10
1.2.4 Rigor.....	11
1.3 Nicht motorische Symptome .....	12
1.4 Prodromalphase.....	13
1.4.1 Nicht motorische Prodromalmarker.....	14
1.4.2 Motorische Prodromalmarker .....	16
1.5 Lateralität .....	19
1.6 Früherkennung als Chance?.....	21
1.7 Fragestellungen .....	22
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>23</b>
2.1 TREND-Studie .....	23
2.1.1 Beschreibung .....	23
2.1.2 Probandenrekrutierung.....	24
2.1.3 Kohortenbildung .....	24
2.1.4 Ausschlusskriterien .....	25
2.1.5 Studienablauf .....	25
2.1.6 Ethikkommission .....	26
2.2 Untersuchung der Motorik innerhalb der TREND-Studie.....	27
2.3 Q-Motor.....	29
2.3.1 Testsystem.....	29

2.3.2	Datenanalyse .....	29
2.3.3	Versuchsaufbau .....	29
2.4	Statistische Auswertung.....	35
<b>3</b>	<b>Ergebnisteil.....</b>	<b>36</b>
3.1	Einteilung der Kohorten .....	36
3.2	Analyse der demographischen und klinischen Daten .....	38
3.2.1	Kohorten mit keinem oder einem Prodromalmarker und IPS- Probanden.....	38
3.2.2	Kohorten mit keinem oder kombinierten Prodromalmarkern und IPS-Probanden.....	40
3.3	Vergleich der feinmotorischen Parameter des Fußes.....	42
3.3.1	Kohorten mit keinem Prodromalmarker, die gesamte Kohorte mit Prodromalmarkern und IPS-Probanden.....	42
3.3.2	Kohorte mit keinem oder einem Prodromalmarker und IPS- Probanden.....	43
3.3.3	Kohorte mit keinem oder kombinierten Prodromalmarkern und IPS- Probanden.....	45
3.4	Lateralität der Parameter .....	47
3.4.1	Lateralität der Kohorte ohne Prodromalmarker, der gesamten Kohorte mit Prodromalmarker und IPS-Probanden .....	47
3.4.2	Kohorte mit keinem oder einem Prodromalmarker und IPS- Probanden.....	48
3.4.3	Kohorte mit keinem oder kombinierten Prodromalmarkern und IPS- Probanden.....	50
3.5	Vergleich Fuß-Tapping mit klinischen Scores und Axialität .....	51
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>53</b>
4.1	Parameter .....	55
4.1.1	IPI mean .....	55
4.1.2	IPI SD .....	56
4.1.3	TF mean .....	58
4.1.4	TF CoV .....	59
4.1.5	Lateralität der Q-Motor Parameter .....	60
4.1.6	Zusammenfassung Q-Motor Parameter.....	61
4.2	Korrelation mit klinischen Scores .....	63

4.2.1	Korrelation mit MDS-UPDRS III .....	63
4.2.2	Korrelation zu Fuß-Tapping-Items des MDS-UPDRS III .....	64
4.3	Axialität.....	66
4.4	Limitationen der Arbeit .....	68
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>69</b>
	Quellenverzeichnis .....	72
	<b>Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>85</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>86</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
a.e.	am ehesten
BDI	Beck Depressions Inventar
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CERAD	The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CoV	Coefficient of Variation (Änderungskoeffizient)
$\Delta$	Delta
d. h.	das heißt
DemTect	Demenz-Detection-Test
DEP	Depression-Kohorte
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Volume IV
Freq	Frequenz
GDS	Geriatrische Depressionsskala
HYP	Hyposmie-Kohorte
Hz	Hertz
H&Y	Hoehn&Yahr
ICD 10	International Classification of Diseases 10. Revision
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
inkl.	Inklusive
IPI	Inter-Peak-Intervall
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
KO	Kontroll-Kohorte
max.	maximal
MBRS	Modified Bradykinesia Rating Scale
ms	Millisekunde
MMSE	Mini-Mental State Examination
MPS	Mild parkinson signs
N	Newton
o.g.	oben genannt
RBD	Rapid Eye Movement Behavior Disorder
RBDSQ	RBD-Screening Questionnaire
REM	Rapid-Eye-Movement
s	Sekunde
SD	Standard deviation = Standardabweichung
Speeded (Tapping)	schnelles Tapping
TF	tap force (Tap-Kraft)
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration
UK	United Kingdom

MDS-UPDRS	Movement Disorder Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale
MDS-UPDRS III	motorischer Teil der Unified Parkinson Disease Rating Scale
z. B.	zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abbildung des Kraftsensors (Bechtel et al. 2010) .....	29
Abbildung 2: Versuchsaufbau Q Motor mit Extensions- und Flexionsphase des Fußes. ....	31
Abbildung 3: Aufzeichnungsparameter des repetitiven Tappings (Bechtel et al. 2010).....	32
Abbildung 4: Repetitives Tapping (Speeded tapping): Verschiedene Beispiele (Bechtel et al. 2010).....	33
Abbildung 5: Einteilung der Kohorten .....	36



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausgeschlossene Probanden.....	37
Tabelle 2: Demographische und klinische Datenanalyse einzelner Prodromalmarker .....	39
Tabelle 3: Demographische und klinische Datenanalyse kombinierter Prodromalmarker .....	41
Tabelle 4: Vergleich der feinmotorischen Parameter des Fußes zwischen Probanden mit keinem oder der gesamten Kohorte mit Prodromalmarkern und IPS-Probanden .....	42
Tabelle 5: Vergleich der feinmotorischen Parameter des Fußes zwischen Probanden mit keinem oder einem Prodromalmarker und IPS-Probanden .....	43
Tabelle 6: Vergleich der feinmotorischen Parameter des Fußes zwischen Probanden mit keinem oder kombinierten Prodromalmarkern und IPS-Probanden .....	45
Tabelle 7: Vergleich der Lateralität der Kohorte ohne Prodromalmarker oder der gesamten Kohorte mit Prodromalmarkern und IPS-Probanden .....	47
Tabelle 8: Vergleich der Lateralität zwischen Probanden mit keinem oder einem Prodromalmarkern und IPS-Probanden .....	48
Tabelle 9: Vergleich der Lateralität zwischen Probanden mit keinem oder kombinierten Prodromalmarkern und IPS-Probanden .....	50
Tabelle 10: Assoziation zwischen Fuß-Tapping Parametern / MDS-UPDRS III / Axial motor subscore .....	51

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS)

1817 erfolgte durch James Parkinson die Erstbeschreibung des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS) in *An essay on the Shaking Palsy*. Hierbei beschrieb er, durch die Beobachtung von sechs Patienten, drei der vier motorischen Kardinalsymptome des idiopathischen Parkinsonsyndroms: Akinese, Tremor sowie die posturale Instabilität (Parkinson 2002). Die Erstbeschreibung des Rigors erfolgte durch den französischen Arzt Charcot (Charcot 1872).

Das IPS ist eine degenerative Erkrankung, vorrangig der Basalganglien, und umfasst neben den motorischen Kardinalsymptomen auch nicht-motorische Symptome (de Lau et al. 2004). Hierzu zählen beispielsweise psychische Störungen wie Depression, aber auch autonome Dysregulation und Schlafstörungen (Stoessl 2009, Muller et al. 2013).

Das IPS gehört, zusammen mit der Alzheimer-Erkrankung, zu den häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen der Welt. In Deutschland sind aktuell ca. 250.000 Menschen betroffen (Von Reichmann et al. 2010), wobei Männer ein höheres Erkrankungsrisiko zeigen als Frauen (Taylor et al. 2007). Nach neueren Kalkulationen dürfte die Prävalenz sogar noch höher liegen (Heinzel et al. 2018).

Je älter man ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit an einem IPS zu erkranken (de Rijk et al. 1997). So sind im Alter von 65- bis 69 Jahren ca. 0,9%, in der Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen etwa 3% betroffen (de Lau et al. 2004). Zusammenfassend zeigt sich eine Prävalenz von 1,8% bei den über 65-Jährigen (de Rijk et al. 2000).

Das IPS weist eine lange prodromale Phase auf (Postuma et al. 2009). Erst nach Degeneration von ca. 50% der dopaminergen Neurone der Substantia nigra, entwickelt sich die typische motorische Symptomatik (Agid 1991, Meissner 2012). Dies und die häufig äußerst variable Ausprägung der Symptome sind Gründe dafür, dass die Diagnosestellung eine Herausforderung darstellt (Hughes et al. 1992). An sich sollte eine frühere Diagnose – bei

entsprechend früherer Detektion von IPS-typischen Defiziten – möglich sein (Adler et al. 2014). Dies ist deshalb von großem Interesse, weil möglicherweise bald neuroprotektive Therapien zur Verfügung stehen werden, die sehr wahrscheinlich am meisten Wirkung zeigen, wenn sie möglichst früh eingesetzt werden (Postuma et al. 2010, Lang et al. 2018).

## 1.2 Motorische Symptome

Das IPS war lange Zeit nach der *United Kingdom Parkinson`s Disease Society Brain Bank* (UKPDSBB) durch eine obligate Akinese und zusätzlich eines der folgenden Symptome gekennzeichnet: Tremor, Rigor, posturale Instabilität (Hughes et al. 1992). Es muss jedoch erwähnt werden, dass aktuellere Diagnosekriterien die posturale Instabilität nicht mehr als Kardinalsymptom aufführen (Postuma et al. 2015). Da die posturale Instabilität aber weiterhin eine interessante Symptomatik darstellt, wird sie im Folgenden mit den Kardinalsymptomen beschrieben.

### 1.2.1 Akinese

Akinese, Bradykinese und Hypokinese sind Begriffe, die häufig synonym verwendet werden, da sie klinisch meist zusammenspielen. Bradykinese bezeichnet die Verlangsamung aller Bewegungsabläufe zusammen mit der progressiven Abnahme von Geschwindigkeit bei repetitiven Bewegungen (Jankovic 2008). Hypokinese beschreibt die verminderte Amplitude/Ausprägung von (auch nicht-repetitiven) Bewegungen. Akinese kann nach Abdo et al. als Oberbegriff dieser drei Symptome verwendet werden und wird im Folgenden eingesetzt (Abdo et al. 2010).

Ursächlich für eine Akinese ist die mangelnde Verstärkung der Basalganglien auf Bewegungsabläufe (Berardelli et al. 2001). Auch wenn die Pathophysiologie noch nicht genau geklärt ist, scheint Akinese am ehesten mit einem dopaminergen Defizit zusammenzuhängen (Vingerhoets et al. 1997).

Akinese beschränkt sich jedoch nicht nur auf die Motorik der Extremitäten, sondern ist auch in den Bereichen Gesichtsmuskulatur, Gang, Stand und Sprache vorhanden (Postuma et al. 2015). Dies ist für die Umwelt ein schnell zu erkennendes Symptom. Der Patient erscheint durch eine verminderte Mimik und eine immer leiser werdende Stimme häufig teilnahmslos, durch seltenes Schlucken kommt es zur Pseudo-Hypersalivation (Bagheri et al. 1999). Weiterhin fallen ein verminderter Armschwung und das pathologische Schriftbild mit kleiner werdenden Buchstaben auf. Aber auch die verlangsamte Initiierung

von Bewegungsabläufen und die abnehmende Amplitude repetitiver Bewegungen zeigt sich im Krankheitsverlauf.

Um eine vorhandene Akinese klinisch zu bestätigen, wird der Patient zu schnellen Handlungsabläufen aufgefordert. Hierzu gehören die schnelle Pro- und Supination der Hand, schnelles Finger-Tapping oder auch Fuß-Tapping (Criswell et al. 2010).

### **1.2.1.1 Bisherige quantitative Messungen von distaler Akinese**

Zur Evaluation einer Akinese der oberen und unteren Extremität bei IPS-Patienten wird meist die *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) genutzt. Der revidierte MDS (*Movement Disorder Society*)-UPDRS (Goetz et al. 2007) wird heute allgemein verwendet und ist ein weit verbreiteter klinischer Score, der für die Diagnose, Verlaufsbeurteilung und die Kontrolle der medikamentösen Therapie des IPS genutzt wird. Der MDS-UPDRS beinhaltet sowohl Fragen an den Patienten als auch eine klinische Untersuchung. Er ist in vier Bereiche unterteilt, wobei im dritten Abschnitt die motorische Funktion untersucht wird. Hierbei wird ein Punktesystem verwendet. Jedes erfasste Item wird von 0 (keinerlei Einschränkungen) bis 4 (massive Einschränkungen) bewertet.

Die Items 23-25 des MDS-UPDRS III sind die Akinese-Parameter.

Aufgrund der geringen Reliabilität v. a. der Akinese-Items des MDS-UPDRS (Henderson et al. 1991, Martinez-Martin et al. 1994) wird häufig zusätzlich die *Modified Bradykinesia Rating Scale* (MBRS) zur Beurteilung herangezogen (Kishore et al. 2007). Hierbei führt der Proband Finger-Tapping, Diadochokinese und Fuß-Tapping hintereinander durch, wobei Geschwindigkeit, Rhythmus und Amplitude jeweils getrennt bewertet werden.

Doch sind sowohl der MDS-UPDRS als auch der MBRS subjektiv und untersucherabhängig. Vor allem bei Beginn des IPS und noch sehr milden motorischen Symptomen zeigen die klinischen Scores Einschränkungen hinsichtlich Genauigkeit und Reliabilität (Goetz et al. 2004).

Um die Verlässlichkeit der Feinmotorik-Untersuchungen zu verbessern und vermehrt zu objektivieren, werden seit einiger Zeit verschiedene Messgeräte zur objektiven Quantifizierung der Feinmotorik und v. a. der Akinese entwickelt (Hasan et al. 2017).

Für die Feststellung einer Akinese der Extremitäten sind Parameter wie Geschwindigkeit, Amplitude und Intervall wichtig (Dai et al. 2015). Manche der entwickelten Messsysteme sind jedoch unhandlich und deshalb im klinischen Alltag häufig nicht sinnvoll einzusetzen.

Verschiedene Arbeitsgruppen entwickelten daher neuere, leichter bedienbare und genauere Systeme, die entweder über einen längeren Zeitraum am Körper (z.B. um das Handgelenk) getragen werden (Van Hilten et al. 1993, Griffiths et al. 2012) oder während der Testung von Items des MDS-UPDRS zur Anwendung kommen (Gao et al. 2018). Bisher lag hierbei das Augenmerk v. a. auf der oberen Extremität sowie auf Handbewegungen und Finger-Tapping.

Nagasaki et al. benutzte beispielsweise zwei Metallteile, die durch Berührung eine elektrische Schleife schlossen (Nagasaki et al. 1988). Auch die Messung mittels Gyrosensoren, die sehr leicht sind und direkt mit einzelnen Fingern verbunden werden können, zeigte eine signifikante Korrelation zwischen den so gewonnenen Akinese-Parametern und der im MDS-UPDRS festgestellten Akinese (Salarian et al. 2007, Kim et al. 2011, Gao et al. 2018).

Printy und Kollegen entwickelten eine Smartphone-Applikation zur Quantifizierung von Akinese der Finger (Printy et al. 2014).

Die Akinese der unteren Extremitäten hat bis dato innerhalb quantitativer Studien nicht viel Aufmerksamkeit erhalten. Dies scheint allerdings schon alleine aufgrund des erhöhten Sturz- und somit Verletzungsrisikos der Patienten und damit auch die Beeinflussung der Lebensqualität der IPS Patienten bei einer Akinese der unteren Extremität von großer Bedeutung (Kim et al. 2012).

Folgende Studien lieferten erste Hinweise, dass die Erfassung von Akinese mit moderner Sensortechnik auch an den Füßen/Beinen wertvolle Daten liefern kann.

Während des Zehen-Tappens wurde mittels eines Gyroskop (das auf dem Fußrücken angebracht wurde) die Bewegung gemessen und so ein signifikanter Unterschied zwischen 39 IPS-Patienten und 14 Kontrollen gezeigt. Gleichzeitig fand sich eine positive Korrelation zum Punktwert des MDS-UPDRS (Kim et al. 2012).

Heldman und Kollegen zeigten mittels eines Trägheitssensors für die untere Extremität bei der Untersuchung von 42 IPS-Patienten einen Korrelationskoeffizienten mit dem MDS-UPDRS von 0,86 (Heldman et al. 2012).

Galna und Kollegen benutzten einen Bewegungssensor und legten mit der Durchführung von Fuß-Tapping und „Gehen im Stand“ ihr Augenmerk, neben wichtigen Parametern für eine Akinese der oberen Extremität, auch auf eine mögliche Akinese der unteren Extremität (Galna et al. 2014).

### **1.2.1.2 Tapping Allgemein**

Um eine möglicherweise vorhandene Akinese, im engeren Sinne eine Bradykinese, zu untersuchen, eignen sich v. a. repetitive Bewegungen wie das „Tapping“.

Das Wort Tapping beschreibt das wiederholte und willkürliche „Klopfen“ oder „Schlagen“ eines Körperteils auf einen anderen Gegenstand oder Teil des Körpers. Hierbei werden verschiedene Arten des Tappings unterschieden. Unter repetitivem Tapping versteht man das Tappen eines Fingers, der Hand oder des Fußes auf immer denselben „Gegenpol“. Im Gegensatz dazu wird beim alternierenden Tapping zwischen zwei verschiedenen Zielen gewechselt. Bei beiden Formen können Geschwindigkeit und Rhythmus variieren. So könnte eine Aufgabenstellung lauten, in einem möglichst angenehmen Rhythmus zu tappen, eine andere, so schnell zu tappen wie es dem Probanden möglich ist und dies mit größtmöglicher Amplitude zu tun.

Alle genannten Aufgabenstellungen haben unterschiedliche Vor- und Nachteile:

Beim repetitiven Tapping wird v. a. die distale Motorik der Extremität beansprucht (beim Fuß-Tapping: Flexion und Extension im Sprunggelenk).

Im Gegensatz dazu hat beim alternierenden Tapping auch die proximale Motorik einen Einfluss auf die Leistung (Gunzler et al. 2009).

Werden die Probanden aufgefordert, in einem für sie angenehmen Rhythmus zu tappen, hat die muskuläre Ermüdung weniger Einfluss auf die Leistung (Arias et al. 2012). Im Gegensatz dazu können interindividuelle Unterschiede innerhalb von Kohorten durch eine schwierige Aufgabenstellung (z. B. so schnell wie möglich zu tappen) möglicherweise einfacher detektiert werden (Maetzler et al. 2012).

Vor allem das Finger-Tapping wurde schon zur Untersuchung der Feinmotorik verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen herangezogen:

Hierbei konnte allgemein gezeigt werden, dass Tapping mit der dominanten Hand schneller ist und sich die Tapping-Geschwindigkeit mit zunehmenden Alter verringert. Außerdem unterscheidet sich die Tapping-Geschwindigkeit zwischen Gesunden und Probanden mit motorischen Dysfunktionen des Zerebellums und der Basalganglien (Shimoyama et al. 1990).

Auch innerhalb von klinischen IPS-Studien wird Finger-Tapping sehr häufig als Marker der motorischen Leistung verwendet, obwohl es nur die Motorik der oberen Extremität repräsentiert (Gancher et al. 1991, Gancher et al. 1992).

So befand eine Studie, dass IPS Patienten bei schnellem vorgegebenem Rhythmus zu langsam, bei langsam vorgegebenem Rhythmus jedoch zu schnell tappen (Freeman et al. 1993).

Yahalom und Kollegen zeigten, dass IPS-Patienten mit einer signifikant geringeren Geschwindigkeit tappen als eine gesunde Kontroll-Kohorte, wenn sie aufgefordert werden, so schnell wie möglich zu tappen. Des Weiteren haben IPS-Patienten nach dieser Studie Probleme, Bewegungen in einem selbst gewählten Rhythmus durchzuführen. Wenn sie aufgefordert wurden, in einem angenehmen Tempo möglichst gleichmäßig zu tappen, schlugen die IPS-Patienten ein langsames Tempo an und zeigten darüber hinaus eine höhere Variabilität. Sie tappten demnach signifikant unregelmäßiger als die Kontroll-Kohorte (Yahalom et al. 2004).



Die Beobachtung einer erhöhten Variabilität und Einschränkung in der Durchführung von rhythmischen Bewegungen wird von anderen Studien bestätigt. Dies scheint einer generellen Einschränkung des Rhythmus zugrunde zu liegen; betroffen ist nicht nur das Tapping allgemein, sondern auch Gang, Stand und weitere Muskelgruppen wie die Gesichtsmuskulatur (Baltadjieva et al. 2006, Puyjarinet et al. 2019).

Sheridan und Kollegen sowie Rand und Kollegen stellten außerdem die Hypothese auf, dass langsame Bewegungsabläufe der IPS-Patienten, also die Akinese, dazu dient, die Variabilität der Bewegungen auf ein Minimum zu reduzieren (Sheridan et al. 1990, Rand et al. 2000).

### **1.2.1.3 Fuß-Tapping**

Es finden sich einige Studien, die das Fuß-Tapping in Bezug auf Funktionsstörungen der unteren Extremität im Allgemeinen oder in verschiedenen geriatrischen Fragestellungen im Speziellen verwenden (Reid et al. 2005, Ball et al. 2006), obwohl es insgesamt seltener durchgeführt wird als das Finger-Tapping.

In Bezug auf ein IPS wird Fuß-Tapping weniger eigenständig betrachtet, sondern oftmals mit weiteren Unterpunkten aus dem MDS-UPDRS zu einem motorischen Score zusammengefasst (Bryant et al. 2016).

Andererseits zeigte sich alternierendes Fuß-Tapping in einer Studie von Gunzler und Kollegen als vielversprechender motorischer Marker bei klinischen IPS-Studien (Gunzler et al. 2009).

In einer weiteren Studie tappten Probanden mit einem IPS während einer Dual-Task-Aufgabe (gleichzeitig Knöpfe einer Jacke schließen und mit dem Fuß tappen) langsamer als die Kontroll-Kohorte (Soliveri et al. 1992).

Fuß-Tapping scheint ein interessanter Marker für die feinmotorische Beeinträchtigung und die Akinese der unteren Extremität von IPS-Patienten zu sein, der bisher noch nicht genügend Aufmerksamkeit erhalten hat.

### **1.2.2 Axiale Symptome**

Axiale Symptome sind Symptome, die entlang der Körpermitte auftreten. Hierzu gehören Störungen des Gleichgewichts, des Gangs und Stands und der posturalen Kontrolle durch Störung der Haltungs- oder Stellreflexe (Fasano et al. 2015), jedoch auch Veränderungen des Schluckens und der Sprachproduktion (Moustapha et al. 2012). Die posturale Instabilität ist nach neueren Forschungen kein Kardinalsymptom des IPS mehr (Postuma et al. 2015). Aufgrund der starken Einschränkung im Alltag des Patienten und der möglichen Verbindung mit Akinese bleibt es jedoch weiterhin eine wichtige und interessante Komponente des IPS.

Posturale Kontrolle wird für den aufrechten Stand und Gang benötigt. Nur durch einen komplexen Ablauf von posturalen Reflexen, der Orientierung im Raum und dem posturalen Equilibrium ist ein sicherer Gang und Stand möglich (Horak 2006). Falls diese komplexen Einstellbewegungen Störungen aufweisen, führt dies zur posturalen Instabilität. Der IPS-Patient muss aufgrund der eingeschränkten posturalen Reflexe seine Haltung im Raum stärker korrigieren als Personen ohne derartige Einschränkungen.

Ein weiteres axiales Symptom ist Freezing of Gait (FOG) (Okuma et al. 2008). Es beschreibt das plötzliche Erstarren des Patienten und die Unmöglichkeit, sich vorwärts bewegen zu können. Dieses Symptom entsteht häufig in einer psychischen Stresssituation des Patienten oder durch extrinsische Faktoren (Engstellen) und kann in einigen Fällen durch externe Trigger beendet werden (Nieuwboer et al. 1997).

Aufgrund der großen Sturzgefahr und dem damit verbundenen Verlust der Selbstständigkeit bildet die posturale Instabilität einen der am stärksten beeinträchtigenden Faktoren des IPS (Adkin et al. 2003). Auch die eingeschränkte Kommunikation durch die Dysarthrie mit heiserer und leiser Stimme schränken Patienten ein (Pinto et al. 2010). Axiale Symptome sprechen häufig schlecht oder nicht auf dopaminerge Medikation an (Lakke 1985, Weiss et al. 2013).

Im klinischen Alltag wird die posturale Instabilität meist durch den sogenannten Retropulsionstest getestet, der Teil des MDS-UPDRS ist. Hierbei zieht der Untersucher die Testperson an den Schultern ruckartig nach hinten. Mehr als zwei Ausfallschritte oder eine fehlende Kompensationsreaktion wird als pathologisch beurteilt. Diese Untersuchung testet allerdings nur einen Teil der posturalen Stabilität (Schoneburg et al. 2013). Damit die Untersuchung klinisch aussagekräftig wird, sollten zusätzlich Gangbild, Stehen auf einem Bein und das Aufstehen und Hinsetzen mitbeurteilt werden (Jacobs et al. 2006).

Bisher war man der Auffassung, dass sich axiale Symptome klinisch häufig erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf zeigen. In einer Untersuchung von Hoehn und Yahr zeigten 37% aller IPS-Patienten mit fünf Jahren Krankheitsdauer Zeichen einer posturalen Instabilität. Das Auftreten der posturalen Instabilität wird aus diesem Grund in der Schweregrad-Einteilung von Hoehn und Yahr in Stadium 3 von 5 eingeteilt (Hoehn et al. 1967). Es wird sogar davon ausgegangen, dass eine posturale Instabilität im frühen Krankheitsverlauf möglicherweise eine andere Erkrankung als das IPS suggeriert (Kollensperger et al. 2008).

Im Gegensatz dazu konnte gezeigt werden, dass Veränderungen in der posturalen Stabilität schon früher im Krankheitsverlauf auftreten (Beuter et al. 2008, Chastan et al. 2008, Maetzler et al. 2012). So kommt es auch schon im präklinischen Verlauf zu subtilen Veränderungen, was die posturale Instabilität zu einem interessanten Marker für die frühe Diagnosestellung werden lässt (Maetzler et al. 2012, Kwon et al. 2017).

### **1.2.3 Tremor**

Tremor beschreibt ein unwillkürliches Zittern von Körperteilen, meist der Extremitäten. Es ist der für die Umwelt am besten sichtbare Faktor und der Grund, warum James Parkinson die Erkrankung als „Schüttellähmung“ bezeichnete. Ursache ist die wechselseitige Anspannung quergestreifter agonistischer und antagonistischer Muskelgruppen.

Oft wird der Tremor beim IPS als „Pillendreher-Tremor“ bezeichnet, da er durch wechselnde Pro- und Supination der Hände auffällt. Zwar ist der Tremor der Hände am häufigsten, er kann jedoch auch andere Körperteile wie die untere Extremität, das Kinn und die Lippen betreffen.

In der Regeln handelt es sich beim Tremor des IPS um einen Ruhetremor mit 4-7 Hz, der sich bei ca. 70% der Erkrankten feststellen lässt (Baumann 2012). Selten kann es sich beim Tremor auch um einen Halte- oder Aktionstremor handeln, charakteristischerweise verschwindet der Tremor bei Aktion oder während des Schlafens (Sethi 2002).

#### **1.2.4 Rigor**

Rigor ist der lateinische Ausdruck für Muskelsteife oder Muskelstarrheit. Es bezeichnet einen erhöhten Muskeltonus, der durch die gleichzeitige Aktivierung der Antagonisten-Agonisten-Muskelgruppen hervorgerufen wird. Dies geschieht beim IPS durch unwillkürliche Anspannung der quergestreiften Muskulatur. Der Patient nimmt eine erhöhte Steifigkeit und häufig fehlende Beweglichkeit wahr. Meist betrifft der Rigor die Extremitäten, es kann sich jedoch auch um einen axialen Rigor (Rigor des Stammes) handeln (Nagumo et al. 1996).

Bei der klinischen Untersuchung fällt der Rigor während des passiven Durchbewegens der Extremität durch einen zähen Widerstand auf. Häufig kann auch eine rhythmische Unterbrechung des Rigors beobachtet werden: das sogenannte Zahnradphänomen. Ein subtil bestehender Rigor kann durch die Aktivierung der kontralateralen Extremität, z. B. durch Auf- und Abbewegen des Armes, detektiert werden (Bahnung) (Powell et al. 2011).

### **1.3 Nicht motorische Symptome**

Schon seit längerer Zeit ist bekannt, dass beim IPS nicht nur das dopaminerge Neurotransmittersystem, sondern auch andere Systeme betroffen sind.

Pathologien finden sich v. a. im dorsalen Nervus vagus, Locus coeruleus, Hypothalamus, Teilen des olfaktorischen Systems, aber auch – v. a. in fortgeschrittenen Stadien – im limbischen System und dem Neocortex (Braak et al. 2003).

Damit können auch die vielfältigen nicht motorischen Symptome erklärt werden, welche die Lebensqualität der IPS-Patienten häufig mehr einschränken und auch therapeutisch oftmals schwieriger kontrolliert werden können als die motorischen Kardinalsymptome (2002). In einer systemischen Analyse von 114 wissenschaftlichen Artikeln über die Lebensqualität von IPS-Patienten zeigte van Uem und Kollegen, dass nicht motorische Symptome stärker mit einer reduzierten Lebensqualität assoziiert sind als motorische Symptome (van Uem et al. 2016). Des Weiteren scheinen viele Patienten ihre nicht motorischen Symptome aus Scham oder fehlender Realisation ihren behandelnden Ärzten nicht mitzuteilen, was zur Unter-Diagnostik dieser Problematik führt (Chaudhuri et al. 2010).

Patienten mit IPS leiden häufiger als die Normalbevölkerung unter psychiatrischen Symptomen wie Depression, Apathie, Schlafstörungen und Angstzuständen (Aarsland et al. 2009). Auch psychotische Symptome und Halluzinationen finden sich nicht selten bei IPS-Patienten (Aarsland et al. 1999). Autonome Dysfunktion wie orthostatische Hypotension, Blasen- und erektile Dysfunktion und Hyperhidrosis treten bei IPS-Erkrankten signifikant häufiger auf als innerhalb der Normalbevölkerung (Magerkurth et al. 2005).

Viele Patienten berichten außerdem von schon früh auftretender und immer wiederkehrender Obstipation, was scheinbar durch einen Defekt der dopaminergen Neurone im Gastrointestinaltrakt verursacht wird (Singaram et al. 1995).

## 1.4 Prodromalphase

Seit Jahren werden Studien zur frühen Erkennung des IPS und Detektion möglicher Prodromalmarker durchgeführt (Postuma et al. 2019). Die lange Zeit vertretene Ansicht, dass das IPS mit der Degeneration von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra beginnt, wird heutzutage immer mehr in Frage gestellt. So besagt eine Theorie von Braak und Kollegen, dass sich die Erkrankung in sechs aufeinanderfolgende Stadien einteilen lässt, wobei motorische Symptome erst im dritten Stadium nachweisbar sind (Braak et al. 2003).

Die ersten für die Erkrankung charakteristischen Lewykörper- und Nervenzellverluste sind im enterischen Nervensystem, im dorsalen motorischen Nervus vagus und dem Nucleus olfactorius nachweisbar (Stadium 1 und 2). Im Stadium 3 lassen sich Nervenzellverluste und die Lewykörper im Vorder- und Mittelhirn nachweisen. Außerdem entwickeln sich im Stadium 3 auch erste Lewykörper in der Substantia nigra. Während der nächsten drei Stadien (4, 5, 6) zeigt sich dann eine Mitbeteiligung höherer Hirnanteile, was die oft auftretenden kognitiven Symptome erklären kann (Braak et al. 2003).

Unterstützung erfährt die Theorie von klinischen (Ross et al. 2012, Gaenslen et al. 2014), retrospektiven Beobachtungsstudien (Schrag et al. 2019) und auch bildgebenden Studien (Burn et al. 1992, Nagasawa et al. 1993).

In einer prospektiven Studie zeigte Iranzo und Kollegen, dass eine verminderte dopaminerge Transporteraufnahme im Striatum und eine Hyperechogenität der Substantia nigra (beides typisch für das IPS, auch schon in der Prodromalphase) schon vor der klinischen Diagnose eines IPS zu finden sind (Iranzo et al. 2010). Durch eine Arbeitsgruppe der internationalen *Parkinson and Movement Disorder Society* wurde eine Prodromalphase des IPS festgelegt mit verschiedenen Prodromalmarkern, die im Gegensatz zum klinischen IPS nicht vornehmlich motorische Symptome sind. Hierzu gehören als nicht motorische Prodromalmarker unter anderem Obstipation, erektile Dysfunktion, Hyposmie, Depression und REM-Schlafstörung (RBD) (Berg et al. 2015, Heinzel et al. 2019).

Die Dauer der prodromalen Phase wird bis heute kontrovers diskutiert. So zeigte der Fußballspieler Ray Kennedy schon zehn Jahre vor der Diagnose subtile motorische Veränderungen (Lees 1992). Andere Studien sprechen von vier Jahren (Haehner et al. 2007), fünf Jahren (Fearnley et al. 1991) oder zwölf Jahren (Iranzo et al. 2010). Insgesamt treten einige Prodromalmarker (wie Obstipation, Depression, Angst) bis zu acht Jahre früher auf als andere Marker (wie Nackenschmerzen und Steifheit) (Schrag et al. 2015).

Einige Studien weisen auch darauf hin, dass v. a. die Kombination aus verschiedenen Prodromalmarkern das Risiko für die Entstehung eines IPS stärker erhöht als ein einzelner Prodromalmarker alleine.

Dies liegt häufig an der geringen Spezifität einzelner Prodromalmarker, die das Risiko alleine manchmal nur um wenige Prozent erhöhen, sodass ein einzelner Risikofaktor alleine als Screeningmethode nicht ausreicht (Stiasny-Kolster et al. 2005, Haehner et al. 2007, Ross et al. 2008, Berg et al. 2015).

Eine groß angelegte Studie von Ross und Kollegen mit 8006 japanisch-amerikanischen Männern („Honolulu Asia Ageing Study“) bestätigte, dass ein oder zwei Prodromalmarker das Risiko, in Zukunft am IPS zu erkranken, nur leicht, die Kombination aus drei oder vier Markern jedoch um das Zehnfache erhöht (Ross et al. 2012).

#### **1.4.1 Nicht motorische Prodromalmarker**

Vor allem REM-Schlafstörung, Hyposmie und Depression / depressive Phasen im Verlauf des Lebens zeigen einen Zusammenhang mit gehäuftem Auftreten eines IPS (Postuma et al. 2010) und sollen im Folgenden näher erläutert werden.

Die Einschränkung des Geruchssinns (Hyposmie) wurde im Jahr 1970 erstmals beschrieben (Constantinidis et al. 1970). Hyposmie gehört sehr häufig zur Symptomatik des IPS und wird als supportiver, diagnostischer Marker beschrieben (Berg et al. 2015).

Eine Dysfunktion des olfaktorischen Systems findet sich allerdings nicht nur beim IPS, sondern auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen. Hierzu gehören die Alzheimer Demenz (Warner et al. 1986, Doty et al. 1987) und die

Lewykörper-Demenz (Olichney et al. 2005).

Hyposmie ist meist ein Symptom, das von vielen Betroffenen nicht oder erst sehr spät wahrgenommen wird, was eine verzögerte Diagnose erklärt (Kawasaki et al. 2015). Trotzdem zeigt der Großteil der IPS-Patienten (70-100%) eine Hyposmie, die den motorischen Symptomen sogar mehrere Jahrzehnte vorausgehen kann (Hawkes et al. 1998, Dall'Antonia et al. 2018). Allerdings entwickeln nur 2-12% der Patienten mit einer Hyposmie ein IPS (Haehner et al. 2007).

Hyposmie tritt meist symmetrisch und bilateral auf und zeigt sich unabhängig von dopaminerger Medikation (Doty et al. 1992).

Ein günstiger, schnell durchführbarer und nicht invasiver Test zur Bestimmung einer Hyposmie ist der Sniffin' Stick Test (Hummel et al. 1997).

Hierbei werden dem Probanden meist 16 verschiedene Geruchsproben (allgemein bekannte Gerüche wie Knoblauch, Fisch etc.) für 3 Sekunden unter die Nase gehalten. Nach der Geruchsprobe muss eine von vier vorgegebenen Antwortmöglichkeiten ausgewählt werden. Bei einem Ergebnis unter der 10. Perzentile gilt der Proband als Hyposmiker.

Ein Ausschluss der Probanden erfolgt bei Vorliegen einer akuten Rhinitis oder aktuellen Heuschnupfenbeschwerden.

*Rapid eye movement (REM) sleep behavioural disorder (RBD)* ist eine Parasomnie, die vor allem durch das Fehlen der Atonie während der REM-Schlafphase gekennzeichnet ist. Dadurch kommt es während angsteinflößender Träume zu einfachen oder komplexen Bewegungsabläufen der Patienten, die sich nicht selten eigen- oder fremdgefährdend auswirken können.

Um die Diagnose einer RBD zu stellen, muss zur fehlenden Atonie das Fehlen der Suppression der EMG-Aktivität hinzukommen (Schenck et al. 2002).

Eine RBD zeigt sich bevorzugt bei Männern und beginnt meist zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (Boeve 2010). RBD ist der „beste“ derzeit bekannte (nicht genetische) Prodromalmarker für das IPS, da weitere Prodromalmarker wie o. g. Hyposmie oder auch Depression - im Gegensatz zu RBD - bei bis zu einem Drittel der Bevölkerung vorkommen (Postuma 2014). Verschiedene



Studien sehen die Konversionswahrscheinlichkeit, bei RBD ein IPS zu entwickeln, zumindest bei 40%, möglicherweise sogar bei 80% oder noch höher (Wing et al. 2012, Iranzo et al. 2013, Schenck et al. 2013).

Der Goldstandard für die Diagnose einer RBD ist die Polysomnographie. Dies ist in klinischen Studien häufig nicht durchführbar, aus dem Grund können auch verschiedene Fragebögen wie *das RBDSQ=RBD-Screening Questionnaire* verwendet werden (Stiasny-Kolster et al. 2007), welche gegenüber dem Goldstandard eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen.

Dieser neu entwickelte Fragebogen enthält zehn Items, die entweder zustimmend oder verneinend beantwortet werden können. Beispiele hierfür sind: „Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen aufwache“ oder „Ich habe teilweise sehr lebhaft Träume“.

Eine Depression zeigt sich bei bis zu 45% der IPS-Patienten (Lemke et al. 2004). Ein Erklärungsansatz ist der Mangel an Dopamin, Noradrenalin und Serotonin, der die Entstehung einer Depression begünstigt (Yamamoto 2001). Personen mit depressiven Episoden haben ein höheres Risiko, an IPS zu erkranken. Aus diesem Grund kann Depression als Prodromalmarker des IPS gelten (Jacob et al. 2010, Gustafsson et al. 2015). Das Risiko einer depressiven Person, an IPS zu erkranken, ist gegenüber der Normalbevölkerung um etwa das Dreifache erhöht (Leentjens et al. 2003).

Die Diagnose Depression wird mittels ICD-10 und DSM 4 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) gestellt, meist mittels Fragebögen. Diese Fragebögen werden entweder vom Probanden selbst ausgefüllt, beispielsweise die *Beck Depression Inventory* (Beck et al. 1961), oder vom untersuchenden Arzt oder Psychologen eingeschätzt (Rohan et al. 2016).

#### **1.4.2 Motorische Prodromalmarker**

Neben nicht motorischen Prodromalmarkern gibt es auch motorische Prodromalmarker, die sich insbesondere wenige bis vermutlich ca. vier Jahre vor der klinischen Diagnose zeigen (Gaenslen et al. 2011, Maetzler et al. 2012, Schrag et al. 2015, Del Din et al. 2019). Diese können von den betroffenen

Personen durchaus wahrgenommen werden (Lees 1992).

Die motorischen Symptome zeigen sich v. a. durch eine milde Ausprägung der Kardinalsymptome Ruhetremor, Rigor, Akinese, aber auch Änderungen in der axialen Funktion (Schrag et al. 2015) und werden von manchen Autoren auch als *Mild Parkinson signs* (MPS) zusammengefasst (Louis et al. 2005, Louis et al. 2006).

Obwohl MPS auch bei gesunden Menschen aufgrund von Alterserscheinungen oder anderer neurologischer Erkrankungen auftreten können, sind sie doch häufiger in Kombination mit den oben beschriebenen, nicht motorischen Prodromalmarkern anzutreffen (Lerche et al. 2015) und haben damit möglicherweise auch einen Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko eines zukünftigen IPS. De Lau und Kollegen beschrieben in einer prospektiven Studie mit 6000 gesunden Probanden, dass Personen, die anfangs über die oben genannten Symptome klagten, ein höheres Risiko aufwiesen, ein IPS zu entwickeln (de Lau et al. 2006).

Heutzutage werden immer mehr Studien durchgeführt, welche die motorische Funktion der Patienten innerhalb der bekannten Prodromal-Kohorten (RBD-Patienten, Hyposmikern oder Menschen mit einer Hyperechogenität der Substantia nigra) untersuchen (Berg et al. 2015).

In einer Studie von Postuma und Kollegen wurden 78 RBD-Probanden jährlich auf motorische Symptome untersucht. Dabei entwickelten zwanzig Probanden ein IPS. Vor allem die Stimme und Mimik zeigten sich vor der Diagnose deutlich verändert (bis zu 10 Jahre), aber auch Rigor, Gleichgewichtsstörungen und Akinese der Extremitäten zeigten sich ca. 4-4,5 Jahre vor Krankheitsbeginn. So konnte ein prodromales IPS 2-3 Jahre vor Diagnosestellung mit einer Sensitivität von 80% diagnostiziert werden (Postuma et al. 2012).

In einer prospektiven Studie mittels Fragebögen wurden Personen (ohne IPS) mit IPS-vergesellschafteten Symptomen identifiziert (Stimmung, Geruchssinn, motorische Fähigkeiten). Die motorische Untersuchung auf Akinese erfolgte zu Beginn mittels eines Flexions- und Extensionstests des Handgelenks. Probanden wurden mindestens ein Jahr lang beobachtet. Von 194 inkludierten Personen entwickelten 59 ein IPS. Diese Akinese-Testbatterie zeigte die

Entwicklung eines IPS mit einer (insgesamt allerdings geringen) Spezifität von 38% und einer Sensitivität von 68% an (Montgomery et al. 2000, Montgomery et al. 2000).

Andere Studien bestätigen diese Ergebnisse und zeigen weitere motorische Frühmarker wie einen reduzierten Armschwung (Liepelt et al. 2011, Mirelman et al. 2016) oder Gleichgewichtsstörungen und eine posturale Instabilität, die auch schon früh vor der Diagnose auftreten kann (Maetzler et al. 2012).

## 1.5 Lateralität

Zu Beginn des IPS zeigen sich Symptome wie Rigor, Tremor und Akinese fast immer asymmetrisch. Die Lateralität ist daher auch als erweitertes Diagnosekriterium bei IPS eingeschlossen. Im Stadium 1 der Hoehn und Yahr Klassifikation sind die IPS-Symptome unilateral (Hoehn et al. 1967). Dies steht im Gegensatz zu den sekundären Parkinsonsyndromen (meist treten bei jenen die Symptome gleichzeitig links und rechts auf und bleiben über den Krankheitsverlauf symmetrisch) und kann in vielen Fällen zur Differenzierung der Diagnose dienen. In einigen Studien wurde als Ursache dieses Phänomens die unterschiedlich schnelle, asymmetrische Degeneration der dopaminergen Zentren diskutiert (Verreyt et al. 2011). Letztendlich ist aber die Ätiologie und Pathophysiologie der Lateralität von Symptomen nicht abschließend geklärt.

Hierbei scheint die Seite des Beginns auch Auswirkungen auf die Prognose und weiter hinzukommende Symptome zu haben. So hat z.B. ein rechtsseitig dominierender Tremor eine bessere Prognose als eine linksseitig dominierende Akinese (Riederer et al. 2012). Auch zeigen Patienten mit einem rechtsseitigen Beginn der Symptome typischerweise Probleme mit verbalen Aufgaben und dem Wortgedächtnis, wohingegen Patienten mit einem linksseitigen Beginn eher Schwierigkeiten mit visuospatialen Aufgaben zu haben scheinen (Tomer et al. 1993, Poletti et al. 2013). Interessanterweise – obwohl kontrovers diskutiert – scheint eine positive Korrelation zwischen der dominanten Hand und der stärker betroffenen Seite bei IPS-Patienten zu bestehen (van der Hoorn et al. 2012).

In einer Studie von van der Uitti und Kollegen mit 1277 IPS-Patienten zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Lateralität der Symptome und der Erkrankungsdauer (Uitti et al. 2005). Diese Studie deutet darauf hin, dass die Ungleichheit der Schwere der Symptomatik zwischen rechter und linker Körperhälfte v. a. im frühen Stadium des IPS zu erkennen ist. Dies könnte allerdings auch damit erklärt werden, dass dem Patienten Symptome auf einer (dann eher der bevorzugten) Seite früher auffallen.

Eine andere Studie konnte zeigen, dass mit längerer Krankheitsdauer der

Unterschied zwischen Akinese der mehr oder weniger betroffenen Seite abnimmt, auch wenn sich die Seite, die zuerst betroffen war, meist auch im späten Stadium stärker betroffen zeigt (Louie et al. 2009, Maetzler et al. 2015).

Da die Lateralität der Symptome mit zunehmender Krankheitsdauer immer mehr in den Hintergrund rückt und v. a. eine eventuelle Akinese der Extremitäten schon extrem früh im Krankheitsverlauf auftritt (Koop et al. 2008), könnte ein einseitig schlechteres/besseres Abschneiden bei Akinese-typischen Übungen der oberen und unteren Extremität sowohl ein vielversprechender Marker für die Progression des IPS als auch ein Marker für die Früherkennung des IPS sein (Maetzler et al. 2015).

## **1.6 Früherkennung als Chance?**

Das IPS ist eine neurodegenerative Erkrankung, deren klinische und motorische Symptome sich häufig erst nach dem Verlust einer großen Anzahl dopaminergener Neurone entwickeln.

Die Entwicklung von neuroprotektiven Therapien hat daher in der aktuellen Wissenschaft eine hohe Bedeutung. Es wird angestrebt, dass neue therapeutische Optionen den Abbau der Neurone verlangsamen oder ganz verhindern (Postuma et al. 2010, Espay et al. 2017, Lang et al. 2018).

Dafür ist eine adäquate Früherkennung notwendig.

Diese Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, das Potential der Akinese der unteren Extremitäten als möglichen motorischen Prodromalmarker für das IPS unter dem Gesichtspunkt der bisherigen Studien zu untersuchen. Dabei werden auch Lateralitätsaspekte und der Zusammenhang mit axialen Symptomen und dem MDS-UPDRS III betrachtet.

## 1.7 Fragestellungen

Die folgenden Fragestellungen dienen dem Ziel, mögliche Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede zwischen Probanden mit Prodromalmarkern, IPS-Probanden und den Kontrollprobanden zu detektieren.

- Zeigen Probanden mit Risikofaktoren/Prodromalmarkern für IPS Auffälligkeiten hinsichtlich Fuß-Tapping ähnlich den IPS-Probanden? Wenn ja, welche sind dies?
- Lässt sich innerhalb der Prodromal-Kohorten ein Seitenunterschied im Fuß-Tapping beobachten, der in der Kontroll-Kohorte nicht vorhanden ist? Bestehen Gemeinsamkeiten von Seitenunterschieden beim Fuß-Tapping zwischen den Prodromal-Kohorten und der IPS-Kohorte?
- Lässt sich eine Assoziation zwischen den durch Q-Motor gewonnenen Parametern für Fuß-Tapping und klinischen Scores (MDS-UPRDS III), sowie axialen Symptomen in der TREND-Kohorte feststellen? Wenn ja, um welche Parameter handelt es sich?

## **2 Material und Methoden**

In dieser Arbeit werden bei einer großen Kohorte, bestehend aus gesunden Probanden, Probanden mit Prodromalmarkern für IPS und IPS-Probanden, die Feinmotorik der unteren Extremität mittels repetitiven Fuß-Tappings untersucht und bestehende Auffälligkeiten statistisch ausgewertet.

Die Probanden waren alle Teilnehmer des ersten Follow-ups der TREND-Studie Tübingen.

### **2.1 TREND-Studie**

#### **2.1.1 Beschreibung**

TREND (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration) ist eine prospektive Follow-up-Studie zur Früherkennung der Alzheimer-Erkrankung und des IPS. Ziel der Studie ist es, Probanden über einen langen Zeitraum zu verfolgen und so bekannte Prodromalmarker zu verifizieren sowie neue Marker zu identifizieren. Von besonderem Interesse sind aus diesem Grund Personen mit bekannten Prodromalmarkern wie RBD (Postuma et al. 2009), Depression (Leentjens et al. 2003) und Hyposmie (Ansari et al. 1975).

Die TREND-Studie wird in Zusammenarbeit des Hertie Instituts für klinische Hirnforschung, der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie sowie der Abteilung für Neurodegeneration der Universitätsklinik Tübingen organisiert und durchgeführt.

In der Baseline-Erhebung im Jahr 2009 wurden 715 Probanden (zwischen 50-80 Jahren) untersucht. Im ersten Follow-up, mit dem sich diese Arbeit beschäftigt, kamen 427 nachrekrutierte Probanden aus der PRIPS-Studie (*Prospective validation of Risk factors for the development of Parkinson Syndromes*) (Berg et al. 2013) hinzu. Insgesamt umfasste das erste Follow-up 1102 Probanden.



Die Probanden wurden und werden in Zukunft alle zwei Jahre untersucht und evaluiert. Geplant ist die Begleitung der Probanden über mindestens zwanzig Jahre oder bis zum Lebensende.

### **2.1.2 Probandenrekrutierung**

Probandenakquise wurde sowohl mittels Zeitungs-, Radio- und Fernsehbeiträgen als auch mit Broschüren in Seniorentagesstätten und Informationsabenden betrieben. Hierbei wurde versucht, gleich große Kohorten mit den Risikofaktoren REM-Schlafstörung, Depression und Hyposmie sowie eine gesunde Kontroll-Kohorte zu finden. Aus diesem Grund wurden auch Hals-Nasen-Ohren-Ärzte und Neurologen im Tübinger Raum telefonisch kontaktiert und gebeten, Personen mit o. g. Prodromalmarkern über TREND aufzuklären. Zu Beginn der Studie war keiner der Probanden am IPS oder an Alzheimer erkrankt.

### **2.1.3 Kohortenbildung**

Die jeweilige Kohortenbildung erfolgte aus dem ersten Follow-up der TREND-Studie.

Hyposmie: Die Probanden waren in der Vorgeschichte durch einen subjektiv verminderten Geruchssinn aufgefallen und zeigten ein pathologisches Ergebnis im Sniffin' Stick Test (Hummel et al. 1997)

RBD: Die Probanden erfüllten mindestens ein Kriterium des ICSD (*International Classification of Sleep Disorders*).

Depression: Die eingeteilten Probanden hatten eine aktuelle oder anamnestisch frühere depressive Episode nach DSM 4 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*).

Kontrollen: Die Gruppe zeigte keinerlei Auffälligkeiten bzgl. der Prodromalmarker, weder in der Vorgeschichte noch aktuell.

IPS: Probanden mit idiopathischem Parkinsonsyndrom.

Zusätzlich erfolgte eine Kohorteneinteilung von Probanden mit kombinierten Prodromalmarkern: RBD und Depression, Hyposmie und Depression, Hyposmie und RBD sowie RBD, Depression und Hyposmie.

#### **2.1.4 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Probanden mit einer anamnestisch zu erfassenden psychiatrischen Erkrankung (außer unipolare Depression), einer chronischen neurologischen Funktionseinschränkung wie Demenz, Epilepsie, Schlaganfall, MS, Enzephalitis, außerdem Tumorleiden und das Einnehmen von Medikamenten, die eine Parkinson-Symptomatik imitieren, wie z.B. Neuroleptika, Lithium und Valproat.

#### **2.1.5 Studienablauf**

Alle Interessenten wurden vor der Baseline-Untersuchung telefonisch kontaktiert, vor-selektiert und einer Kohorte (Depression, Hyposmie, RBD, mehrere Risikofaktoren und gesunde Kontroll-Kohorte) zugeteilt.

Zur Erhebung der Daten wurden die verschiedenen Untersuchungen auf 8 Stationen à 25 min. verteilt. Insgesamt dauerte die komplette Erhebung der Daten eines Probanden ca. vier Stunden. Pro Tag konnten so zwei Untersuchungsrounds durchgeführt werden.

Die jeweiligen Stationen umfassten:

- Neurologische Untersuchung mit Erfassung des MDS-UPDRS Score (Goetz et al. 2007)
- Patientenanamnese (vegetativ, psychiatrisch, Familienanamnese, persönliche Krankheitsvorgeschichte)
- Blutentnahme
- Probandenfragebögen: Becks Depression Inventory (Beck et al. 1961), geriatrische Depressionsskala (Yesavage et al. 1986), Allgemeine

Depressionsskala (Meyer et al. 2001), Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) (Chaudhuri et al. 2002), Fragebogen zur REM-Schlafstörung

- Neuropsychologische Testung mittels Minimental State Test (MMSE) (Folstein et al. 1975), CERAD (Fillenbaum et al. 2008) , Trail making Test A und B (Johnson et al. 2004), Uhrentest, Demenz-Detektion (DemTECT) (Kalbe et al. 2004)
- Nahinfrarot-Spektroskopie
- Ultraschall (TCA+ intima media-Dicke) und Autonome Testung
- Q-Motor mit Testung der Feinmotorik
- Gait and Balance und Grip Force
- Pegboard Test
- Riechtest mit Sniffin' Sticks
- Vagus evozierte Potentiale
- Untersuchung der Augenbewegungen (Eyetracking), erst ab Herbst 2013

#### **2.1.6 Ethikkommission**

Die TREND-Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Eberhards Karls Universität Tübingen (Nr. 90/2009BO2) genehmigt.

Alle Studienteilnehmer erklärten sich schriftlich einverstanden.

## 2.2 Untersuchung der Motorik innerhalb der TREND-Studie

- **Mittels MDS-UPDRS:**

Die Untersuchung der Motorik innerhalb der TREND-Studie erfolgte mit dem revidierten oder modifizierten MDS-UPDRS (*Unified Parkinson Disease Rating Scale*).

Die motorische Untersuchung des UPRDS besteht aus vielen Unterpunkten, von denen die Tapping-Aufgaben sowohl der Hand als auch des Fußes näher beschrieben werden sollen:

**Finger-Tapping:** Der Proband soll den Zeigefinger so schnell es ihm möglich ist und mit der größtmöglichen Amplitude gegen den Daumen führen. Der Untersucher achtet auf Rhythmus, Geschwindigkeit, Amplitude (evtl. Amplitudendekrement), Unterbrechungen und längeren Pausen („Einfrieren“) der Bewegung.

**Vorfuß-Tapping:** Hierbei sitzt der Proband gerade und komfortabel auf einem Stuhl. Beide Füße stehen auf dem Boden. Nun wird der Proband gebeten, mit dem Vorfuß so schnell und mit der größten Amplitude, die ihm möglich ist, auf den Boden zu tippen. Dabei bleibt die Ferse fest auf dem Boden stehen. Auch das Vorfuß-Tappen bewertet der Untersucher nach oben genannten Kriterien der Feinmotorik der Hand.

- **Mittels Q-Motor:**

Um eine objektive Untersuchung der Feinmotorik zu gewährleisten, wurden die oben beschriebenen Übungen wie Finger- und Vorfuß-Tapping auch mittels des Q-Motor Testsystems (s. Kapitel 2.3. Q-Motor) aufgezeichnet und ausgewertet.

- **Mittels Axial Motor Subscore:**

Der Axial Motor Subscore, der für diese Arbeit als Marker der axialen Symptome des IPS verwendet wurde, leitet sich aus einer Arbeit von Levy und Kollegen ab (Levy et al. 2005).

Er umfasst folgende Items aus dem MDS-UPDRS:

**Sprache (Item 18):** Beurteilung der spontanen Sprachproduktion des Probanden. Hierbei kann schon bei der Begrüßung auf etwaige Sprachprobleme geachtet werden.

**Aufstehen vom Stuhl (Item 27):** Der Proband sitzt auf einem Stuhl mit gerader Rückenlehne, wobei beide Beine auf dem Boden stehen und der Proband die Lehne mit dem Rücken berührt. Nun verschränkt der Proband die Arme vor dem Rücken und steht auf. Falls ihm das nicht gelingt, kann er bis zur Stuhlkante vorrutschen. Falls es immer noch nicht gelingt, darf er sich an den Armlehnen abstützen.

**Gangbild (Item 28):** Hierbei lässt man den Probanden von sich weg und auf sich zu gehen, dabei soll er jeweils mind. 10 Meter gehen. Beobachtet werden Aspekte wie Schrittlamplitude, Höhe der Fußhebung, Mitschwingen der Arme und Schrittgeschwindigkeit.

**Posturale Instabilität (Item 30):** Der Proband steht gerade mit dem Rücken zum Untersucher. Der Untersucher zieht schnell und kräftig an den Schultern des Probanden. Dabei wird die Reaktion des Probanden überprüft und die posturale Instabilität anhand der Ausgleichsschritte abgeschätzt. Hierbei werden bis zu zwei Ausgleichsschritte als normal erachtet.

**Körperhaltung (Item 28):** Die Haltung des aufrechtstehenden Probanden wird beurteilt: Es kann eine gebückte Haltung oder eine Seitenneigung auffallen.

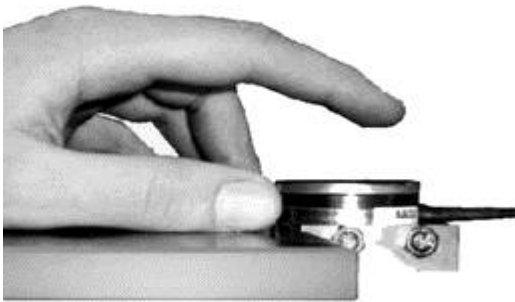
## 2.3 Q-Motor

### 2.3.1 Testsystem

Durch das Q-Motor Testsystem werden quantitative motorischer Daten erhoben. Die Feinmotorik-Untersuchung wurde mittels eines kalibrierten und temperatur-kontrollierten Kraftsensors (MINI-40, ATI Industrial Automation, Apex, NC, USA) mit einer Auflösung von 0,025 N und einer Aufnahmefrequenz von 400 Hz gemessen (Bechtel et al. 2010).

Abbildung 1 zeigt den Kraftsensor, hier verwendet während einer Finger-Tapping Aufgabe:

**Abbildung 1: Abbildung des Kraftsensors (Bechtel et al. 2010)**



### 2.3.2 Datenanalyse

Die Daten wurden mittels Windows XP und der Software „Q-MOTOR WINSC“ gemessen und gespeichert. Die Datenanalyse wurde verblindet an das George Huntington Institut in Münster geschickt und dort in enger Zusammenarbeit und unter Aufsicht von Herr Dr. Reilmann ausgewertet.

### 2.3.3 Versuchsaufbau

Zur Evaluation der Feinmotorik der unteren Extremität wurde in dieser Arbeit das sogenannte *Speeded Tapping* durchgeführt. Um die Aufgabe möglichst anspruchsvoll zu gestalten, wurden die Probanden aufgefordert, so regelmäßig und so schnell wie möglich zu tappen. Dies geschah unter der Annahme, dass

Unterschiede zwischen den Prodromal-Kohorten am ehesten in einer schwierigen Aufgabenstellung zu detektieren sind (Maetzler et al. 2012).

Beim Versuchsaufbau wurde der Sensor an der Spitze einer schrägen Plattform befestigt, die sich auf dem Boden stehend befand (Abbildung 2). Der Sensor war mit Sandpapier beschichtet und im Durchmesser ca. 40 mm breit.

Der Proband wurde gebeten, sich gerade und komfortabel auf den vorher vorbereiteten Stuhl zu setzen. Die Hände sollten bequem auf den Schoß gelegt und der nicht genutzte Fuß sicher auf dem Boden abgestellt werden. Der Proband wurde gebeten, sich aufgrund des hygienischen Standards Plastiküberzieher über seine Füße zu ziehen.

Der zu messende Fuß wurde auf dem Testaufbau platziert, wobei der Untersucher die Größe anpassen konnte, sodass der Proband ohne Schwierigkeiten mit dem Vorfuß den Sensor berühren konnte. Der Proband wurde aufgefordert, die Ferse auf dem Testaufbau aufliegen zu lassen und den Vorfuß in der Luft zu halten, bis das Startsignal (ein Ton von 0,25sec Dauer) ertönte. Nach dem Startsignal musste der Proband, so schnell und so rhythmisch möglich, mit dem Vorfuß auf den Sensor tappen. Hierbei sollte die Ferse die gesamte Zeit sicher und ruhig aufliegen. Nach zehn Sekunden ertönte ein weiterer Ton, der anzeigte, dass der Versuch beendet ist.

Beide Füße wurden nacheinander untersucht, wobei jeweils eine Dauer von zehn Sekunden mit drei Wiederholungen aufgezeichnet wurde.

Aufgrund zeitlicher Vorgaben wurden die Probanden angewiesen, die Schuhe anzubehalten.

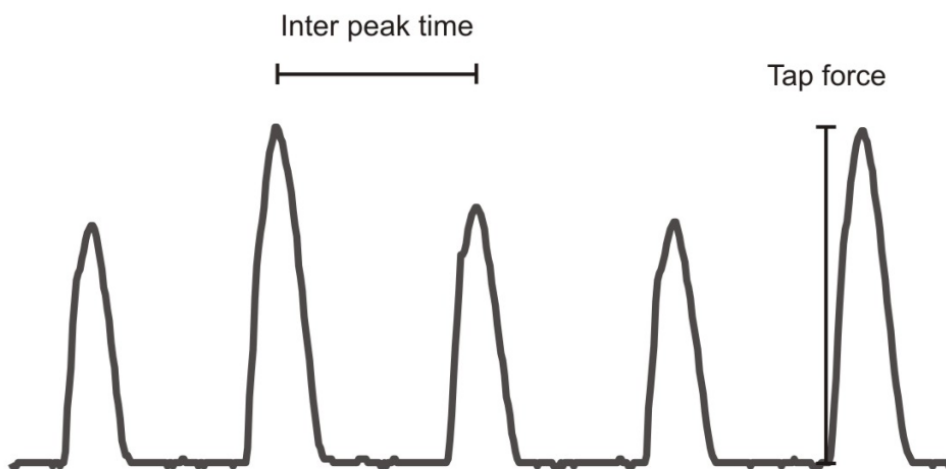
Abbildung 2 zeigt den Versuchsaufbau während der Flexion und Extension des Fußes. Die nachfolgende Abbildung 3 zeigt die Aufzeichnungsparameter des repetitiven Tappings.

**Abbildung 2: Versuchsaufbau Q Motor mit Extensions- und Flexionsphase des Fußes.**





**Abbildung 3: Aufzeichnungsparameter des repetitiven Tappings (Bechtel et al. 2010)**



In der Abbildung werden die für diese Arbeit relevanten Parameter dargestellt. Eine „Zacke“ stellt einen Tapping-Vorgang dar, wobei der höchste Punkt den höchsten Druck auf den Sensor darstellt (also die Flexionsphase in Abb 2). Die eingezeichneten Parameter sind wie folgt zu beschreiben:

- *Inter peak time* (auch: *inter peak interval* [IPI]): die Zeit zwischen den jeweils größten Ausschlägen als Marker für die Schnelligkeit.
- *Tap force* [TF]: die Kraft, die für den jeweiligen Tap aufgewendet wurde.

Die Bestimmung dieser Parameter lässt die Berechnung weiterer Parameter zu (nicht in der Abbildung erwähnt):

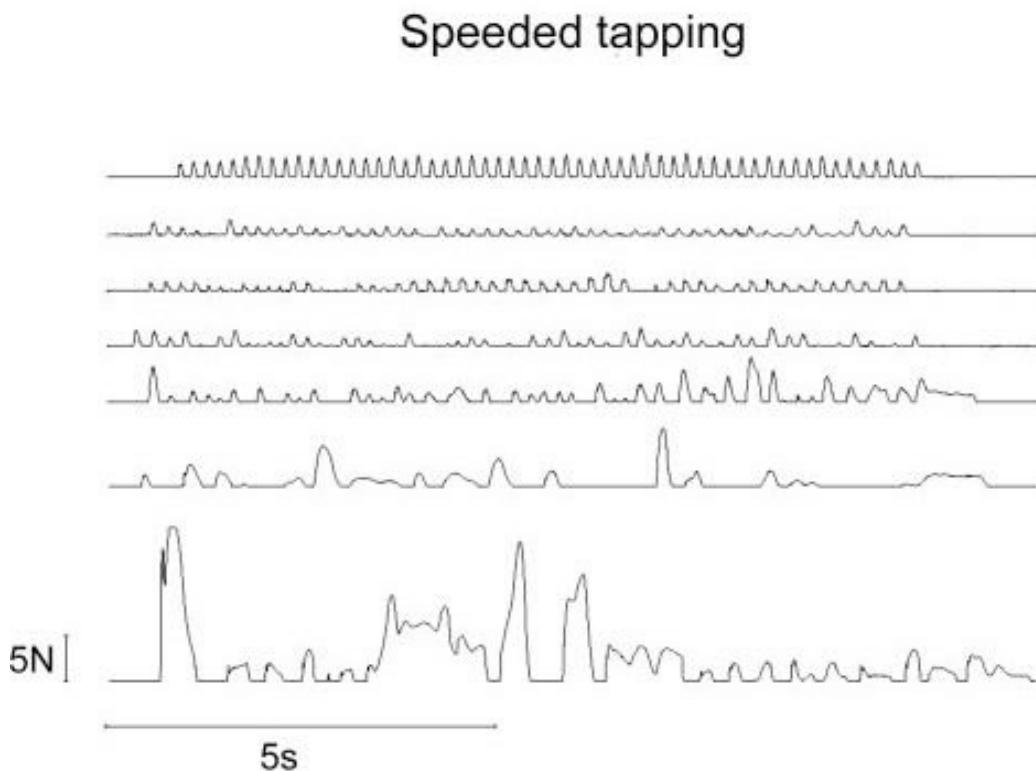
- *Inter peak time SD* (*Standardabweichung*): Die Standardabweichung der Zeit zwischen den jeweils größten Ausschlägen und somit ein Marker für die Rhythmizität.
- *Tap force CoV*: der Änderungskoeffizient der aufgebrauchten Kraft (TF) und somit ein Marker für die Gleichmäßigkeit des Kraftaufwands.

Somit sind mittels Q Motor die Kraft- und Geschwindigkeitsparameter abgedeckt, sowohl mittels linearer Komponente (TF mean, IPI mean) als auch mittels variabler Komponente (IPI SD und TF CoV).

Hinsichtlich der TF ergibt sich eine weitere interessante Interpretationsmöglichkeit, sie kann nämlich indirekt als Marker für die Amplitudengröße gewertet werden. Es kann angenommen werden, dass je größer sich die TF darstellt, desto höher war die vorangeschaltete Amplitude (Maetzler et al. 2015).

Zur besseren Veranschaulichung zeigt Abbildung 4 verschiedene Beispiele des repetitiven Tappings:

**Abbildung 4: Repetitives Tapping (Speeded tapping): Verschiedene Beispiele (Bechtel et al. 2010)**



Diese Abbildung zeigt verschiedenen Ausführungen des repetitiven Tappings (hier *speeded Tapping*) durch unterschiedliche Probanden.

Das erste Beispiel zeigt einen sehr regelmäßigen Rhythmus mit gleichbleibender IPI und auch immer sehr ähnlicher TF. Somit wird sich in diesem Beispiel die IPI SD und die TF CoV gering darstellen, da das Tapping rhythmisch (IPI SD) und mit gleichmäßigem Kraftaufwand (TF CoV) durchgeführt wird.

Die anderen Beispiele lassen erkennen, welche Veränderungen auftreten können: Hierzu gehören ein sehr langsam durchgeführtes Tapping (mit langer IPI), ein sehr unregelmäßiger Rhythmus (mit wechselnder IPI und höherer IPI SD) sowie eine allgemein höherer Kraftaufwand (hohe TF) oder eine variable TF (mit wechselnder TF und höherer TF CoV).

## 2.4 Statistische Auswertung

In dieser Arbeit wurden die Daten des ersten Follow-ups der TREND-Studie verwendet, um eine Querschnittsanalyse durchzuführen.

Die statistische Auswertung wurde mit JMP 10.0 von SAS durchgeführt.

Deskriptive Statistiken sind für metrische Variablen als Median und Reichweite (Min-Max) und für nominalskalierte Variablen als absolute Anzahl (n) und prozentualer Anteil (%) angegeben.

Bei der Analyse von demografischen und klinischen numerischen Gruppenvariablen wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet und zur Analyse polytomer Variablen kam der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung. Für Einzelgruppenvergleiche wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test bzw. der Exakte-Fisher-Test verwendet.

Zur Beurteilung der feinmotorischen Fähigkeiten der unteren Extremität wurde aus den berechneten arithmetischen Mittelwerten und Standardabweichungen jedes Parameters bzw. ihrer Durchschnittswerte der Mittelwert aus dem Betrag des rechten und dem Betrag des linken Fußes gebildet. Zur Analyse der Lateralität wurde der Mittelwert des Betrags der Differenz aus rechtem minus linken Fuß gebildet.

Für die Analyse der feinmotorischen Daten wurde aufgrund von unterschiedlichen Stichprobengrößen und voneinander abweichenden Varianzen ein nicht parametrischer Test (Kruskal-Wallis Test) durchgeführt. Die post hoc Analysen erfolgten mittels Mann-Whitney-Test. Zur Testung der Signifikanz wurde das Niveau von Alpha 0.05 verwendet. Bei nicht parametrischen Tests wurde auf eine Korrektur auf Kovariablen verzichtet. Aufgrund der explorativen Analyse wurde keine Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

Die Berechnung der Korrelation zwischen Fuß-Tapping und axialen Scores erfolgte über die gesamte TREND-Kohorte mittels Spearman-Korrelationstest. Hier wurde der Rangkorrelationskoeffizient  $\rho$  angezeigt.

### 3 Ergebnisteil

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Querschnittuntersuchung gezeigt. Es wird zuerst auf die Größe der einzelnen Kohorten mit ausgeschlossenen Probanden und die Ursache des Ausschlusses eingegangen.

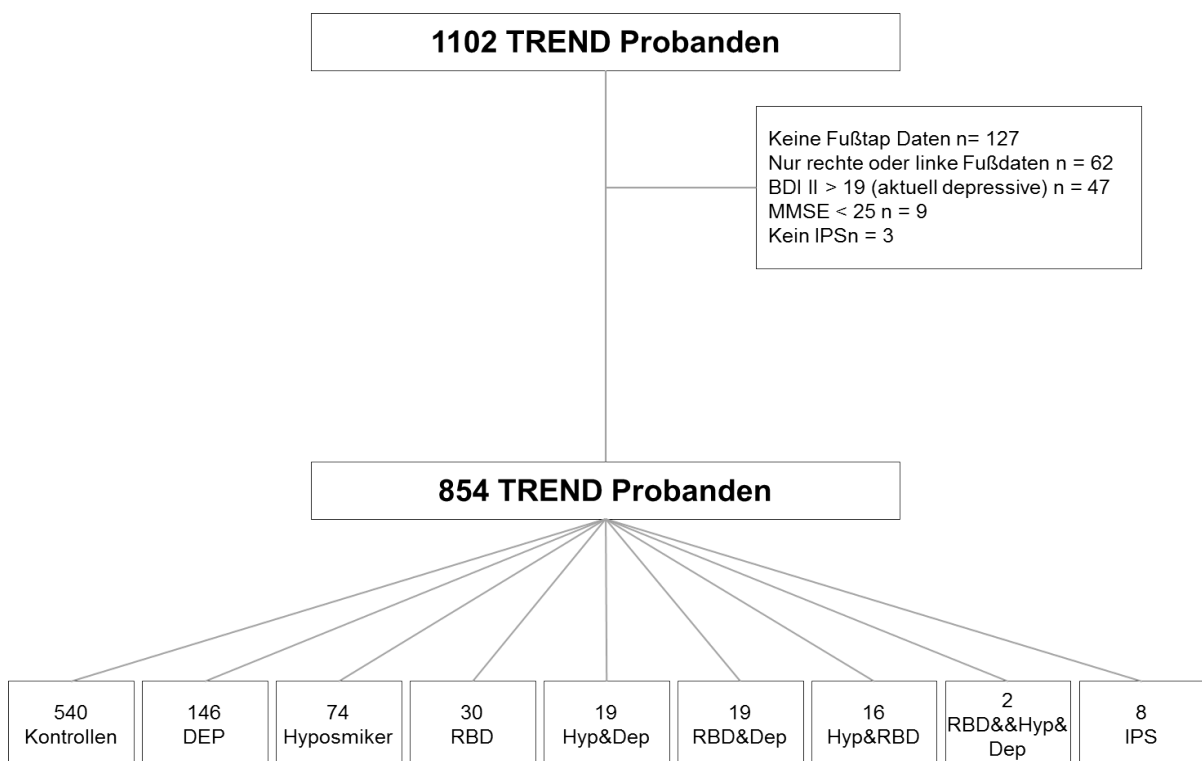
Danach erfolgt die Analyse der klinischen und demographischen Daten.

Nachfolgend wird auf die Ergebnisse der Q Motor Untersuchung und eine mögliche Lateralität eingegangen und abschließend erfolgt die Betrachtung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den erhobenen Parametern und klinischen Scores sowie der axialen Symptomatik.

#### 3.1 Einteilung der Kohorten

**Abbildung 5: Einteilung der Kohorten**

BDI: Beck Depression Inventar; Dep: Depression Kohorte; Hyp: Hyposmie Kohorte; IPS: Idiopathisches Parkinsonsyndrom; MMSE: Mini-Mental State Examination, RBD: REM-Schlafstörung Kohorte



Die eingeschlossenen Probanden des ersten Follow-ups der TREND-Studie wurden für diese Arbeit in neun Untergruppen unterteilt, wie in Abbildung 5 dargestellt.

Von den 1102 Probanden, die im ersten Follow-up der TREND-Studie untersucht wurden, konnten 854 Probanden in die Untersuchung eingeschlossen werden. Grund dafür waren fehlende Fußtap-Daten (n=127), nur einseitige Fußtap-Daten (n=62), ein BDI II>19 (n=47), ein MMSE <25 (n=9) und die Tatsache, dass nur acht der ursprünglich elf eingeschlossenen IPS-Probanden wirklich an einem IPS erkrankt waren (drei wurden aufgrund einer unklaren Diagnose oder eines sekundären IPS ausgeschlossen). Aufgrund der geringen Kohortengröße von IPS-Probanden erfolgten die Berechnungen (mit Ausnahme der Berechnung der Lateralität) mit allen acht IPS-Probanden, um möglichst viele Datensätze von IPS-Probanden (und somit dem Verdacht auf Auffälligkeiten) zu erhalten.

In der unten gezeigten Tabelle wurde dies aufgeschlüsselt:

**Tabelle 1: Ausgeschlossene Probanden**

BDI: Beck Depression Inventar; Dep: Depression Kohorte; Hyp: Hyposmie Kohorte; IPS: Idiopathisches Parkinsonsyndrom; MMSE: Mini-Mental State Examination, RBD: REM-Schlafstörung Kohorte

	BDI II>19	MMSE <25	Keine Fußtap-Daten	Einseitige Fußtap-Daten	Kein IPS	Eingeschlossene Probanden
<b>Kontrollen n=669</b>	3	2	82	41		540
<b>Hyp n=91</b>	2	1	11	3		74
<b>RBD n=40</b>	1	0	5	4		30
<b>Dep n=210</b>	26	3	23	12		146
<b>Hyp/RBD n=18</b>	0	1	1	0		16
<b>Hyp/Dep n=29</b>	8	1	1	0		19
<b>RBD/Dep n=30</b>	6	0	3	2		19
<b>RBD/Hyp/Dep n=5</b>	1	1	1	0		2
<b>IPS n=11</b>	0	0	0	1	3	7(8)

Insgesamt zeigten sich bzgl. fehlender oder nur einseitiger Datensätze des Fuß-Tappings keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Kohorten ( $\chi^2(8)=7,70$ ; p-Wert 0,46). Es ist daher, trotz der insgesamt relativ hohen Quote von nicht verwendbaren Daten, von einer repräsentativen Datenlage auszugehen, bei der v. a. *nicht* eine motorische Einschränkung zu einem relevanten Bias führt.

### **3.2 Analyse der demographischen und klinischen Daten**

Es erfolgte eine demographische und klinische Datenanalyse, um Unterschiede zwischen den Kohorten darstellen zu können.

#### **3.2.1 Kohorten mit keinem oder einem Prodromalmarker und IPS-Probanden**

Probanden mit Hyposmie und RBD waren älter als die Kontroll-Kohorte und Probanden mit Depression, aber jünger als Probanden in der IPS-Kohorte. In der Depressions-Kohorte waren im Vergleich zur IPS- und der RBD-Kohorte mehr Frauen vertreten.

Hyposmiker, RBD-Probanden und Probanden mit IPS zeigten mit 27 und 28 einen niedrigeren Punktwert im MMSE als Probanden mit Depression und aus der Kontroll-Kohorte mit 29 Punkten.

Bei Probanden mit einer Depression fand sich ein höherer BDI II Punktwert als bei Probanden der Kontroll-, Hyposmie- und RBD-Kohorte, jedoch ein niedrigerer Punktwert als bei Probanden der Kohorte mit IPS.

Insgesamt zeigten IPS-Probanden einen schlechteren MDS-UPDRS III Score (18 Punkte) und auch einen schlechteren Fuß-Tapping-Score des MDS-UPDRS (1 Punkt), wobei sich die anderen Kohorten untereinander nicht signifikant unterschieden.

Betrachtet man den Axial motor subscore, unterschieden sich IPS-Probanden durch einen höheren Score deutlich von den übrigen Gruppen und RBD-Probanden unterschieden sich von der Depressions-Kohorte.

In Bezug auf die Bildungsjahre und die Anzahl der Stürze im letzten Jahr zeigte sich innerhalb der Kohorten kein Unterschied.

Die nachfolgende Tabelle 2 veranschaulicht diese Ergebnisse.

**Tabelle 2: Demographische und klinische Datenanalyse einzelner Prodromalmarker**

Die Daten sind mit Median (Spannweite) bzw. Häufigkeit angegeben. Die Berechnung erfolgte mit Kruskal-Wallis / post-hoc Wilcoxon-Rangsummentest und dem Pearson / Fisher's Exact Test (Geschlecht). \* p<0,05 , \*\*p<0,01, \* im Vergleich zu Kontrollen; † im Vergleich zu HYP; # im Vergleich zu RBD; § im Vergleich zu DEP; Axial motor Subscore: Axialer Subscore des MDS-UPDRS III (Sprache, Aufstehen vom Stuhl, Gangbild, Posturale Stabilität, Körperhaltung); BDI: *Beck Depression Inventar*; Dep: Depression Kohorte; Hyp: Hyposmie Kohorte; IPS: Idiopathisches Parkinsonsyndrom; MMSE: *Mini-Mental State Examination*; RBD: REM-Schlafstörung Kohorte; MDS-UPDRS III: Motor Score der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; MDS-UPDRS III Fuß-Tapping: Fuß-Tapping Score der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

	Kontrollen n=540	Dep n=146	Hyp n=74	RBD n=30	IPS n=8	p-Wert
<b>Probanden</b>	247	100	28	10 <sup>§§</sup>	1 <sup>§§</sup>	<0,001
<b>(% weiblich)</b>	(46)	(68)	(38)	(33)	(13)	
<b>Alter [J]</b>	64 (51-83)	63* (51-80)	65* <sup>§§</sup> (52-82)	67* <sup>§§</sup> (52-78)	74**††# <sup>§§</sup> (67-80)	<0,001
<b>MMSE (0-30)</b>	29 (25-30)	29 (25-30)	28 <sup>§</sup> (25-30)	28* <sup>§§</sup> (26-30)	27) <sup>**§§</sup> † (26-29)	<0,001
<b>Bildungsjahre [J]</b>	13 (9-21)	13 (9-22)	14 (10-21)	13 (11-20)	16 (9-18)	0,638
<b>BDI II (0-63)</b>	3 (0-16)	8** (0-19)	4 <sup>§§</sup> (0-19)	5) <sup>*§§</sup> † (0-17)	10** †† (3-18)	<0,001
<b>MDS-UPDRS III (0-132)</b>	0 (0-14)	0 (0-19)	0 (0-12)	0 (0-14)	18) <sup>**§§</sup> ††## (5-22)	<0,001
<b>MDS-UPDRS III Fuß-Tapping (0-8)</b>	0 (0-2)	0 (0-4)	0 (0-0)	0 (0-3)	1 <sup>**§§</sup> ††## (0-2)	<0,001
<b>MDS-UPDRS Axial motor subscore (0-20)</b>	0 (0-2)	0 (0-4)	0 (0-3)	0 <sup>§§</sup> (0-3)	1 <sup>**§§</sup> ††## (0-3)	<0,001
<b>Anzahl Stürze im letzten Jahr [n]</b>	0 (0-5)	0 (0-4)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-1)	0,445



### **3.2.2 Kohorten mit keinem oder kombinierten Prodromalmarkern und IPS-Probanden**

Innerhalb der Kohorten mit kombinierten Risikofaktoren (zwei- oder dreifache Kombination), waren Probanden in den Gruppen Hyp/RBD und IPS älter als die Kontroll-Kohorte.

Auch bzgl. des MMSE unterschieden sich diese beiden Gruppen (Hyp/RBD und IPS) von den Kontrollen.

Betrachtet man den MDS-UPDRS Score, so ließ die IPS-Kohorte mit einem Medianwert von 18 einen signifikanten Unterschied zu allen anderen Gruppen erkennen.

Sowohl die Hyp/Dep, die Hyp/RBD und die RBD/Hyp/Dep Kohorte hatten mit einem MDS-UPDRS III Score von 2 leichte motorische Einschränkungen.

Hierbei zeigten v.a. die Hyp/Dep- und die Hyp/RBD-Kohorte eine signifikant schlechtere Leistung als die Kontroll-Kohorte. Innerhalb der Gruppen mit mehreren Prodromalmarkern unterschied sich die Hyp/RBD-Kohorte signifikant von der RBD/Dep-Kohorte und diese wiederum signifikant von der Hyp/Dep-Kohorte.

Bzgl. des MDS-UPDRS III Fuß-Tappings wies allerdings nur die IPS-Kohorte einen Unterschied zu den anderen Gruppen auf. Die übrigen Kohorten ließen untereinander wie auch im Vergleich mit der Kontroll-Kohorte keinen signifikanten Unterschied erkennen.

Dasselbe galt für den Axial motor subscore, der sich in der IPS-Kohorte mit einem Punkt zwar signifikant höher darstellte, innerhalb der anderen Gruppen aber homogen bei 0 lag.

Die Anzahl der Stürze im letzten Jahr zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen.

Tabelle 3 zeigt diese Ergebnisse.

**Tabelle 3: Demographische und klinische Datenanalyse kombinierter Prodromalmarker**

Die Daten sind mit Median (Spannweite) bzw. Häufigkeit angegeben. Die Berechnung erfolgte mit Kruskal-Wallis / post-hoc Wilcoxon-Rangsummentest und dem Pearson / Fisher's Exact Test (Geschlecht). \*p<0.05; \*\*p<0.01, \* im Vergleich zu Kontrolle; & im Vergleich zu Hyp/Dep; + im Vergleich zu RBD/Dep; % im Vergleich zu Hyp/RBD. Axial motor Subscore: Axialer Subscore des MDS-UPDRS III (Sprache, Aufstehen vom Stuhl, Gangbild, Posturale Stabilität, Körperhaltung); BDI: *Beck Depression Inventar*; Dep: Depression Kohorte; Hyp: Hyposmie Kohorte; IPS: Idiopathisches Parkinsonsyndrom; MMSE: *Mini-Mental State Examination*; RBD: REM-Schlafstörung Kohorte; MDS-UPDRS III: Motor Score der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; MDS-UPDRS III Fuß-Tapping: Fuß-Tapping Score der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

	Kontrollen n=540	Dep n=146	Hyp n=74	RBD n=30	IPS n=8	p-Wert
<b>Probanden</b>	247	100	28	10 <sup>§§</sup>	1 <sup>§§</sup>	<0,001
<b>(% weiblich)</b>	(46)	(68)	(38)	(33)	(13)	
<b>Alter [J]</b>	64 (51-83)	63* (51-80)	65* <sup>§§</sup> (52-82)	67* <sup>§§</sup> (52-78)	74***†† <sup>§§</sup> (67-80)	<0,001
<b>MMSE (0-30)</b>	29 (25-30)	29 (25-30)	28 <sup>§</sup> (25-30)	28** <sup>§§</sup> (26-30)	27)** <sup>§§</sup> † (26-29)	<0,001
<b>Bildungsjahre [J]</b>	13 (9-21)	13 (9-22)	14 (10-21)	13 (11-20)	16 (9-18)	0,638
<b>BDI II (0-63)</b>	3 (0-16)	8** (0-19)	4 <sup>§§</sup> (0-19)	5)* <sup>§§</sup> † (0-17)	10** †† (3-18)	<0,001
<b>MDS-UPDRS III (0-132)</b>	0 (0-14)	0 (0-19)	0 (0-12)	0 (0-14)	18)** <sup>§§</sup> ††## (5-22)	<0,001
<b>MDS-UPDRS III Fuß-Tapping (0-8)</b>	0 (0-2)	0 (0-4)	0 (0-0)	0 (0-3)	1 ** <sup>§§</sup> ††## (0-2)	<0,001
<b>MDS-UPDRS Axial motor subscore (0-20)</b>	0 (0-2)	0 (0-4)	0 (0-3)	0 <sup>§§</sup> (0-3)	1 ** <sup>§§</sup> ††## (0-3)	<0,001
<b>Anzahl Stürze im letzten Jahr [n]</b>	0 (0-5)	0 (0-4)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-1)	0,445

### 3.3 Vergleich der feinmotorischen Parameter des Fußes

Die Darstellung der Ergebnisse der feinmotorischen Untersuchung mittels Q-Motor erfolgte jeweils als Gegenüberstellung der verschiedenen Kohorten. Zuerst erfolgte die Untersuchung der gesamten Kohorte mit Prodromalmarkern im Vergleich zur Kontroll- und IPS-Kohorte, danach erfolgte der Vergleich der Kohorte mit einem Prodromalmarker und den Kontroll- und IPS-Kohorten sowie von Kohorten mit mehreren Prodromalmarkern und den Kontroll- und IPS-Kohorten.

#### 3.3.1 Kohorten mit keinem Prodromalmarker, die gesamte Kohorte mit Prodromalmarkern und IPS-Probanden

**Tabelle 4: Vergleich der feinmotorischen Parameter des Fußes zwischen Probanden mit keinem oder der gesamten Kohorte mit Prodromalmarkern und IPS-Probanden**

Daten werden durch Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt. Statistische Vergleiche wurden mit Kruksal Wallis Test/ post hoc Mann Whitney Test berechnet. \*p<0.05; \*\*p<0.01; \* im Vergleich zu Kontrollen; CoV: Variationskoeffizient; Dep: Depression; Hyp: Hyposmie; IPI: Interpeak Interval; IPS: Idiopathisches Parkinsonsyndrom; mean: Mittelwert; N: Newton; RBD: REM-Schlafstörung; SD: Standardabweichung; s: Sekunden; TF: Tap force

**Geschwindigkeit:** Die Kontroll-Kohorte und die gesamte Kohorte mit

	Kontrollen n=540	Kombinierte Prodromalmarker n=306	IPS n=8	p- Wert
IPI mean [s]	0,32 ± 0,13	0,32 ± 0,14	0,46 ± 0,36	0,24
TF mean [N]	22,60 ± 11,13	22,59 ± 11,13	25,12 ± 14,07	0,93
IPI SD [s]	0,10 ± 0,18	0,12 ± 0,24*	0,15 ± 0,14	0,02
TF CoV	8,02 ± 3,77	8,13 ± 0,3,77	9,33 ± 4,97	0,68

Prodromalmarkern war hinsichtlich der IPI mean Zeit mit einem Mittelwert von 0,32 s sehr homogen und auch zu den IPS-Probanden war kein signifikanter Unterschied festzustellen. Demgegenüber zeigte sich bei der Kohorte mit

Prodromalmarkern eine signifikant höhere IPI SD als bei der Kontroll-Kohorte. Auffallend ist, dass alle Werte bei IPS-Probanden höher waren und damit die kleine Gruppengröße einen Einfluss auf die (fehlenden) Signifikanzen haben könnte. Dieser Aspekt wird im weiteren Resultatteil nicht mehr erwähnt, hat aber auch für weitere Vergleiche mit IPS-Probanden seine Gültigkeit.

**Kraft:** Bzgl. der TF mean konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden. Die *TF CoV* bezeichnet, wie gleichmäßig der Kraftaufwand während der unterschiedlichen Taps ist. Auch hier ergab sich kein Unterschied.

### 3.3.2 Kohorte mit keinem oder einem Prodromalmarker und IPS-Probanden

**Tabelle 5: Vergleich der feinmotorischen Parameter des Fußes zwischen Probanden mit keinem oder einem Prodromalmarker und IPS-Probanden**

Daten werden durch Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt. Statistische Vergleiche wurden mit Kruksal Wallis Test/ post hoc Mann Whitney Test berechnet. \*p<0.05; \*\*p<0.01; \* im Vergleich zu Kontrollen; CoV: Variationskoeffizient; Dep: Depression; Hyp: Hyposmie; IPI: Interpeak Interval; IPS: Idiopathisches Parkinsonsyndrom; mean: Mittelwert; N: Newton; RBD: REM-Schlafstörung; SD: Standardabweichung; s: Sekunden; TF: Tap force

	Kontrollen n=540	Dep n=146	Hyp n=74	RBD n=30	IPS n=8	p-Wert
<b>IPI mean [s]</b>	0,32 ± 0,13	0,32 ± 0,13	0,32 ± 0,12	0,31 ± 0,07	0,46 ± 0,36	0,46
<b>TF mean [N]</b>	22,63 ±11,13	22,73 ±11,02	23,80 ±10,97	22,55 ±12,68	25,12 ±14,07	0,92
<b>IPI SD [s]</b>	0,10 ± 0,18	0,09 ± 0,17	0,17* ± 0,34	0,11 ± 0,12	0,15 ±0,14	0,07
<b>TF CoV</b>	8,02 ± 3,77	7,80 ± 3,62	8,57 ± 3,80	8,59 ± 4,55	9,33 ±4,97	0,55

**Geschwindigkeit:** Bei dem Parameter der Geschwindigkeit *IPI mean* stellten sich die Kohorten mit einem Prodromalmarker und die Kontroll-Kohorte homogen dar. Auch zwischen der IPS-Kohorte und den übrigen Kohorten mit

einem Prodromalmarker konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden.

Auch bzgl. der *IPI SD* ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen der IPS-Kohorte und den restlichen Kohorten nachweisen.

Die Hyp-Kohorte tappte nach Betrachtung der Post-hoc-Analyse signifikant unregelmäßiger als die Kontroll-Kohorte.

**Kraft:** Bei *TF mean* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die jeweiligen Kohorten nutzten somit einen ähnlichen Kraftaufwand bei der vorgegebenen Aufgabenstellung.

Bzgl. der *TF CoV* mit den Mittelwerten von 7,8-9,3 N wiesen alle Gruppen eine vergleichbare Ungleichmäßigkeit in der Stärke des Tappens auf.

### 3.3.3 Kohorte mit keinem oder kombinierten Prodromalmarkern und IPS-Probanden

**Tabelle 6: Vergleich der feinmotorischen Parameter des Fußes zwischen Probanden mit keinem oder kombinierten Prodromalmarkern und IPS-Probanden**

Daten werden durch Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt. Statistische Vergleiche wurden mit Kruksal Wallis Test / post hoc Mann Whitney Test berechnet. \*p<0.05; \*\*p<0.01; \* im Vergleich zu Kontrollen; = im Vergleich zu RBD/Hyp/Dep; CoV: Variationskoeffizient; Dep: Depression; Hyp: Hyposmie; IPI: Interpeak Interval; IPS: Idiopathisches Parkinsonsyndrom; mean: Mittelwert; N: Newton; RBD: REM-Schlafstörung; SD: Standardabweichung; s: Sekunden; TF: Tap force

	Kontrollen n=540	Hyp/Dep n=19	RBD/Dep n=19	Hyp/RBD n=16	RBD/Hyp/Dep n=2	IPS n=8	p- Wert
<b>IPI mean [s]</b>	0,32	0,31	0,36	0,35	0,38	0,46	0,64
	± 0,13	± 0,17	± 0,24	± 0,24	± 0,09	±0,36	
<b>TF mean [N]</b>	22,63	19,09	22,80	19,52	22,55	25,12	0,72
	±11,13	±0,87	± 13,20	± 8,98	± 12,38	±14,07	
<b>IPI SD [s]</b>	0,10	0,14	0,18	0,17**=	0,04	0,15	0,003
	± 0,18	± 0,18	± 0,35	± 0,25	± 0,02	±0,14	
<b>TF CoV</b>	8,02	7,93	8,39	8,53	5,31	9,33	0,78
	± 3,77	± 4,02	± 3,49	± 3,77	± 1,92	±4,97	

**Geschwindigkeit:** Betrachtet man die Tabelle mit kombinierten Risikofaktoren, so lässt sich im Hinblick auf die IPI mean kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten feststellen.

Es ließ sich im Vergleich zur Kontroll-Kohorte und der Kohorte mit drei Prodromalmarkern jedoch eine erhöhte Unregelmäßigkeit in der Geschwindigkeit des Tappens in der Hyp/RBD-Kohorte nachweisen.

**Kraft:** Bzgl. der TF mean ließen sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Kohorten aufzeigen.

Auch hinsichtlich der Gleichmäßigkeit des Kraftaufwandes (*TF CoV*) stellten sich die Kohorten homogen dar.

### 3.4 Lateralität der Parameter

Wie in Kapitel 3.3 erfolgt die Darstellung der Lateralität der Q Motor Parameter jeweils als Gegenüberstellung der verschiedenen Kohorten. Zuerst wird daher die gesamte Kohorte mit Prodromalmarkern der Kontroll- und IPS-Kohorte gegenübergestellt, danach erfolgt der Vergleich der Kohorte mit einem Prodromalmarker und der Kontroll- und IPS-Kohorte sowie von Kohorten mit mehreren Prodromalmarkern und der Kontroll- und IPS-Kohorte. Die Berechnung der Lateralität erfolgte als Betrag des Ergebnisses aus rechtem minus linkem Fuß und wird mittels  $\Delta$  dargestellt.

#### 3.4.1 Lateralität der Kohorte ohne Prodromalmarker, der gesamten Kohorte mit Prodromalmarker und IPS-Probanden

**Tabelle 7: Vergleich der Lateralität der Kohorte ohne Prodromalmarker oder der gesamten Kohorte mit Prodromalmarkern und IPS-Probanden**

Die Daten werden durch den Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt. Die Berechnung erfolgte aus dem Betrag des Ergebnisses aus rechtem minus linken Fuß. Statistische Vergleiche wurden mit Kruksal Wallis Test / post hoc Mann Whitney Test berechnet. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ;  $\Delta$ : Betrag rechter minus linker Fuß; CoV: Variationskoeffizient; IPI: Interpeak Interval; IPS: Idiopathisches Parkinsonsyndrom; mean: Mittelwert; N: Newton; SD: Standardabweichung; s: Sekunden; TF: Tap force

	Kontrollen n=540	Komb. Prodromalmarker n=306	IPS n=7	p-Wert
IPI mean [s]	$\Delta 0,09 \pm 0,34$	$\Delta 0,08 \pm 0,22$	$\Delta 0,14 \pm 0,26$	0,69
TF mean [N]	$\Delta 7,17 \pm 6,01$	$\Delta 7,62 \pm 7,35$	$\Delta 6,42 \pm 5,02$	0,99
IPI SD [s]	$\Delta 0,10 \pm 0,33$	$\Delta 0,13 \pm 0,43$	$\Delta 0,16 \pm 0,25$	0,41
TF CoV	$\Delta 2,82 \pm 2,59$	$\Delta 2,86 \pm 2,31$	$\Delta 2,07 \pm 0,94$	0,46



**Geschwindigkeit:** Hinsichtlich der IPI mean und der IPI SD ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Kohorten.

**Kraft:** Auch bzgl. der Kraftaufwendung und der Variabilität der Kraftaufwendung ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Kohorten.

### 3.4.2 Kohorte mit keinem oder einem Prodromalmarker und IPS-Probanden

**Tabelle 8: Vergleich der Lateralität zwischen Probanden mit keinem oder einem Prodromalmarkern und IPS-Probanden**

Die Daten werden durch den Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt. Die Berechnung erfolgte aus dem Betrag des Ergebnisses aus rechtem minus linken Fuß. Statistische Vergleiche wurden mit Kruksal Wallis Test / post hoc Mann Whitney Test berechnet. \*p<0.05; \*\*p<0.01; Δ: Betrag rechter minus linker Fuß; \* im Vergleich zu Kontrollen; † im Vergleich zu HYP; # im Vergleich zu RBD; § im Vergleich zu Dep; CoV: Variationskoeffizient; Dep: Depression; Hyp: Hyposmie; IPI: Interpeak Interval; IPS: Idiopathisches Parkinsonsyndrom; mean: Mittelwert; N: Newton; RBD: REM-Schlafstörung; SD: Standardabweichung; s: Sekunden; TF: Tap force

	<b>Kontrollen</b> n=540	<b>Dep</b> n=146	<b>Hyp</b> n=74	<b>RBD</b> n=30	<b>IPS</b> n=7	<b>p-Wert</b>
<b>IPI mean [s]</b>	Δ0,09 ± 0,34	Δ0,07 ± 0,20	Δ0,09 ± 0,19	Δ0,05 ± 0,07	Δ0,14 ± 0,26	0,26
<b>TF mean [N]</b>	Δ7,17 ± 6,01	Δ7,62 ± 6,85	Δ7,83 ± 7,91	Δ8,04 ± 9,32	Δ6,4 ± 5,02	0,98
<b>IPI SD [s]</b>	Δ0,1 ± 0,33	Δ0,09 ± 0,33	Δ0,21 <sup>§</sup> ± 0,66	Δ0,10 ± 0,17	Δ0,16 ± 0,25	0,24
<b>TF CoV</b>	Δ2,82 ± 2,59	Δ2,79 ± 2,17	Δ3,19 ± 2,41	Δ2,8 ± 2,8	Δ2,07 ± 0,86	0,39

**Geschwindigkeit:** Hinsichtlich der Lateralität der Geschwindigkeitsparameter IPI mean konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Kohorten festgestellt werden. In der Hyposmie-Kohorte konnte jedoch ein signifikant höherer Seitenunterschied in der Regelmäßigkeit des Tappens detektiert werden als in der Depressions-Kohorte.

**Kraft:** Einen signifikanten Unterschied zwischen der Lateralität bei den Parametern der Kraft TF mean und TF CoV gab es zwischen den Kohorten nicht.

### 3.4.3 Kohorte mit keinem oder kombinierten Prodromalmarkern und IPS-Probanden

**Tabelle 9 Vergleich der Lateralität zwischen Probanden mit keinem oder kombinierten Prodromalmarkern und IPS-Probanden**

Die Daten werden durch den Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt. Die Berechnung erfolgte aus dem Betrag des Ergebnisses aus rechtem minus linkem Fuß. Statistische Vergleiche wurden mit Kruksal Wallis Test / post hoc Mann Whitney Test berechnet. \*p<0.05; \*\*p<0.01; \* im Vergleich zu Kontrollen, = im Vergleich zu RBD/Hyp/Dep;  $\Delta$ : Betrag rechter minus linker Fuß; CoV: Variationskoeffizient; Dep: Depression; Hyp: Hyposmie; IPI: Interpeak Interval; IPS: Idiopathisches Parkinsonsyndrom; mean: Mittelwert; N: Newton; RBD: REM-Schlafstörung; SD: Standardabweichung; s: Sekunden; TF: Tap force

	Kontrollen n=540	Hyp/Dep n=19	RBD/Dep n=19	Hyp/RBD n=16	RBD/Hyp/Dep n=2	IPS n=7	p- Wert
<b>IPI mean [s]</b>	$\Delta$ 0,09 $\pm$ 0,34	$\Delta$ 0,13 $\pm$ 0,31	$\Delta$ 0,11 $\pm$ 0,24	$\Delta$ 0,19* $\pm$ 0,49	$\Delta$ 0,03 $\pm$ 0,03	$\Delta$ 0,14 $\pm$ 0,26	0,31
<b>TF mean [N]</b>	$\Delta$ 7,17 $\pm$ 6,01	$\Delta$ 8,12 $\pm$ 0,99	$\Delta$ 7,66 $\pm$ 5,85	$\Delta$ 5,46 $\pm$ 5,40	$\Delta$ 5,43 $\pm$ 1,65	$\Delta$ 6,41 $\pm$ 5,02	0,79
<b>IPI SD [s]</b>	$\Delta$ 0,10 $\pm$ 0,33	$\Delta$ 0,16 $\pm$ 0,31	$\Delta$ 0,12 $\pm$ 0,39	$\Delta$ 0,22*= $\pm$ 0,51	$\Delta$ 0,01 $\pm$ 0,001	$\Delta$ 0,16 $\pm$ 0,25	0,12
<b>TF CoV</b>	$\Delta$ 2,82 $\pm$ 2,59	$\Delta$ 2,29 $\pm$ 2,05	$\Delta$ 2,96 $\pm$ 2,67	$\Delta$ 2,68 $\pm$ 2,16	$\Delta$ 1,39 $\pm$ 0,16	$\Delta$ 2,07 $\pm$ 0,86	0,94

**Geschwindigkeit:** Der größte Seitenunterschied in der Geschwindigkeit des Tappens trat in der Hyp/RBD-Kohorte auf, wo er signifikant größer war als in der Kontroll-Kohorte. Des Weiteren zeigte die Hyp/RBD-Kohorte einen größeren Seitenunterschied in der Regelmäßigkeit des Tappens im Vergleich zur Kontroll-Kohorte und der Kohorte mit drei Prodromalmarkern. Die anderen Kohorten stellten sich im Seitenunterschied homogen dar.

**Kraft:** Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Kohorten gefunden werden.

### 3.5 Vergleich Fuß-Tapping mit klinischen Scores und Axialität

Um einen Zusammenhang zwischen den mit Q Motor erfassten Parametern und klinischen Scores zu untersuchen, erfolgte eine Korrelationsanalyse (MDS-UPDRS III; MDS-UPDRS III Fuß-Tapping). Hierbei wurde das Augenmerk auch auf eine mögliche Korrelation mit dem axial motor subscore des MDS-UPDRS III gelegt, um eine Verbindung zwischen den Q Motor Parametern und der Axialität zu detektieren. Hierfür wurde die Korrelationsanalyse aufgrund von stark voneinander abweichenden Kohortengrößen über die gesamte TREND-Kohorte berechnet.

**Tabelle 10: Assoziation zwischen Fuß-Tapping Parametern / MDS-UPDRS III / Axial motor subscore**

Die Berechnung erfolgte mit Spearman Korrelations-Test. Es wird der Rangkorrelationskoeffizient  $\rho$  angezeigt, \* $p < 0.05$ ; CoV: Variationskoeffizient; IPI: interpeak interval; J:Jahr; SD: standard deviation; TF: tap force; MDS-UPDRS III: Motor Score der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; MDS-UPDRS III Fuß-Tapping: Fuß-Tapping Score der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; Axial motor Subscore: Axialer Subscore des MDS-UPDRS III (Sprache, Aufstehen vom Stuhl, Gangbild, Posturale Stabilität, Körperhaltung)

	IPI mean	TF mean	IPI SD	TF CoV
<b>Gesamte TREND-Kohorte n=854</b>				
<b>MDS-UPDRS III</b>	0,045	-0,027	0,083*	0,033
<b>MDS-UPDRS III Fuß-Tapping</b>	0,051	0,036	0,053	0,050
<b>Axial motor subscore</b>	0,088*	0,041	0,056	0,050
<b>Anzahl Stürze im letzten J</b>	0,065	0,049	0,012	-0,007

Beim Vergleich der klinischen Scores (MDS-UPDRS III, MDS-UPDRS Fuß-Tapping, MDS-UPDRS Axial motor subscore und Anzahl der Stürze im letzten Jahr) mit den Q-Motor-basierten Parametern (IPI mean, TF mean, IPI SD und TF CoV) über die gesamte TREND-Kohorte zeigt sich eine positive Korrelation zwischen dem MDS-UPDRS III und der IPI SD. Weiterhin korrelierten der axial motor subscore und die IPI mean Zeit positiv.

Nicht signifikant korreliert waren die durch den MDS-UPDRS Fuß-Tapping erfassten Parametern mit den durch Q Motor erfassten Parametern. Auch die Anzahl der Stürze im letzten Jahr korrelierten nicht signifikant mit den Q Motor Parametern.

## 4 Diskussion

Mit Blick auf die zukünftige Entwicklung neuroprotektiver Substanzen steigt der Bedarf für eine möglichst frühzeitige Diagnose des IPS. Seit Jahren werden Studien zur Definition von Prodromalmarkern durchgeführt (Postuma et al. 2019).

Bisher ist die Diagnose eines IPS weiterhin eine klinische. Die Feinmotorik wird hierbei v. a. mittels des MDS-UPDRS III beurteilt, welcher durch die Untersucherabhängigkeit individuell und fehleranfällig ist. Aus diesem Grund wird seit längerem nach geeigneten quantitativen Testmethoden ohne große Untersucherabhängigkeit gesucht. Diese reichen von zwei Metallteilen, die bei Berührung eine elektrische Schleife schließen (Nagasaki et al. 1988), bis zu am Körper tragbaren Gyrosensoren (Kim et al. 2011). In einer systematischen Analyse von insgesamt 848 Studien, die sich mit der Entwicklung einer quantitativen Testmethode beschäftigten, zeigte Sanchez-Ferro und Kollegen jedoch, dass nur 6% der Systeme auf einem ausreichenden technischen Stand sind, um theoretisch in den klinischen Alltag integriert werden zu können (Sanchez-Ferro et al. 2016).

Schon viele Studien haben die Feinmotorik der oberen Extremität mittels Finger-Tapping bei IPS-Patienten und Menschen mit Prodromalmarkern für das IPS untersucht (Freeman et al. 1993, Yahalom et al. 2004, Gaenslen et al. 2014). Hierbei weisen IPS-Probanden eine erhöhte Variabilität in Bewegungsabläufen auf und tippen langsamer als die Kontroll-Kohorte (Yahalom et al. 2004).

Es ist jedoch nicht klar, inwieweit diese Ergebnisse auch auf die Motorik der unteren Extremität übertragen werden können. Gunzler und Kollegen zeigte, dass alternierendes Fuß-Tapping ein vielversprechender Marker bei klinischen IPS-Studien ist (Gunzler et al. 2009). Trotzdem hat die Messung der Feinmotorik der unteren Extremität bei IPS Patienten und vor allem in einer präklinischen Kohorte mit Probanden mit Prodromalmarkern in Studien bisher noch keine große Aufmerksamkeit erhalten. Eine eingehende Betrachtung dieser speziellen Einschränkungen ist jedoch interessant, sowohl aufgrund der

klinischen Symptomatik durch den Verlust der Selbstständigkeit der Patienten als auch aufgrund der möglichen Korrelation mit Gang und Stand und somit der axialen Symptomatik.

Das Testsystem Q-Motor, das in der TREND-Studie zur Untersuchung der Akinese der Extremitäten verwendet wurde, zeigte sich in der präklinischen und klinischen Phase von Morbus Huntington sehr sensitiv (Tabrizi et al. 2009, Bechtel et al. 2010). Es wurde nach aktueller Literaturlage jedoch vor der TREND-Studie noch nie an einer großen Kohorte mit Prodromalmarker für das IPS untersucht. In dieser Arbeit wurde mittels des hochpräzisen Drucksensors Q-Motor erstmals die Feinmotorik der unteren Extremität bei Probanden mit Prodromalmarkern für ein IPS und Probanden mit IPS gemessen und untersucht.

Da der Beginn eines IPS mit einer Lateralität der Symptome vergesellschaftet ist (Hoehn et al. 1967), wurde außerdem eine mögliche Lateralität bei der Einschränkung der Feinmotorik der unteren Extremität untersucht.

Des Weiteren erfolgte eine Analyse über eine mögliche Assoziation mit klinischen Scores, wie dem MDS-UPDRS III und dem axial motor subscore (als mögliche Assoziation mit axialer Symptomatik).

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit diskutiert.

## **4.1 Parameter**

Von den bei der Q-Motor Messung abgeleiteten Parametern wurden zuerst Parameter definiert, die (nach klinischer Einschätzung) eine möglichst genaue Einschätzung einer eventuell vorhandenen Akinese ermitteln können sollten: IPI mean, IPI SD, TF mean und TF CoV. Durch die Auswahl dieser vier Parameter kann sowohl die Geschwindigkeit und der Kraftaufwand per se (IPI mean, TF mean) als auch die Variabilität (Rhythmizität) dieser Komponenten (IPI SD, TF CoV) dargestellt werden. Hierzu wurden alle Parameter vor der Auswertung statistisch seitengemittelt.

### **4.1.1 IPI mean**

Es ist bekannt, dass IPS-Patienten beim Finger-Tapping mit einer signifikant langsameren Geschwindigkeit tappen als eine gesunde Kontroll-Kohorte (Yahalom et al. 2004). Die Verlangsamung von Bewegungsabläufen und die Abnahme der Geschwindigkeit bei repetitiven Bewegungen wird durch mangelnde Verstärkung der Basalganglien auf kortikale Bewegungsabläufe erklärt (Jankovic 2008).

Im Hinblick auf o. g. Forschungsergebnisse wurde die Aufgabenstellung auf die untere Extremität übertragen und die Probanden wurden aufgefordert, so schnell und so regelmäßig wie möglich zu tappen. Dies geschah in der Annahme, dass signifikante Unterschiede durch eine schwierige Aufgabenstellung leichter zu detektieren sind (Maetzler et al. 2012).

Um die Geschwindigkeit des Tappens zu bestimmen, diente die IPI mean Zeit, die in Sekunden angegeben wurde. Hierbei wurde die Zeit zwischen den einzelnen Taps aufgezeichnet, d. h. je kleiner diese Zahl, desto schneller wurde vom Probanden getappt. Im Umkehrschluss kann eine verlängerte IPI mean eine beginnende/bestehende Akinese repräsentieren.

In der oben beschriebenen Analyse konnten keine signifikanten Unterschiede bzgl. des Parameters zwischen den einzelnen Kohorten gezeigt werden. Im Blick auf die absoluten Zahlen (IPI mean in der IPS-Kohorte: 0,46 s, IPI mean in der Kontroll-Kohorte: 0,32 s) unterscheiden sich die IPS-Probanden und die



Kontroll-Kohorte zwar (siehe auch Resultatteil), dies war in den Berechnungen jedoch nicht signifikant. Dies kann ggf. an der stark unterschiedlichen Größe der beiden Kohorten liegen und sollte in Zukunft an einer größeren Kohorte mit IPS-Probanden untersucht werden.

Demgegenüber war die IPI mean Zeit zwischen der Kontroll-Kohorte und der gesamten Kohorte mit Prodromalmarkern sehr homogen (Kontroll-Kohorte 0,32 s, gesamte Kohorte mit Prodromalmarkern 0,32 s) und auch die Kohorten mit einzelnen Prodromalmarkern unterschieden sich nicht signifikant, sodass die IPI mean der unteren Extremität kein geeigneter Parameter zu sein scheint, um zwischen Personen mit Prodromalmarkern und einer Kontroll-Kohorte zu unterscheiden.

#### **4.1.2 IPI SD**

Es wurde bereits wiederholt gezeigt, dass IPS-Patienten bei repetitiven Bewegungsabläufen eine erhöhte Variabilität aufweisen (Sheridan et al. 1990, Rand et al. 2000, Yahalom et al. 2004). Dies wurde bisher vor allem durch Finger-Tapping-Aufgaben untersucht. Da sich die Einschränkung des Rhythmus jedoch nicht nur in den feinmotorischen Bewegungen zeigt, sondern auch in der Sprache, im Gang und Stand nachzuvollziehen ist (Puyjarinet et al. 2019), erscheint das Fuß-Tapping mit seiner Beziehung zu Gang und Stand als vielversprechender Marker zur Untersuchung einer möglichen Einschränkung der Rhythmizität in Bewegungsabläufen.

Hierfür wurden die Probanden aufgefordert – zusätzlich zur Schnelligkeit – so regelmäßig wie möglich zu tappen. Als passender Parameter wurde die IPI SD (Standardabweichung) aufgezeichnet. Je kleiner sich diese darstelle, desto regelmäßiger wurde vom Probanden getappt.

In unseren Berechnungen konnte zwischen der Kontroll-Kohorte und der gesamten Kohorte mit Prodromalmarkern unterschieden werden, da die Kohorte mit Prodromalmarkern signifikant unregelmäßiger tappte als die Kontroll-Kohorte. Nach Aufschlüsselung in die verschiedenen Untergruppen tappten die Hyposmiker mit einer signifikant höheren Unregelmäßigkeit als die

Kontroll-Kohorte. Außerdem wies die Kohorte mit den kombinierten Prodromalmarkern Hyp/RBD eine erhöhte Unregelmäßigkeit auf, dies im Vergleich zur Kontroll-Kohorte wie auch zur Kohorte mit drei Prodromalmarkern. Aktuell geht man davon aus, dass vor allem die Kombination der Prodromalmarker RBD, Hyposmie und Depression das größte Risiko für das zukünftige Auftreten eines IPS bildet (Postuma et al. 2009, Berg et al. 2013, Lerche et al. 2014).

In dieser Arbeit ist v. a. Hyposmie ein vielversprechender Prodromalmarker. In Kombination mit RBD konnte sogar mit einem Signifikanzniveau von  $p=0,001$  zwischen der Kohorte Hyp/RBD und der Kontroll-Kohorte unterschieden werden. Im Vergleich dazu konnte zwischen der Depressions- und Kontroll-Kohorte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Betrachtet man die Kohorte mit drei Prodromalmarkern (und somit jene Personen mit potentiell dem höchsten Risiko für ein zukünftiges IPS), tappte diese Kohorte ( $N=2$ ) signifikant regelmäßiger im Vergleich zur Kohorte mit den zwei Prodromalmarkern Hyp/RBD. Hinsichtlich der absoluten Zahlen (wenn auch nicht signifikant) tappte diese Kohorte sogar am gleichmäßigsten. Der Grund, warum gerade diese Personen mit dem größten Risiko für ein IPS am regelmäßigsten tappten, kann durch erhaltene Kompensationsmechanismen erklärt werden. Bei diesen Probanden hat zwar der Abbau der Neurone schon begonnen, einschränkende Symptome wie Akinese oder Rigor fehlen jedoch noch. Da die Patienten sogar weniger Unregelmäßigkeit als die Kontrollen zeigen, könnte es sich hier um eine Art „Überkompensation“ handeln (Maetzler et al. 2012). Aufgrund der sehr geringen Kohortengröße müssen diese Ergebnisse jedoch sicherlich mit Vorsicht interpretiert werden.

Eine Differenzierung zwischen der Kohorte mit IPS und der Kontroll-Kohorte konnte mittels IPI SD nicht erfolgen, wobei erneut die absoluten Zahlen interessante Unterschiede zeigen und zu weiteren Untersuchungen mit größeren Kohorten motivieren sollten.

Zusammenfassend scheint die IPI SD und somit die Rhythmizität von Bewegungen ein vielversprechender Marker in der Erkennung von Probanden mit bestimmten Prodromalmarkern zu sein. Dies sollte in zukünftigen Untersuchungen der Motorik in Prodromal-Kohorten eine Rolle spielen.

Vor allem die Hyposmie-Kohorte zeigte eine höhere Variabilität in Bewegungsabläufen, in der Kombination von Hyp/RBD ließ sich dieser Effekt möglicherweise noch verstärkt beobachten.

#### **4.1.3 TF mean**

Die TF mean repräsentiert den benötigten Kraftaufwand für einen Tap und wird in Newton angegeben. Bisher zeigen Studien, dass die TF bei IPS-Patienten abnimmt, da den Patienten zunehmend die Kraft fehlt. Okuno und Kollegen fand z. B. eine geringere TF bei IPS-Patienten während des Tappens von Zeigefinger auf Daumen (Okuno et al. 2007).

Des Weiteren ist die TF mean ein indirekter Marker für die Amplitude der Bewegung, da angenommen werden kann, dass eine geringe Amplitude mit einem geringen Kraftaufwand (und umgekehrt) einhergeht. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass eine geringere Amplitude von Bewegungsabläufen (bzw. eine abnehmende Amplitude bei repetitiven Bewegungsabläufen) ein Zeichen zur Erkennung einer Akinese ist (Costa et al. 2010, Kim et al. 2011), sodass auch die TF als Akinese-Parameter verstanden werden kann.

Der benötigte Kraftaufwand für einen Tap ist aus diesem Grund ein interessanter Parameter zur Differenzierung zwischen der IPS-Kohorte und der Kontroll-Kohorte und evtl. geeignet zur Detektion von Probanden in der Prodromalphase.

In der Aufgabenstellung wurde keine spezifische Angabe zum gewünschten Kraftaufwand des Taps gemacht. So sollte herausgefunden werden, ob IPS-Probanden generell mit einem höheren oder niedrigeren Kraftaufwand tappen und sich eventuell Gemeinsamkeiten zwischen den einzelnen Kohorten zeigen.

Innerhalb der verschiedenen Kohorten zeigte sich in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied des Kraftaufwands. Eine Studie von Maetzler et al.,

die sich mit den digitomotorischen Parametern des Finger-Tappings bei IPS-Patienten beschäftigte, zeigte, dass die TF bei IPS-Patienten, die noch nicht lange diagnostiziert waren (0-3 Jahre Krankheitsdauer), deutlich geringer war als bei den Kontrollen. Mit längerer Krankheitsdauer (Jahre) konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Probanden mit IPS und Kontrollen festgestellt werden (Maetzler et al. 2015). Die Ergebnisse können aufgrund der fehlenden Differenzierung zur Erkrankungsdauer in dieser Arbeit nicht überprüft werden. Der Einfluss der Krankheitsdauer bei IPS ist in dieser Studie jedoch eher unwahrscheinlich, da die acht IPS-Probanden im Rahmen der TREND Studie erstdiagnostiziert wurden und daher im 1. Follow up in einem frühen Krankheitsstadium waren. Möglich ist außerdem, dass motorische Einschränkungen durch eine optimale medikamentöse Einstellung der IPS-Probanden reduziert wurden. Dies könnte ein Erklärungsansatz sein, warum keine signifikanten Unterschiede zu anderen Kohorten gefunden werden konnten.

Allerdings zeigte sich auch zwischen den Prodromal-Kohorten und der Kontroll-Kohorte kein signifikanter Unterschied, sodass die TF mean der unteren Extremität aktuell kein geeigneter Parameter für die Früherkennung eines IPS zu sein scheint.

#### **4.1.4 TF CoV**

Als vierter Parameter wurde die Variabilität des Kraftaufwandes durch die TF CoV ermittelt.

Dies geschah erneut in der Annahme, dass IPS-Patienten eine höhere Variabilität in Bewegungsabläufen aufweisen (Yahalom et al. 2004). Wir gingen der Frage nach, ob IPS-Probanden und Probanden mit Prodromalmarkern im Vergleich zur Kontroll-Kohorte, einen erhöhten ungleichmäßigen Kraftaufwand der unteren Extremität (und somit indirekt auch in der Amplitude der Bewegung) aufwiesen.

In der TF CoV zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Kohorten, sodass dieser Parameter nicht geeignet scheint, zwischen

einzelnen Kohorten zu differenzieren. Dies deckt sich mit Ergebnissen der bereits oben erwähnten Studie bzgl. Finger-Tapping bei Kontrollen sowie kurz- und mittellang erkrankten IPS-Patienten (Maetzler et al. 2015). Auch in jener Studie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten gezeigt werden.

#### **4.1.5 Lateralität der Q-Motor Parameter**

Am Anfang eines IPS sind motorische Symptome fast immer asymmetrisch oder einseitig. In mehreren Studien wurde bereits gezeigt, dass sich die Einschränkungen mit Dauer der Erkrankung häufig angleichen (Uitti et al. 2005). Da eine einseitige Akinese schon sehr früh im Krankheitsstadium auftritt, könnte die Lateralität ein interessanter Aspekt zur Früherkennung eines IPS darstellen (Koop et al. 2008, Louie et al. 2009).

In der oben erwähnten Studie von Maetzler und Kollegen zeigte sich die Lateralität der Variabilität bei kürzlich erkrankten Probanden ausgeprägter im Vergleich zu mittellang erkrankten Probanden. Außerdem fand sich im longitudinalen Assessment (12 Monate) eine Abnahme der Lateralität. In dieser Studie wird Lateralität sogar als vielversprechendster Marker für den Verlauf von feinmotorischen Einschränkungen bei klinisch manifestem IPS angesehen (Maetzler et al. 2015).

Aktuell fehlen noch breit angelegte Studien, die sich mit einer quantitativen Erfassung der Lateralität von motorischen Einschränkungen, v. a. der unteren Extremität, beschäftigen. Mit Blick auf die oben genannten Ergebnisse wurde in dieser Arbeit der Betrag aus der Differenz aus rechtem minus linkem Fuß gebildet, um eine Aussage über eine mögliche Seitendifferenz machen zu können. Nachfolgend wurden die verschiedenen Kohorten miteinander verglichen.

In dieser Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der IPS-Kohorte und der Kontroll-Kohorte hinsichtlich Lateralität beim Fuß-Tapping mit den untersuchten Parametern festgestellt werden. Die Lateralität der Symptomatik

ist, wie oben bereits erwähnt, v. a. im Anfangsstadium des IPS von Bedeutung (Hoehn et al. 1967, Uitti et al. 2005).

Im Vergleich der gesamten Kohorte mit Prodromalmarkern und der Kontroll-Kohorte konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Nach Aufschlüsselung in die einzelnen Prodromal-Kohorten tappte die Hyposmie-Kohorte im Vergleich zur Depressions-Kohorte mit einem größeren Seitenunterschied.

Des Weiteren war erneut v. a. die Hyp/RBD-Kohorte besonders auffällig. Die Probanden dieser Kohorte zeigten sowohl einen erhöhten Seitenunterschied in der Schnelligkeit des Tappens ( $\Delta IPI$  mean) als auch in der Gleichmäßigkeit des Tappens ( $\Delta IPI$  SD) im Vergleich zu Kontrollen. Außerdem ergab sich eine signifikant höhere Lateralität in der Gleichmäßigkeit des Tappens innerhalb der Hyp/RBD-Kohorte im Vergleich zur Kohorte mit drei Prodromalmarkern, was ggf. erneut für mögliche Kompensationsmechanismen der Kohorte mit drei Prodromalmarkern spricht.

Mittels des Q-Motor Testsystems konnte somit die Hyp/RBD-Kohorte erneut als interessante Kohorte definiert werden, wenn es um prodromale Aspekte beim IPS geht. In Bezug auf den Einfluss der Lateralität sind weitere Untersuchungen notwendig, und zwar mit einer größeren IPS-Kohorte und im Verlauf einer klaren Differenzierung der Erkrankungsdauer der IPS-Probanden.

#### **4.1.6 Zusammenfassung Q-Motor Parameter**

In dieser Arbeit kann mittels der Parameter für Kraft (TF mean und TF CoV) und somit indirekt mittels der Amplitudengröße nicht signifikant zwischen IPS-Probanden, Kontrollen oder Probanden mit Prodromalmarkern unterschieden werden.

Demgegenüber zeigte sich v. a. die IPI SD Zeit, welche die Rhythmizität des Tappens beschreibt, als vielversprechender Marker zur Identifikation einer Prodromal-Kohorte für IPS. Auch in der Lateralitätsuntersuchung konnte mittels  $\Delta IPI$  SD zwischen einzelnen Kohorten unterschieden werden.

Hierbei war die Hyposmie-Kohorte und v.a. die kombinierte Kohorte Hyp/RBD am auffälligsten, da sie signifikant unregelmäßiger tappten als die Kontroll-Kohorte und auch in der Lateralitätsuntersuchung im Vergleich zu Kontrollen teilweise höhere Werte aufwies.

Im Gegensatz dazu ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Depressions-Kohorte oder den kombinierten Kohorten mit Depression. Des Weiteren tappte die Kohorte mit drei Prodromalmarkern sogar regelmäßiger als die Hyp/RBD-Kohorte, was aufgrund der kleinen Gruppengröße jedoch in Folgestudien detaillierter untersucht werden sollte.

## **4.2 Korrelation mit klinischen Scores**

Viele Studien beschäftigen sich mit dem Ziel, eine eventuell vorhandene Akinese nicht nur durch klinische Scores wie den MDS-UPDRS zu erfassen, sondern auch quantitativ und apparativ zu detektieren (Hasan et al. 2017). Dies geschieht in der Annahme, dass apparative Verfahren objektiver und wahrscheinlich auch sensitiver sind.

Um zu beurteilen, inwieweit die durch Q-Motor ermittelten Parameter des Fuß-Tappings mit den bereits vorhandenen, evaluierten und validierten klinischen Scores zusammenhängen, erfolgte eine Korrelationsanalyse. Hierbei wurde nach Korrelationen zwischen den Q-Motor Parametern (IPI mean, IPI SD, TF mean und TF CoV) und klinischen Untersuchungen (MDS-UPDRS III, MDS-UPDRS III Fuß-Tapping) gesucht.

### **4.2.1 Korrelation mit MDS-UPDRS III**

Der MDS-UPDRS III ist ein evaluiertes klinisches Scoring-System, das schon lange zur Diagnose eines IPS herangezogen wird.

Der MDS-UPDRS III und der IPI SD Parameter zeigten in unseren Berechnungen eine signifikante und positive Korrelation. Dies bedeutet, dass auf Gruppenebene Probanden mit erhöhter Variabilität in der Geschwindigkeit des Fuß-Tappings auch einen erhöhten MDS-UPDRS III Score aufweisen. Dies spricht für die Validität des Parameters IPI SD des Q-Motor Testsystems. Dieses Erkenntnis deckt sich auch mit den Ergebnissen anderer Studien, die relevante Korrelationen zwischen der Variabilität der Geschwindigkeit und klinischen Scores zeigten (Kim et al. 2012, Maetzler et al. 2015).

Die fehlende Korrelation zwischen dem MDS-UPDRS III und Geschwindigkeitsparametern (IPI mean), die bereits in verschiedenen Studien gezeigt wurde (Espay et al. 2009, Maetzler et al. 2015), kann in dieser Arbeit bestätigt werden.

Es konnte außerdem keine signifikante Korrelation zwischen der TF mean und dem UPDRS III erkannt werden. Dasselbe Ergebnis zeigte sich für TF CoV. Da die Krafteinwirkung indirekt die Amplitudengröße repräsentiert, kann somit



angenommen werden, dass es keine relevante Korrelation zwischen der Fuß-Tapping-Amplitude und dem MDS-UPDRS III-Score gibt.

Dies bestätigt sich auch in einer Studie von Kim und Kollegen. Hier korrelierten Parameter der Geschwindigkeit eher mit klinischen Scores als Parameter der Amplitude (Kim et al. 2012). Im Gegensatz dazu steht eine Studie von Espay und Kollegen die befand, dass klinische Scores wie der MDS-UPDRS III stärker mit der maximalen Amplitude der Bewegung (hier Finger-Tapping) als der Geschwindigkeit im Tapping korrelieren (Espay et al. 2009).

In der Literatur wird aus diesem Grund eine unterschiedliche Pathogenese dieser beiden Einschränkungen in der Bewegung (Amplitude und Geschwindigkeit) diskutiert.

In einer Studie von Rodrigues und Kollegen zeigte sich nach 20 Sekunden Finger-Tapping mit gesunden Probanden zwar eine Abnahme der Geschwindigkeit, aber keine Abnahme der Amplitude (Rodrigues et al. 2009).

Kimber und Kollegen beschrieben hingegen sogar eine Zunahme der Amplitudengröße, jedoch nicht der Geschwindigkeit nach einer Palliotomie bei IPS-Patienten (Kimber et al. 1999).

Es scheint also eher eine nicht dopaminerg bedingte Pathophysiologie der Einschränkung dieser beiden Parameter zugrunde zu liegen, die weiteren Untersuchungen bedarf (Kimber et al. 1999, Kim et al. 2012).

Zusammenfassend zeigt nur die Variabilität der Geschwindigkeit im Tapping der unteren Extremität eine Korrelation zum MDS-UPDRS III. Sie scheint somit ein vielversprechender Marker des Q-Motor Systems zu sein.

#### **4.2.2 Korrelation zu Fuß-Tapping-Items des MDS-UPDRS III**

Insgesamt zeigen Bradykinese-Items (wie Fuß-Tapping) des MDS-UPDRS III die niedrigste Reliabilität (Henderson et al. 1991, Martinez-Martin et al. 1994). Kim et al. fand jedoch eine starke Korrelation zwischen dem quantitativen Assessment (mittels Gyrosensor) und dem Fuß-Tapping-Item des MDS-UPDRS III (Kim et al. 2012). Dieses Ergebnis konnte in dieser Arbeit nicht reproduziert werden. Es zeigt sich keine Korrelation zwischen den ausgewählten

Parametern (IPI mean, IPI SD, TF mean, TF CoV) und den Fuß-Tapping-Items des MDS-UPDRS III.

Ein Erklärungsansatz für die fehlende Korrelation kann die unterschiedliche Anweisung an den Probanden gewesen sein. Bei Q-Motor wird der Patient aufgefordert, so schnell und gleichmäßig wie möglich zu tappen. Dies steht im Gegensatz zur Aufgabenstellung des MDS-UPDRS III. Hier wird der Proband zwar auch aufgefordert, so schnell wie möglich zu tappen, dies jedoch mit größtmöglicher Amplitude. Dies kann insofern zu anderen Ergebnissen führen, als dass die Probanden im MDS-UPDRS III bei möglichst großer Amplitude langsamer tappten als die Probanden bei Q-Motor mit frei wählbarer Amplitude.

### 4.3 Axialität

Axiale Symptome wie Freezing of gait oder posturale Instabilität sind sowohl aufgrund der schwierigen Behandlungsmöglichkeiten als auch der hohen Sturzgefahr stark einschränkende Symptome des IPS (Adkin et al. 2003, Weiss et al. 2013).

Für Gang und Stand sowie für das Fuß-Tapping ist die Motorik der unteren Extremität verantwortlich bzw. mitverantwortlich. Um zu ermitteln, inwieweit eine Akinese Einfluss auf die axiale Symptomatik haben kann, wurde nach einer Korrelation zwischen den Akinese-Parametern des Fuß-Tappings und des axial motor subscore geforscht.

Der Verlust der Gleichmäßigkeit einer Bewegung bei IPS-Patienten ist nicht nur bei repetitiven Bewegungen, sondern auch während des Gehens und Stehens auffällig, was durch verschiedene Studien bereits gezeigt wurde (Baltadjieva et al. 2006, Puyjarinet et al. 2019). Dies konnte in dieser Arbeit nicht reproduziert werden. Der axial motor subscore war nicht mit der Variabilität der Bewegung in der Q-Motor Untersuchung assoziiert (IPI SD).

Eine Studie von Gunzler und Kollegen konnte nur bei alternierendem Fuß-Tapping eine Korrelation zum Timed up and Go Test (und somit axialer Symptomatik) finden, nicht jedoch bei repetitivem Fuß-Tapping (Gunzler et al. 2009). Im Gegensatz dazu konnte in dieser Arbeit beim repetitiven Tapping eine positive Korrelation zwischen dem Geschwindigkeitsparameter IPI mean und dem axial motor subscore gezeigt werden.

Dies suggeriert, dass Fuß-Tapping nicht nur die Feinmotorik der unteren Extremität repräsentiert, sondern auch in Zusammenhang mit axialer Motorik steht. Eine mögliche Ursache ist hierbei die Beanspruchung der Muskelgruppen, die sowohl für das Fuß-Tapping als auch für Gang und Stand notwendig sind. Die Verbindung zwischen axialer Motorik und dem Geschwindigkeitsparameter des Fuß-Tappings kann an Beispielen leicht gezeigt werden: Je langsamer die Schrittabfolge, desto schlechter können auftretende Gleichgewichtsstörungen ausgeglichen werden. Andererseits kann

durch eine Beschleunigung der Schritte und Ausgleichsbewegungen eine Verbesserung des Gangs und der axialen Symptomatik erreicht werden.

In Studien haben sich weitere Zusammenhänge zwischen einer Akinese der Extremitäten und axialer Symptomatik gezeigt. In einer Studie von Johnson und Kollegen waren durch die tiefe Hirnstimulation nicht nur die Akinese, sondern auch Gang und Stand verbessert (Johnsen et al. 2010). In einer Studie von Kwon und Kollegen korrelierte Gang-Bradykinese (d. h. Abnahme in Schrittlänge), die in vorherigen Studien als Akinese-Parameter postuliert wurde (Chien et al. 2006), mit posturaler Instabilität und Gang-Schwierigkeiten, jedoch nicht mit MDS-UPDRS III-Werten für Tremor, Rigor und Akinese (Kwon et al. 2017).

Zusammenfassend besteht mit der positiven Korrelation des axial motor subscore und der IPI mean eine offensichtliche Verbindung zwischen axialen Einschränkungen und Akinese der unteren Extremitäten. Die fehlende Korrelation mit der Variabilität der Geschwindigkeit im Fuß-Tapping lässt vermuten, dass v. a. die Geschwindigkeit von Bewegung mit axialer Motorik in Zusammenhang steht. Die Möglichkeit, dass Fuß-Tapping nicht nur zur Untersuchung der Feinmotorik der unteren Extremität, sondern auch zur Untersuchung der axialen Motorik geeignet ist und auch als Parameter der axialen Motorik genutzt werden kann, sollte in weiteren Studien evaluiert werden.

#### **4.4 Limitationen der Arbeit**

In der hier durchgeführten Analyse der TREND-Kohorte finden sich stark voneinander abweichende Kohortengrößen. Eine besondere Herausforderung stellt dabei die Kohorte von IPS-Probanden (n=8) und Probanden mit drei Prodromalmarkern (n=2) dar. Durch die Weiterführung der TREND-Studie über die Abgabe dieser Arbeit hinaus erscheint es nicht unwahrscheinlich, dass sich die Kohortengrößen verschieben und bereits in einigen Jahren eine erneute Analyse mit ausgeglicheneren Kohortengrößen durchgeführt werden kann.

Des Weiteren konnten über 189 Datensätze aufgrund von Unvollständigkeit nicht in die Analyse aufgenommen werden. Hierbei könnten wichtige Erkenntnisse verloren gegangen sein, wenn man bedenkt, dass möglicherweise v. a. Personen mit Schwierigkeiten beim Durchführen der Aufgabe interessante und IPS-ähnliche Ergebnisse hätten liefern können.

Der Versuchsaufbau des Fuß-Tappings kann ebenfalls als Limitation betrachtet werden. Die Probanden wurden aufgrund der zeitlichen Enge im Rahmen der Kohorten-Untersuchung dazu aufgefordert, ihre Schuhe während des Tappings anzubehalten. Manche Probanden hatten klobige Schuhe oder Schuhe mit einer steifen Sohle und führten die Untersuchung in Socken durch. Manche Probanden wurden also mit Schuhen, manche ohne Schuhe gemessen. Da nicht systematisch nach harten oder klobigen Schuhen eingestuft wurde, ist es zudem möglich, dass insbesondere die TF durch derartiges Schuhwerk verstärkt wurde.

In zukünftigen Studien sollte aus diesem Grund Fuß-Tapping durchgehend ohne Schuhe durchgeführt werden.

## 5 Zusammenfassung

Eine lange prodromale Phase ist typisch für das IPS, das zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen der Welt gehört. Die klinische Diagnose kann durch typische motorische Symptomatik oftmals erst gestellt werden, wenn 50-60% der dopaminergen Neurone der Substantia nigra zerstört sind.

Besonders im Hinblick auf die mögliche Entwicklung neuroprotektiver Substanzen in der Zukunft nimmt die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose zur günstigen Beeinflussung des Krankheitsverlaufs immer weiter zu.

Vor allem REM-Schlafstörung, Hyposmie und Depression / depressive Phasen zeigen einen Zusammenhang mit gehäufterem Auftreten eines IPS und können deshalb als Prodromalmarker gelten.

In dieser Arbeit wurde mittels eines hochsensitiven Drucksensor Q-Motor (MINI-40, ATI Industrial Automation, Apex, NC, USA) die Feinmotorik der unteren Extremität mittels Fuß-Tapping untersucht.

Hierfür wurden die Kohorten mit Prodromalmarkern untereinander und mit der Kontroll-Kohorte sowie der IPS-Kohorte verglichen. Die Probanden wurden aufgefordert, so schnell und so gleichmäßig wie möglich zu tappen.

Ausgewertet wurden jeweils Parameter für Geschwindigkeit: IPI mean (die Zeit zwischen den jeweils größten Ausschlägen als Marker für die Schnelligkeit), IPI SD (die Standardabweichung der Zeit zwischen den jeweils größten Ausschlägen und somit ein Marker für die Rhythmizität) und Parameter für Kraft: TF mean (die Kraft, die für den jeweiligen Tap aufgewendet wurde) und TF CoV (der Änderungskoeffizient der aufgebrauchten Kraft (TF) und somit ein Marker für die Gleichmäßigkeit des Kraftaufwands).

Eine signifikant langsamere Tapping-Geschwindigkeit der IPS-Kohorte oder bei Kohorten mit Prodromalmarkern, möglicherweise hinweisend auf eine (subtile) Akinese, konnte in dieser Arbeit nicht dargestellt werden. Auch ergaben sich keine Auffälligkeiten in Bezug auf die aufgewendete Kraft der Bewegung.

Im Gegensatz dazu lieferten die Berechnungen interessante Daten bezüglich der Rhythmizität des Tappings (IPI SD). Vorrangig die Hyposmie-Kohorte und

die Hyp/RBD-Kohorten tappten signifikant unregelmäßiger als die Kontroll-Kohorte.

Innerhalb der Lateralitätsuntersuchungen konnte bei der Hyp/RBD-Kohorte ein höherer Seitenunterschied in der Schnelligkeit und auch der Gleichmäßigkeit des Tappens festgestellt werden. Somit zeigte sowohl die Hyposmie-Kohorte, als auch die Hyp/RBD-Kohorte die größten Auffälligkeiten in der Feinmotorik der unteren Extremität und einen größeren Seitenunterschied im Vergleich zu Kontrollen.

Es ist davon auszugehen, dass nicht nur die Anzahl der Prodromalmarker, sondern auch die spezifische Art der Prodromalmarker (hier v.a. Hyposmie und RBD) von Bedeutung ist. In zukünftigen Studien sollte daher ein besonderes Augenmerk auf Personen mit Hyposmie und RBD gelegt werden. Sie würden sich möglicherweise im Rahmen von Prodromal-Kohorten für eine Erfassung von Progression mittels Fuß-Tapping in diesem Stadium eignen.

Auch scheint die Variabilität in Bewegungsabläufen ein vielversprechender Marker für weitere Untersuchungen in Kohorten mit Prodromalmarkern zu sein.

Es konnte eine positive Korrelation zwischen der Rhythmizität der Bewegung (IPI SD) des Fuß-Tappings und des MDS-UPDRS III Scores festgestellt werden, was für die Validität des Parameters IPI SD des Q-Motor Testsystems spricht. Des Weiteren korrelierte die Geschwindigkeit (IPI mean) des Fuß-Tappings mit dem axial motor subscore. Fuß-Tapping scheint somit nicht nur die Feinmotorik der unteren Extremität (und damit eine mögliche Akinese) abzubilden, sondern auch mit axialer Motorik assoziiert zu sein.

Mittels Q-Motor Testsystem und Erfassung des Fuß-Tappings konnten in dieser Arbeit somit Ansätze für weitere Untersuchungen mit bestimmten Kohorten und potentiell interessante Parameter definiert werden. Interessanterweise fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der IPS-Kohorte und der Kontroll-Kohorte, wobei dies a. e. auf die stark unterschiedlichen Kohortengrößen zurückzuführen ist. Aufgrund des longitudinalen Designs der Studie (über 20 Jahre werden die Probanden alle zwei Jahre untersucht) und

der alternden Probanden können sich die Kohortengrößen zukünftig angleichen und weitere interessante Daten liefern.



## Quellenverzeichnis

- (2002). "Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey." Mov Disord **17**(1): 60-67.
- Aarsland, D., K. Bronnick, G. Alves, O. B. Tysnes, K. F. Pedersen, U. Ehrt and J. P. Larsen (2009). "The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **80**(8): 928-930.
- Aarsland, D., J. P. Larsen, J. L. Cummins and K. Laake (1999). "Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study." Arch Neurol **56**(5): 595-601.
- Abdo, W. F., B. P. van de Warrenburg, D. J. Burn, N. P. Quinn and B. R. Bloem (2010). "The clinical approach to movement disorders." Nat Rev Neurol **6**(1): 29-37.
- Adkin, A. L., J. S. Frank and M. S. Jog (2003). "Fear of falling and postural control in Parkinson's disease." Mov Disord **18**(5): 496-502.
- Adler, C. H., T. G. Beach, J. G. Hentz, H. A. Shill, J. N. Caviness, E. Driver-Dunckley, M. N. Sabbagh, L. I. Sue, S. A. Jacobson, C. M. Belden and B. N. Dugger (2014). "Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study." Neurology **83**(5): 406-412.
- Agid, Y. (1991). "Parkinson's disease: pathophysiology." Lancet **337**(8753): 1321-1324.
- Ansari, K. A. and A. Johnson (1975). "Olfactory function in patients with Parkinson's disease." J Chronic Dis **28**(9): 493-497.
- Arias, P., V. Robles-Garcia, N. Espinosa, Y. Corral and J. Cudeiro (2012). "Validity of the finger tapping test in Parkinson's disease, elderly and young healthy subjects: is there a role for central fatigue?" Clin Neurophysiol **123**(10): 2034-2041.
- Bagheri, H., C. Damase-Michel, M. Lapeyre-Mestre, S. Cismondo, D. O'Connell, J. M. Senard, O. Rascol and J. L. Montastruc (1999). "A study of salivary secretion in Parkinson's disease." Clin Neuropharmacol **22**(4): 213-215.
- Ball, K. K., D. L. Roenker, V. G. Wadley, J. D. Edwards, D. L. Roth, G. McGwin, Jr., R. Raleigh, J. J. Joyce, G. M. Cissell and T. Dube (2006). "Can high-risk older drivers be identified through performance-based measures in a Department of Motor Vehicles setting?" J Am Geriatr Soc **54**(1): 77-84.
- Baltadjieva, R., N. Giladi, L. Gruendlinger, C. Peretz and J. M. Hausdorff (2006). "Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease." Eur J Neurosci **24**(6): 1815-1820.
- Baumann, C. R. (2012). "Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor." Parkinsonism Relat Disord **18 Suppl 1**: S90-92.

Bechtel, N., R. I. Scahill, H. D. Rosas, T. Acharya, S. J. van den Bogaard, C. Jauffret, M. J. Say, A. Sturrock, H. Johnson, C. E. Onorato, D. H. Salat, A. Durr, B. R. Leavitt, R. A. Roos, G. B. Landwehrmeyer, D. R. Langbehn, J. C. Stout, S. J. Tabrizi and R. Reilmann (2010). "Tapping linked to function and structure in premanifest and symptomatic Huntington disease." Neurology **75**(24): 2150-2160.

Beck, A. T., C. H. Ward, M. Mendelson, J. Mock and J. Erbaugh (1961). "An inventory for measuring depression." Arch Gen Psychiatry **4**: 561-571.

Berardelli, A., J. C. Rothwell, P. D. Thompson and M. Hallett (2001). "Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease." Brain **124**(Pt 11): 2131-2146.

Berg, D., S. Behnke, K. Seppi, J. Godau, S. Lerche, P. Mahlkecht, I. Liepelt-Scarfone, C. Pausch, N. Schneider, A. Gaenslen, K. Brockmann, K. Srulijes, H. Huber, I. Wurster, H. Stockner, S. Kiechl, J. Willeit, A. Gasperi, K. Fassbender, T. Gasser and W. Poewe (2013). "Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease." Mov Disord **28**(2): 216-219.

Berg, D., J. Godau, K. Seppi, S. Behnke, I. Liepelt-Scarfone, S. Lerche, H. Stockner, A. Gaenslen, P. Mahlkecht, H. Huber, K. Srulijes, J. Klenk, K. Fassbender, W. Maetzler and W. Poewe (2013). "The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease." Eur J Neurol **20**(1): 102-108.

Berg, D., R. B. Postuma, C. H. Adler, B. R. Bloem, P. Chan, B. Dubois, T. Gasser, C. G. Goetz, G. Halliday, L. Joseph, A. E. Lang, I. Liepelt-Scarfone, I. Litvan, K. Marek, J. Obeso, W. Oertel, C. W. Olanow, W. Poewe, M. Stern and G. Deuschl (2015). "MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease." Mov Disord **30**(12): 1600-1611.

Beuter, A., R. Hernandez, R. Rigal, J. Modolo and P. J. Blanchet (2008). "Postural sway and effect of levodopa in early Parkinson's disease." Can J Neurol Sci **35**(1): 65-68.

Boeve, B. F. (2010). "REM Sleep Behavior Disorder: Updated Review of the Core Features, the RBD-Neurodegenerative Disease Association, Evolving Concepts, Controversies, and Future Directions." Annals of the New York Academy of Sciences **1184**: 15-54.

Braak, H., K. Del Tredici, U. Rub, R. A. de Vos, E. N. Jansen Steur and E. Braak (2003). "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease." Neurobiol Aging **24**(2): 197-211.

Bryant, M. S., J. G. Hou, R. L. Collins and E. J. Protas (2016). "Contribution of Axial Motor Impairment to Physical Inactivity in Parkinson Disease." Am J Phys Med Rehabil **95**(5): 348-354.

Burn, D. J., M. H. Mark, E. D. Playford, D. M. Maraganore, T. R. Zimmerman, Jr., R. C. Duvoisin, A. E. Harding, C. D. Marsden and D. J. Brooks (1992). "Parkinson's disease in twins studied with 18F-dopa and positron emission tomography." Neurology **42**(10): 1894-1900.

Chastan, N., B. Debono, D. Maltete and J. Weber (2008). "Discordance between measured postural instability and absence of clinical symptoms in Parkinson's disease patients in the early stages of the disease." Mov Disord **23**(3): 366-372.

Chaudhuri, K. R., S. Pal, A. DiMarco, C. Whately-Smith, K. Bridgman, R. Mathew, F. R. Pezzela, A. Forbes, B. Hogl and C. Trenkwalder (2002). "The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **73**(6): 629-635.

Chaudhuri, K. R., C. Prieto-Jurcynska, Y. Naidu, T. Mitra, B. Frades-Payo, S. Tluk, A. Ruesmann, P. Odin, G. Macphee, F. Stocchi, W. Ondo, K. Sethi, A. H. Schapira, J. C. Martinez Castrillo and P. Martinez-Martin (2010). "The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire." Mov Disord **25**(6): 704-709.

Chien, S. L., S. Z. Lin, C. C. Liang, Y. S. Soong, S. H. Lin, Y. L. Hsin, C. W. Lee and S. Y. Chen (2006). "The efficacy of quantitative gait analysis by the GAITRite system in evaluation of parkinsonian bradykinesia." Parkinsonism Relat Disord **12**(7): 438-442.

Constantinidis, J. and J. de Ajuriaguerra (1970). "[Familial syndrome with parkinsonian tremor and anosmia and its therapy with L-dopa associated with a decarboxylase inhibitor]." Therapeutique **46**(3): 263-269.

Costa, J., H. A. Gonzalez, F. Valldeoriola, C. Gaig, E. Tolosa and J. Valls-Sole (2010). "Nonlinear dynamic analysis of oscillatory repetitive movements in Parkinson's disease and essential tremor." Mov Disord **25**(15): 2577-2586.

Criswell, S., C. Sterling, L. Swisher, B. Evanoff and B. A. Racette (2010). "Sensitivity and specificity of the finger tapping task for the detection of psychogenic movement disorders." Parkinsonism Relat Disord **16**(3): 197-201.

Dai, H., H. Lin and T. C. Lueth (2015). "Quantitative assessment of parkinsonian bradykinesia based on an inertial measurement unit." BioMedical Engineering OnLine **14**: 68.

Dall'Antonia, I., K. Sonka and P. Dusek (2018). "Olfaction and Colour Vision: What Can They Tell Us about Parkinson's Disease?" Prague Med Rep **119**(2-3): 85-96.

de Lau, L. M., P. C. Giesbergen, M. C. de Rijk, A. Hofman, P. J. Koudstaal and M. M. Breteler (2004). "Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study." Neurology **63**(7): 1240-1244.

de Lau, L. M., P. J. Koudstaal, A. Hofman and M. M. Breteler (2006). "Subjective complaints precede Parkinson disease: the rotterdam study." Arch Neurol **63**(3): 362-365.

de Rijk, M. C., L. J. Launer, K. Berger, M. M. Breteler, J. F. Dartigues, M. Baldereschi, L. Fratiglioni, A. Lobo, J. Martinez-Lage, C. Trenkwalder and A. Hofman (2000). "Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group." Neurology **54**(11 Suppl 5): S21-23.

de Rijk, M. C., C. Tzourio, M. M. Breteler, J. F. Dartigues, L. Amaducci, S. Lopez-Pousa, J. M. Manubens-Bertran, A. Alperovitch and W. A. Rocca (1997). "Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **62**(1): 10-15.

Del Din, S., M. Elshehabi, B. Galna, M. A. Hobert, E. Warmerdam, U. Suenkel, K. Brockmann, F. Metzger, C. Hansen, D. Berg, L. Rochester and W. Maetzler (2019). "Gait analysis with wearables predicts conversion to parkinson disease." Ann Neurol **86**(3): 357-367.

Doty, R. L., P. F. Reyes and T. Gregor (1987). "Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease." Brain Res Bull **18**(5): 597-600.

Doty, R. L., M. B. Stern, C. Pfeiffer, S. M. Gollomp and H. I. Hurtig (1992). "Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **55**(2): 138-142.

Espay, A. J., D. E. Beaton, F. Morgante, C. A. Gunraj, A. E. Lang and R. Chen (2009). "Impairments of speed and amplitude of movement in Parkinson's disease: a pilot study." Mov Disord **24**(7): 1001-1008.

Espay, A. J., P. Brundin and A. E. Lang (2017). "Precision medicine for disease modification in Parkinson disease." Nat Rev Neurol **13**(2): 119-126.

Fasano, A., C. C. Aquino, J. K. Krauss, C. R. Honey and B. R. Bloem (2015). "Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease." Nat Rev Neurol **11**(2): 98-110.

Fearnley, J. M. and A. J. Lees (1991). "Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity." Brain **114 ( Pt 5)**: 2283-2301.

Fillenbaum, G. G., G. van Belle, J. C. Morris, R. C. Mohs, S. S. Mirra, P. C. Davis, P. N. Tariot, J. M. Silverman, C. M. Clark, K. A. Welsh-Bohmer and A. Heyman (2008). "Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years." Alzheimers Dement **4**(2): 96-109.

Folstein, M. F., S. E. Folstein and P. R. McHugh (1975). ""Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res **12**(3): 189-198.

Freeman, J. S., F. W. Cody and W. Schady (1993). "The influence of external timing cues upon the rhythm of voluntary movements in Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **56**(10): 1078-1084.

Gaenslen, A., I. Swid, I. Liepelt-Scarfone, J. Godau and D. Berg (2011). "The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease." Mov Disord **26**(4): 653-658.

Gaenslen, A., I. Wurster, K. Brockmann, H. Huber, J. Godau, B. Faust, S. Lerche, G. W. Eschweiler, W. Maetzler and D. Berg (2014). "Prodromal features for Parkinson's disease--baseline data from the TREND study." Eur J Neurol **21**(5): 766-772.

Gaenslen, A., I. Wurster, K. Brockmann, H. Huber, J. Godau, B. Faust, S. Lerche, G. W. Eschweiler, W. Maetzler and D. Berg (2014). "Prodromal features for Parkinson's disease - baseline data from the TREND study." Eur J Neurol **21**(5): 766-772.

Galna, B., G. Barry, D. Jackson, D. Mhiripiri, P. Olivier and L. Rochester (2014). "Accuracy of the Microsoft Kinect sensor for measuring movement in people with Parkinson's disease." Gait Posture **39**(4): 1062-1068.

Gancher, S. T., J. G. Nutt and W. R. Woodward (1991). "Absorption of apomorphine by various routes in parkinsonism." Mov Disord **6**(3): 212-216.

Gancher, S. T., J. G. Nutt and W. R. Woodward (1992). "Time course of tolerance to apomorphine in parkinsonism." Clin Pharmacol Ther **52**(5): 504-510.

Gao, C., S. Smith, M. Lones, S. Jamieson, J. Alty, J. Cosgrove, P. Zhang, J. Liu, Y. Chen, J. Du, S. Cui, H. Zhou and S. Chen (2018). "Objective assessment of bradykinesia in Parkinson's disease using evolutionary algorithms: clinical validation." Transl Neurodegener **7**: 18.

Goetz, C. G., S. Fahn, P. Martinez-Martin, W. Poewe, C. Sampaio, G. T. Stebbins, M. B. Stern, B. C. Tilley, R. Dodel, B. Dubois, R. Holloway, J. Jankovic, J. Kulisevsky, A. E. Lang, A. Lees, S. Leurgans, P. A. LeWitt, D. Nyenhuis, C. W. Olanow, O. Rascol, A. Schrag, J. A. Teresi, J. J. Van Hilten and N. LaPelle (2007). "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan." Mov Disord **22**(1): 41-47.

Goetz, C. G. and G. T. Stebbins (2004). "Assuring interrater reliability for the UPDRS motor section: utility of the UPDRS teaching tape." Mov Disord **19**(12): 1453-1456.

Griffiths, R. I., K. Kotschet, S. Arfon, Z. M. Xu, W. Johnson, J. Drago, A. Evans, P. Kempster, S. Raghav and M. K. Horne (2012). "Automated assessment of bradykinesia and dyskinesia in Parkinson's disease." J Parkinsons Dis **2**(1): 47-55.

Gunzler, S. A., M. Pavel, C. Koudelka, N. E. Carlson and J. G. Nutt (2009). "Foot-tapping rate as an objective outcome measure for Parkinson disease clinical trials." Clin Neuropharmacol **32**(2): 97-102.

Gustafsson, H., A. Nordstrom and P. Nordstrom (2015). "Depression and subsequent risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study." Neurology **84**(24): 2422-2429.

Haehner, A., T. Hummel, C. Hummel, U. Sommer, S. Junghanns and H. Reichmann (2007). "Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease." Mov Disord **22**(6): 839-842.

Hasan, H., D. S. Athauda, T. Foltynie and A. J. Noyce (2017). "Technologies Assessing Limb Bradykinesia in Parkinson's Disease." Journal of Parkinson's Disease **7**(1): 65-77.

Hawkes, C. H. and B. C. Shephard (1998). "Olfactory evoked responses and identification tests in neurological disease." Ann N Y Acad Sci **855**: 608-615.

Heinzel, S., D. Berg, S. Binder, G. Ebersbach, L. Hickstein, H. Herbst, M. Lorrain, I. Wellach, W. Maetzler, G. Petersen, N. Schmedt, J. Volkmann, D. Voitalla and V. Amelung (2018). "Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany?" Front Neurol **9**: 500.

Heinzel, S., D. Berg, T. Gasser, H. Chen, C. Yao and R. B. Postuma (2019). "Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease." Mov Disord.

Heldman, D. A., D. E. Filipkowski, D. E. Riley, C. M. Whitney, B. L. Walter, S. A. Gunzler, J. P. Giuffrida and T. O. Mera (2012). "Automated motion sensor quantification of gait and lower extremity bradykinesia." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **2012**: 1956-1959.

Henderson, L., C. Kennard, T. J. Crawford, S. Day, B. S. Everitt, S. Goodrich, F. Jones and D. M. Park (1991). "Scales for rating motor impairment in Parkinson's disease: studies of reliability and convergent validity." Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry **54**(1): 18-24.

Hoehn, M. M. and M. D. Yahr (1967). "Parkinsonism: onset, progression and mortality." Neurology **17**(5): 427-442.

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

Hughes, A. J., Y. Ben-Shlomo, S. E. Daniel and A. J. Lees (1992). "What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study." Neurology **42**(6): 1142-1146.

Hughes, A. J., S. E. Daniel, L. Kilford and A. J. Lees (1992). "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." J Neurol Neurosurg Psychiatry **55**(3): 181-184.

Hummel, T., B. Sekinger, S. R. Wolf, E. Pauli and G. Kobal (1997). "'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold." Chem Senses **22**(1): 39-52.

Iranzo, A., F. Lomena, H. Stockner, F. Valldeoriola, I. Vilaseca, M. Salamero, J. L. Molinuevo, M. Serradell, J. Duch, J. Pavia, J. Gallego, K. Seppi, B. Höggl, E. Tolosa, W. Poewe and J. Santamaria (2010). "Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperchogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]." Lancet Neurol **9**(11): 1070-1077.

Iranzo, A., E. Tolosa, E. Gelpi, J. L. Molinuevo, F. Valldeoriola, M. Serradell, R. Sanchez-Valle, I. Vilaseca, F. Lomena, D. Vilas, A. Llado, C. Gaig and J. Santamaria (2013). "Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study." Lancet Neurol **12**(5): 443-453.

Jacob, E. L., N. M. Gatto, A. Thompson, Y. Bordelon and B. Ritz (2010). "Occurrence of depression and anxiety prior to Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord **16**(9): 576-581.

Jacobs, J. V., F. B. Horak, V. K. Tran and J. G. Nutt (2006). "Multiple balance tests improve the assessment of postural stability in subjects with Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **77**(3): 322-326.

Jankovic, J. (2008). "Parkinson's disease: clinical features and diagnosis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **79**(4): 368-376.

Johnsen, E. L., N. Sunde, P. H. Mogensen and K. Ostergaard (2010). "MRI verified STN stimulation site--gait improvement and clinical outcome." Eur J Neurol **17**(5): 746-753.

Johnson, J. K., B. A. Vogt, R. Kim, C. W. Cotman and E. Head (2004). "Isolated executive impairment and associated frontal neuropathology." Dement Geriatr Cogn Disord **17**(4): 360-367.

Kalbe, E., J. Kessler, P. Calabrese, R. Smith, A. P. Passmore, M. Brand and R. Bullock (2004). "DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia." Int J Geriatr Psychiatry **19**(2): 136-143.

Kawasaki, I., T. Baba, A. Takeda and E. Mori (2015). "Loss of awareness of hyposmia is associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord.  
Kim, J. W., Y. Kwon, Y. M. Kim, H. Y. Chung, G. M. Eom, J. H. Jun, J. W. Lee, S. B. Koh, B. K. Park and D. K. Kwon (2012). "Analysis of lower limb bradykinesia in Parkinson's disease patients." Geriatr Gerontol Int **12**(2): 257-264.

Kim, J. W., J. H. Lee, Y. Kwon, C. S. Kim, G. M. Eom, S. B. Koh, D. Y. Kwon and K. W. Park (2011). "Quantification of bradykinesia during clinical finger taps using a gyrosensor in patients with Parkinson's disease." Med Biol Eng Comput **49**(3): 365-371.

Kimber, T. E., C. S. Tsai, J. Semmler, B. P. Brophy and P. D. Thompson (1999). "Voluntary movement after pallidotomy in severe Parkinson's disease." Brain **122 ( Pt 5)**: 895-906.

Kishore, A., A. J. Espay, C. Marras, T. Al-Khairalla, T. Arenovich, A. Asante, J. Miyasaki and A. E. Lang (2007). "Unilateral versus bilateral tasks in early asymmetric Parkinson's disease: differential effects on bradykinesia." Mov Disord **22**(3): 328-333.

Kollensperger, M., F. Geser, K. Seppi, M. Stampfer-Kountchev, M. Sawires, C. Scherfler, S. Boesch, J. Mueller, V. Koukouni, N. Quinn, M. T. Pellecchia, P. Barone, N. Schimke, R. Dodel, W. Oertel, E. Dupont, K. Ostergaard, C. Daniels, G. Deuschl, T. Gurevich, N. Giladi, M. Coelho, C. Sampaio, C. Nilsson, H. Widner, F. D. Sorbo, A. Albanese, A. Cardozo, E. Tolosa, M. Abele, T. Klockgether, C. Kamm, T. Gasser, R. Djaldetti, C. Colosimo, G. Meco, A. Schrag, W. Poewe and G. K. Wenning (2008). "Red flags for multiple system atrophy." Mov Disord **23**(8): 1093-1099.

Koop, M. M., N. Shivitz and H. Bronte-Stewart (2008). "Quantitative measures of fine motor, limb, and postural bradykinesia in very early stage, untreated Parkinson's disease." Mov Disord **23**(9): 1262-1268.

Kwon, K. Y., H. M. Lee, S. H. Kang, S. J. Pyo, H. J. Kim and S. B. Koh (2017). "Recuperation of slow walking in de novo Parkinson's disease is more closely associated with increased cadence, rather than with expanded stride length." Gait Posture **58**: 1-6.

Lakke, J. P. (1985). "Axial apraxia in Parkinson's disease." J Neurol Sci **69**(1-2): 37-46.

Lang, A. E. and A. J. Espay (2018). "Disease Modification in Parkinson's Disease: Current Approaches, Challenges, and Future Considerations." Mov Disord **33**(5): 660-677.

- Leentjens, A. F., M. Van den Akker, J. F. Metsemakers, R. Lousberg and F. R. Verhey (2003). "Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study." Mov Disord **18**(4): 414-418.
- Lees, A. J. (1992). "When did Ray Kennedy's Parkinson's disease begin?" Mov Disord **7**(2): 110-116.
- Lemke, M. R., G. Fuchs, I. Gemende, B. Herting, C. Oehlwein, H. Reichmann, J. Rieke and J. Volkmann (2004). "Depression and Parkinson's disease." J Neurol **251 Suppl 6**: VI/24-27.
- Lerche, S., K. Brockmann, I. Wurster, A. Gaenslen, B. Roeben, D. Holz, G. W. Eschweiler, W. Maetzler and D. Berg (2015). "Reasons for mild parkinsonian signs – Which constellation may indicate neurodegeneration?" Parkinsonism & Related Disorders **21**(2): 126-130.
- Lerche, S., K. Seppi, S. Behnke, I. Liepelt-Scarfone, J. Godau, P. Mahlke, A. Gaenslen, K. Brockmann, K. Srulijes, H. Huber, I. Wurster, H. Stockner, S. Kiechl, J. Willeit, A. Gasperi, K. Fassbender, W. Poewe and D. Berg (2014). "Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease." J Neurol **261**(1): 180-187.
- Levy, G., E. D. Louis, L. Cote, M. Perez, H. Mejia-Santana, H. Andrews, J. Harris, C. Waters, B. Ford, S. Frucht, S. Fahn and K. Marder (2005). "Contribution of aging to the severity of different motor signs in Parkinson disease." Arch Neurol **62**(3): 467-472.
- Liepelt, I., S. Behnke, K. Schweitzer, B. Wolf, J. Godau, F. Wollenweber, U. Dillmann, A. Gaenslen, A. Di Santo, W. Maetzler and D. Berg (2011). "Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population." Neurobiol Aging **32**(9): 1599-1606.
- Louie, S., M. M. Koop, A. Frenklach and H. Bronte-Stewart (2009). "Quantitative lateralized measures of bradykinesia at different stages of Parkinson's disease: the role of the less affected side." Mov Disord **24**(13): 1991-1997.
- Louis, E. D., N. Schupf, J. Manly, K. Marder, M. X. Tang and R. Mayeux (2005). "Association between mild parkinsonian signs and mild cognitive impairment in a community." Neurology **64**(7): 1157-1161.
- Louis, E. D., N. Schupf, K. Marder and M. X. Tang (2006). "Functional correlates of mild parkinsonian signs in the community-dwelling elderly: poor balance and inability to ambulate independently." Mov Disord **21**(3): 411-416.
- Maetzler, W., M. Ellerbrock, T. Heger, C. Sass, D. Berg and R. Reilmann (2015). "Digitomotography in Parkinson's disease: a cross-sectional and longitudinal study." PLoS One **10**(4): e0123914.
- Maetzler, W. and J. M. Hausdorff (2012). "Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease." Mov Disord **27**(5): 627-633.
- Maetzler, W., M. Mancini, I. Liepelt-Scarfone, K. Müller, C. Becker, R. C. van Lummel, E. Ainsworth, M. Hobert, J. Streffer, D. Berg and L. Chiari (2012). "Impaired Trunk Stability in Individuals at High Risk for Parkinson's Disease." PLoS ONE **7**(3): e32240.



- Magerkurth, C., R. Schnitzer and S. Braune (2005). "Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life." Clin Auton Res **15**(2): 76-82.
- Martinez-Martin, P., A. Gil-Nagel, L. M. Gracia, J. B. Gomez, J. Martinez-Sarries and F. Bermejo (1994). "Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group." Mov Disord **9**(1): 76-83.
- Meissner, W. G. (2012). "When does Parkinson's disease begin? From prodromal disease to motor signs." Rev Neurol (Paris) **168**(11): 809-814.
- Meyer, T. D. and M. Hautzinger (2001). "Allgemeine Depressions-Skala (ADS)." Diagnostica **47**(4): 208-215.
- Mirelman, A., H. Bernad-Elazari, A. Thaler, E. Giladi-Yacobi, T. Gurevich, M. Gana-Weisz, R. Saunders-Pullman, D. Raymond, N. Doan, S. B. Bressman, K. S. Marder, R. N. Alcalay, A. K. Rao, D. Berg, K. Brockmann, J. Aasly, B. J. Waro, E. Tolosa, D. Vilas, C. Pont-Sunyer, A. Orr-Urtreger, J. M. Hausdorff and N. Giladi (2016). "Arm swing as a potential new prodromal marker of Parkinson's disease." Mov Disord **31**(10): 1527-1534.
- Montgomery, E. B., Jr., W. C. Koller, T. J. LaMantia, M. C. Newman, E. Swanson-Hyland, A. W. Kaszniak and K. Lyons (2000). "Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease: I. Development of a diagnostic test battery." Mov Disord **15**(3): 467-473.
- Montgomery, E. B., Jr., K. Lyons and W. C. Koller (2000). "Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease: II. A prospective application of a diagnostic test battery." Mov Disord **15**(3): 474-478.
- Moustapha, S. M., G. Alain, E. Robert, T. Bernard, K. M. Mourtalla, G. Lamine and V. Francois (2012). "Pneumophonic coordination impairments in parkinsonian dysarthria: importance of aerodynamic parameters measurements." West Afr J Med **31**(2): 129-134.
- Muller, B., J. Assmus, K. Herlofson, J. P. Larsen and O. B. Tysnes (2013). "Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord **19**(11): 1027-1032.
- Nagasaki, H., H. Itoh, H. Maruyama and K. Hashizume (1988). "Characteristic difficulty in rhythmic movement with aging and its relation to Parkinson's disease." Exp Aging Res **14**(4): 171-176.
- Nagasawa, H., H. Saito, K. Kogure, J. Hatazawa, M. Itoh, T. Fujiwara, S. Watanuki, S. Seo, R. Iwata and T. Ido (1993). "6-[18F]fluorodopa metabolism in patients with hemiparkinsonism studied by positron emission tomography." J Neurol Sci **115**(2): 136-143.
- Nagumo, K. and K. Hirayama (1996). "[Axial (neck and trunk) rigidity in Parkinson's disease, striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy]." Rinsho Shinkeigaku **36**(10): 1129-1135.
- Nieuwboer, A., P. Feys, W. de Weerd and R. Dom (1997). "Is using a cue the clue to the treatment of freezing in Parkinson's disease?" Physiother Res Int **2**(3): 125-132; discussion 133-124.

Okuma, Y. and N. Yanagisawa (2008). "The clinical spectrum of freezing of gait in Parkinson's disease." Mov Disord **23 Suppl 2**: S426-430.

Okuno, R., M. Yokoe, K. Fukawa, S. Sakoda and K. Akazawa (2007). "Measurement system of finger-tapping contact force for quantitative diagnosis of Parkinson's disease." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **2007**: 1354-1357.

Olichney, J. M., C. Murphy, C. R. Hofstetter, K. Foster, L. A. Hansen, L. J. Thal and R. Katzman (2005). "Anosmia is very common in the Lewy body variant of Alzheimer's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **76**(10): 1342-1347.

Parkinson, J. (2002). "An essay on the shaking palsy. 1817." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **14**(2): 223-236; discussion 222.

Pinto, S., A. Ghio, B. Teston and F. Viallet (2010). "[Dysarthria across Parkinson's disease progression. Natural history of its components: dysphonia, dysprosody and dysarthria]." Rev Neurol (Paris) **166**(10): 800-810.

Poletti, M., D. Frosini, C. Pagni, F. Baldacci, M. Giuntini, S. Mazzucchi, G. Tognoni, C. Lucetti, P. Del Dotto, R. Ceravolo and U. Bonuccelli (2013). "The relationship between motor symptom lateralization and cognitive performance in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease." J Clin Exp Neuropsychol **35**(2): 124-131.

Postuma, R. B. (2014). "Prodromal Parkinson's disease--using REM sleep behavior disorder as a window." Parkinsonism Relat Disord **20 Suppl 1**: S1-4.

Postuma, R. B. and D. Berg (2019). "Prodromal Parkinson's Disease: The Decade Past, the Decade to Come." Mov Disord **34**(5): 665-675.

Postuma, R. B., D. Berg, M. Stern, W. Poewe, C. W. Olanow, W. Oertel, J. Obeso, K. Marek, I. Litvan, A. E. Lang, G. Halliday, C. G. Goetz, T. Gasser, B. Dubois, P. Chan, B. R. Bloem, C. H. Adler and G. Deuschl (2015). "MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease." Mov Disord **30**(12): 1591-1601.

Postuma, R. B., J. F. Gagnon and J. Montplaisir (2010). "Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection." J Neurol Neurosurg Psychiatry **81**(9): 1008-1013.

Postuma, R. B., J. F. Gagnon, M. Vendette, M. L. Fantini, J. Massicotte-Marquez and J. Montplaisir (2009). "Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder." Neurology **72**(15): 1296-1300.

Postuma, R. B., A. E. Lang, J. F. Gagnon, A. Pelletier and J. Y. Montplaisir (2012). "How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder." Brain **135**(Pt 6): 1860-1870.

Postuma, R. B. and J. Montplaisir (2009). "Predicting Parkinson's disease - why, when, and how?" Parkinsonism Relat Disord **15 Suppl 3**: S105-109.

Powell, D., N. Hanson, A. J. Threlkeld, X. Fang and R. Xia (2011). "Enhancement of parkinsonian rigidity with contralateral hand activation." Clin Neurophysiol **122**(8): 1595-1601.

Printy, B. P., L. M. Renken, J. P. Herrmann, I. Lee, B. Johnson, E. Knight, G. Varga and D. Whitmer (2014). "Smartphone application for classification of motor impairment severity in Parkinson's disease." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **2014**: 2686-2689.

Puyjarinet, F., V. Begel, C. Geny, V. Driss, M. C. Cuartero, S. A. Kotz, S. Pinto and S. Dalla Bella (2019). "Heightened orofacial, manual, and gait variability in Parkinson's disease results from a general rhythmic impairment." NPJ Parkinsons Dis **5**: 19.

Rand, M. K., G. E. Stelmach and J. R. Bloedel (2000). "Movement accuracy constraints in Parkinson's disease patients." Neuropsychologia **38**(2): 203-212.

Reid, M. C., C. S. Williams and T. M. Gill (2005). "Back pain and decline in lower extremity physical function among community-dwelling older persons." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **60**(6): 793-797.

Riederer, P. and J. Sian-Hulsmann (2012). "The significance of neuronal lateralisation in Parkinson's disease." J Neural Transm (Vienna) **119**(8): 953-962.

Rodrigues, J. P., F. L. Mastaglia and G. W. Thickbroom (2009). "Rapid slowing of maximal finger movement rate: fatigue of central motor control?" Exp Brain Res **196**(4): 557-563.

Rohan, K. J., J. N. Rough, M. Evans, S. Y. Ho, J. Meyerhoff, L. M. Roberts and P. M. Vacek (2016). "A protocol for the Hamilton Rating Scale for Depression: Item scoring rules, Rater training, and outcome accuracy with data on its application in a clinical trial." J Affect Disord **200**: 111-118.

Ross, G. W., R. D. Abbott, H. Petrovitch, C. M. Tanner and L. R. White (2012). "Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience." Parkinsonism Relat Disord **18 Suppl 1**: S199-202.

Ross, G. W., H. Petrovitch, R. D. Abbott, C. M. Tanner, J. Popper, K. Masaki, L. Launer and L. R. White (2008). "Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease." Ann Neurol **63**(2): 167-173.

Salarian, A., H. Russmann, C. Wider, P. R. Burkhard, F. J. Vingerhoets and K. Aminian (2007). "Quantification of tremor and bradykinesia in Parkinson's disease using a novel ambulatory monitoring system." IEEE Trans Biomed Eng **54**(2): 313-322.

Sanchez-Ferro, A., M. Elshehabi, C. Godinho, D. Salkovic, M. A. Hobert, J. Domingos, J. M. van Uem, J. J. Ferreira and W. Maetzler (2016). "New methods for the assessment of Parkinson's disease (2005 to 2015): A systematic review." Mov Disord **31**(9): 1283-1292.

Schenck, C. H., B. F. Boeve and M. W. Mahowald (2013). "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 **14**(8): 744-748.

- Schenck, C. H. and M. W. Mahowald (2002). "REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP." Sleep **25**(2): 120-138.
- Schoneburg, B., M. Mancini, F. Horak and J. G. Nutt (2013). "Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease." Mov Disord **28**(11): 1474-1482.
- Schrag, A., L. Horsfall, K. Walters, A. Noyce and I. Petersen (2015). "Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study." Lancet Neurol **14**(1): 57-64.
- Schrag, A., S. S. Zhelev, S. Hotham, R. D. Merritt, K. Khan and L. Graham (2019). "Heterogeneity in progression of prodromal features in Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord **64**: 275-279.
- Sethi, K. D. (2002). "Clinical aspects of Parkinson disease." Curr Opin Neurol **15**(4): 457-460.
- Sheridan, M. R. and K. A. Flowers (1990). "Movement variability and bradykinesia in Parkinson's disease." Brain **113 ( Pt 4)**: 1149-1161.
- Shimoyama, I., T. Ninchoji and K. Uemura (1990). "The finger-tapping test. A quantitative analysis." Arch Neurol **47**(6): 681-684.
- Singaram, C., W. Ashraf, E. A. Gaumnitz, C. Torbey, A. Sengupta, R. Pfeiffer and E. M. Quigley (1995). "Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation." Lancet **346**(8979): 861-864.
- Soliveri, P., R. G. Brown, M. Jahanshahi and C. D. Marsden (1992). "Effect of practice on performance of a skilled motor task in patients with Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **55**(6): 454-460.
- Stiasny-Kolster, K., Y. Doerr, J. C. Moller, H. Hoffken, T. M. Behr, W. H. Oertel and G. Mayer (2005). "Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT." Brain **128**(Pt 1): 126-137.
- Stiasny-Kolster, K., G. Mayer, S. Schafer, J. C. Moller, M. Heinzel-Gutenbrunner and W. H. Oertel (2007). "The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument." Mov Disord **22**(16): 2386-2393.
- Stoessl, A. J. (2009). "Functional imaging studies of non-motoric manifestations of Parkinson's Disease." Parkinsonism Relat Disord **15 Suppl 3**: S13-16.
- Tabrizi, S. J., D. R. Langbehn, B. R. Leavitt, R. A. Roos, A. Durr, D. Craufurd, C. Kennard, S. L. Hicks, N. C. Fox, R. I. Scahill, B. Borowsky, A. J. Tobin, H. D. Rosas, H. Johnson, R. Reilmann, B. Landwehrmeyer and J. C. Stout (2009). "Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data." Lancet Neurol **8**(9): 791-801.
- Taylor, K. S. M., J. A. Cook and C. E. Counsell (2007). "Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **78**(8): 905-906.

- Tomer, R., B. E. Levin and W. J. Weiner (1993). "Side of onset of motor symptoms influences cognition in Parkinson's disease." Ann Neurol **34**(4): 579-584.
- Uitti, R. J., Y. Baba, N. R. Whaley, Z. K. Wszolek and J. D. Putzke (2005). "Parkinson disease: handedness predicts asymmetry." Neurology **64**(11): 1925-1930.
- van der Hoorn, A., H. Burger, K. L. Leenders and B. M. de Jong (2012). "Handedness correlates with the dominant Parkinson side: a systematic review and meta-analysis." Mov Disord **27**(2): 206-210.
- Van Hilten, J. J., G. Hoogland, E. A. van der Velde, J. G. van Dijk, G. A. Kerkhof and R. A. Roos (1993). "Quantitative assessment of parkinsonian patients by continuous wrist activity monitoring." Clin Neuropharmacol **16**(1): 36-45.
- van Uem, J. M., J. Marinus, C. Canning, R. van Lummel, R. Dodel, I. Liepelt-Scarfone, D. Berg, M. E. Morris and W. Maetzler (2016). "Health-Related Quality of Life in patients with Parkinson's disease-A systematic review based on the ICF model." Neurosci Biobehav Rev **61**: 26-34.
- Verreyt, N., G. M. Nys, P. Santens and G. Vingerhoets (2011). "Cognitive differences between patients with left-sided and right-sided Parkinson's disease. A review." Neuropsychol Rev **21**(4): 405-424.
- Vingerhoets, F. J., M. Schulzer, D. B. Calne and B. J. Snow (1997). "Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion?" Ann Neurol **41**(1): 58-64.
- Von Reichmann, H., G. Deuschl, O. Riedel, A. Spottke, H. Forstl, F. Henn, I. Heuser, W. Oertel, P. Riederer, C. Trenkwalder, R. Dodel and H. U. Wittchen (2010). "[The German Study on the Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD): more than Parkinson]." MMW Fortschr Med **152 Suppl 1**: 1-6.
- Warner, M. D., C. A. Peabody, J. J. Flattery and J. R. Tinklenberg (1986). "Olfactory deficits and Alzheimer's disease." Biol Psychiatry **21**(1): 116-118.
- Weiss, D., M. Walach, C. Meisner, M. Fritz, M. Scholten, S. Breit, C. Plewnia, B. Bender, A. Gharabaghi, T. Wachter and R. Kruger (2013). "Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial." Brain **136**(Pt 7): 2098-2108.
- Wing, Y. K., S. X. Li, V. Mok, S. P. Lam, J. Tsoh, A. Chan, M. W. Yu, C. Y. Lau, J. Zhang and C. K. Ho (2012). "Prospective outcome of rapid eye movement sleep behaviour disorder: psychiatric disorders as a potential early marker of Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **83**(4): 470-472.
- Yahalom, G., E. S. Simon, R. Thorne, C. Peretz and N. Giladi (2004). "Hand rhythmic tapping and timing in Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord **10**(3): 143-148.
- Yamamoto, M. (2001). "Depression in Parkinson's disease: its prevalence, diagnosis, and neurochemical background." J Neurol **248 Suppl 3**: III5-11.
- Yesavage, J. A. and J. I. Sheikh (1986). "9/Geriatric Depression Scale (GDS)." Clinical Gerontologist **5**(1-2): 165-173.

## **Erklärung zum Eigenanteil**

Leonie Kraft, die Verfasserin der Arbeit, erhob innerhalb der TREND-Studie Daten in insgesamt drei Erhebungsrunden: Frühjahr und Herbst 2013 sowie Herbst 2014. Die Doktorandin betreute hierbei im Wechsel zwei Untersuchungsstationen: die Untersuchung der Augenbewegungen (Eyetracking) und die hier in der Arbeit dargestellte Untersuchung der Feinmotorik: Q-Motor. Die Untersuchung der insgesamt 1017 Probanden geschah jeweils im Wechsel mit zwei weiteren Doktorandinnen. Dabei war jede Doktorandin für die jeweils zu betreuende Station selbst verantwortlich, erhob die Daten eigenständig und führte notwendige Auswertungen durch.

Die Arbeitshypothesen wurden selbstständig unter Supervision von Prof. Dr. Walter Mätzler entwickelt und die Arbeit wurde unter Betreuung von Prof. Dr. Walter Mätzler selbstständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Frau Dr. Stefanie Lerche. Die wissenschaftliche Bewertung und Recherche wurden von der Doktorandin selbstständig durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

---

Stuttgart, den

Leonie Kraft

## **Danksagung**

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Walter Mätzler für seine Unterstützung, konstruktive Kritik und sein immer offenes Ohr für meine Fragen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Frau Dr. Stefanie Lerche für die hervorragende Betreuung bedanken.

Allen Mitarbeitern der TREND Studie danke ich für die Organisation und gute Stimmung während der teils langen Tage.

Ohne die vielen, motivierten Probanden der TREND Studie wäre diese Promotionsschrift nicht möglich gewesen. Ihnen gebührt mein besonderer Dank.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinem Ehemann und meinen Eltern bedanken, die mich sowohl in dieser Arbeit, aber auch in allen weiteren Lebenslagen immer unterstützt haben.

---

Stuttgart, den

Leonie Kraft