

**Feinmotorikstörungen bei Parkinson-Patienten:
eine Quer- und Längsschnittstudie
mit hochauflösendem Sensor**

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

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

**vorgelegt von
Ellerbrock, Maren**

2014

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Maetzler
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Skodda

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 <i>Morbus Parkinson</i>	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese.....	2
1.1.4 Motorische Symptome.....	4
1.1.5 Nicht-motorische Symptome.....	7
1.2 <i>Bisherige quantitative Messungen von distaler/m Bradykinese und Rigor bei PD</i>	9
1.3 <i>Zielsetzung der Arbeit</i>	15
2. Studienkollektiv und Methoden	16
2.1 <i>Studie</i>	16
2.1.1 Ziel der Studie	16
2.1.2 Studienpopulation.....	17
2.1.2.1 Einschlusskriterien.....	17
2.1.2.2 Ausschlusskriterien.....	18
2.1.2.3 Rekrutierung.....	18
2.1.3 Studienbedingte Untersuchungen	19
2.1.3.1 Aufgaben der Doktorandin innerhalb der Studie	21
2.2 <i>Methoden</i>	22
2.2.1 Neurologische Untersuchung	22
2.2.2 Q-Motor Testsystem	25
2.2.2.1 Speeded Tapping	26
2.2.2.2 Metronomic Tapping.....	27
2.2.3 Statistische Datenauswertung und Datenanalyse.....	28
3. Ergebnisse	30
3.1 <i>Querschnittsuntersuchung</i>	30
3.1.1 Demographische und klinische Daten der Studienpopulation bei Querschnittsuntersuchung	30
3.1.2 Seitengemittelte Q-Motor Parameter bei Basisuntersuchung	32

3.1.3	Seitengemittelte Q-Motor Parameter in den Teilversuchen 1 und 3 bei Basisuntersuchung	34
3.1.4	Lateralität der Q-Motor Parameter bei Basisuntersuchung	36
3.1.5	Lateralität der Q-Motor Parameter in den Teilversuchen 1 und 3 bei Basisuntersuchung	37
3.1.6	Korrelation von Q-Motor und klinischen Parametern bei Basisuntersuchung	39
3.2	<i>Longitudinaler Verlauf</i>	40
3.2.1	Seitengemittelte Q-Motor Parameter im longitudinalen Verlauf	40
3.2.2	Lateralität der Q-Motor Parameter im longitudinalen Verlauf	41
4.	Diskussion	43
4.1	<i>Querschnittsuntersuchung</i>	44
4.1.1	Seitengemittelte Q-Motor Parameter	44
4.1.2	Lateralität der Q-Motor Parameter	49
4.1.3	Seitengemittelte Q-Motor Parameter und Lateralität: Vergleich der Durchgänge 1 und 3	51
4.1.4	Korrelation von Q-Motor und klinischen Parametern	53
4.2	<i>Longitudinaler Verlauf</i>	55
4.2.1	Seitengemittelte Q-Motor Parameter	55
4.2.2	Lateralität der Q-Motor Parameter	57
4.3	<i>Limitationen</i>	58
4.4	<i>Schlussfolgerung</i>	59
5.	Zusammenfassung	62
6.	Tabellenverzeichnis	64
7.	Abbildungsverzeichnis	65
8.	Literaturverzeichnis	66
9.	Danksagung	77

Abkürzungsverzeichnis

ASAP	Advanced Sensing for Assessment of Parkinson´s Disease
bzw.	beziehungsweise
BDI	Beck-Depression-Inventar
ca.	circa
CATSYS	Coordination Ability Test System
CoV	Variationskoeffizient
Δ IOI	delta inter onset interval
Δ IPI	delta inter peak interval
Δ ITI	delta inter tap interval
Δ MTI	delta mid tap interval
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (vierte Auflage)
EDS	Excessive Daytime Sleepiness
EEG	Elektroenzephalografie
ggf.	gegebenenfalls
Hz	Hertz
IOI	inter onset interval
IPI	inter peak interval
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
ITI	inter tap interval
Ko	Kontrollen
MBRS	Modified Bradykinesia Rating Scale
MDS	Movement Disorder Society
ME	Metronomic Tapping
MLS	Motorische Leistungsserie
MMSE	Mini-Mental State Examination
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
MODEP	Modeling Epidemiological Data to study Parkinson disease progression
ms	Millisekunde

MTI	mid tap interval
N	Newton
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells
PD	Parkinson's Disease
PGLT	Precision Grip-and-Lift Task
QDG	Quantitative Digitographie
RBD	Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder
REM	Rapid Eye Movement
RNA	Ribonukleinsäure
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SN	Substantia nigra
TD	tap duration
TF	maximal tap force
TMT	Trail Making Test
UKPDSBB	United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPDRS III	motorischer Teil der Unified Parkinson's Disease Rating Scale
Ver	Versuch
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Morbus Parkinson

1.1.1 Definition

In der Literatur wurde das Krankheitsbild Morbus Parkinson (Parkinson's Disease, PD) erstmalig 1817 von J. Parkinson in „An Essay on the Shaking Palsy“ beschrieben (Parkinson 2002). Neben den klassischen Kardinalsymptomen Ruhetremor, Brady-/ Akinese, Rigor und posturaler Instabilität können bei dieser neurodegenerativen Erkrankung vegetative Begleiterscheinungen, Depressionen und Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit auftreten, wobei die nicht-motorischen Symptome dem Beginn der motorischen Symptomatik vorausgehen können (Truong and Wolters 2009).

Die klinische Einteilung kann z.B. nach Hoehn & Yahr (Stadium I-V) erfolgen (Hoehn and Yahr 1967). Hierbei werden Lateralität, Gleichgewicht und die Fähigkeit, ein unabhängiges Leben zu führen, beurteilt. Weiterhin wird die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) zur „semiquantitativen“ Beurteilung des Stadiums der Erkrankung verwendet (Goetz, Tilley et al. 2008). Zusätzlich zu motorischen Symptomen gehen hier nicht-motorische Aspekte der Erkrankung und Komplikationen der Behandlung in die Bewertung ein.

1.1.2 Epidemiologie

Morbus Parkinson ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter an. In der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen beträgt sie 0,6 %, in der Gruppe der 85- bis 89-jährigen 3,5 % (de Rijk, Tzourio et al. 1997). Ein Erkrankungsbeginn vor dem 40. Lebensjahr ist sehr selten (Elbaz, Bower et al. 2002). Aufgrund des demographischen Wandels ist zu erwarten, dass die Anzahl der Erkrankten in den nächsten Jahren und Jahrzehnten ansteigt. Männer erkranken häufiger als Frauen (Taylor, Cook et al. 2007).

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des Morbus Parkinson ist vielseitig und bis heute nicht vollständig geklärt. Die Mehrzahl der Erkrankungsfälle tritt sporadisch auf und wird als idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) bezeichnet. Daneben wurden einige Gene identifiziert, die familiäre Formen der PD verursachen (Gasser 2007). Im Folgenden wird lediglich auf die Entstehung des IPS eingegangen.

Pathophysiologische Ursache des IPS ist die Degeneration der dopaminergen Neurone in der Pars compacta der Substantia nigra (SN). Dadurch entsteht ein Dopamindefizit im Striatum. Dieser Vorgang wird auch bei dem normalen Alterungsprozess mit einer Verlustrate von 4,7 % pro Dekade ohne das Auftreten von Symptomen beobachtet. Im Gegensatz dazu kommt es bei PD zu einem Verlust von ca. 45 % der Neurone in der ersten Dekade der Erkrankung. Erst wenn mehr als 50 % der Nervenzellen degeneriert sind und der Dopamingehalt um ca. 80 % vermindert ist, treten motorische Symptome auf (Fearnley and Lees 1991). Somit wird eine lange präklinische Phase der Erkrankung angenommen, die möglicherweise Jahrzehnte andauert (Koller 1992).

Besonderes histologisches Kennzeichen des IPS sind die nach ihrem Entdecker benannten Lewy-Bodies. Hierbei handelt es sich um intrazytoplasmatische, eosinophile Einschlüsse in melaninhaltigen Nervenzellen des Gehirns, insbesondere in den Neuronen der SN (Gibb and Lees 1988). Diese Einschlusskörperchen bestehen aus strukturell veränderten Neurofilamenten und α -Synuklein. Ob sie Ursache oder Auswirkung der Pathogenese des IPS sind, ist noch unklar. Letzteres scheint wahrscheinlicher (Wakabayashi, Tanji et al. 2007).

Derzeit wird angenommen, dass die Pathologie des IPS einem charakteristischen Verlauf folgt, der in Stadien nach Braak eingeteilt wird (Braak, Rub et al. 2003). Zu Beginn werden der Bulbus olfactorius, der Nucleus olfactorius anterior und der Nucleus dorsalis nervi vagi geschädigt (Stadium I). Danach greift der aufsteigende Prozess unter anderem auf den Locus caeruleus über (Stadium II). Im dritten Stadium kommt es durch das weitere Fortschreiten zur Schädigung der Amygdala und der SN. Beim Übergang in

Stadium IV, in dem der Mesokortex von der Pathologie erfasst wird, treten erstmals motorische Symptome auf. Bevor am Schluss (Stadium VI) auch der primäre und sekundäre Neokortex in den Verlauf einbezogen werden, kommt es zunächst im fünften Stadium zu einer Schädigung des assoziativen Neokortex. Durch die Beteiligung der SN, aber auch extranigraler Strukturen, und dem damit verbundenen Zellverlust wird die physiologische Kontrolle des Gehirns über Bewegungsabläufe unterbrochen (Obeso, Marin et al. 2008). Zusätzlich treten erhebliche Dysfunktionen des Telenzephalons, des limbischen Systems und autonomer Regulationsmechanismen auf (Braak and Braak 2000).

Viele verschiedene Mechanismen wurden bisher mit der Pathogenese des IPS, die noch nicht vollständig bekannt ist, assoziiert. Allgemein anerkannt ist derzeit, dass die Erkrankung durch Interaktion von Umwelteinflüssen und genetischen Faktoren hervorgerufen wird. Zum einen wird die Oxidations-Stress-Theorie postuliert. Aufgrund von Veränderungen im Eisenstoffwechsel werden erhöhte Eisenspiegel in der SN gefunden. Dadurch werden über die eisenabhängige Fenton-Reaktion vermehrt hochreaktive Hydroxylradikale produziert, welche in den dopaminergen Zellen unter anderem Lipidoxidationen und Zelltod auslösen (Jenner and Olanow 1996). Additiv wirkt sich hierauf die Abnahme von Glutathion in der SN aus (Sian, Dexter et al. 1994). Da das Glutathion-System physiologischerweise den überwiegenden Teil der Elimination von toxischen Radikalen übernimmt, ist folglich bei PD der Schutz der Zellen vor diesen vermindert. Weiterhin wird ein Defekt in der mitochondrialen Atmungskette als ein Bestandteil der Pathogenese diskutiert (Schapira, Mann et al. 1992). Hierbei scheint besonders der Komplex I beeinträchtigt zu sein, so dass aufgrund der Inhibition der ATP-Synthese der Zelltod induziert wird. Eine weitere Hypothese geht davon aus, dass strukturell veränderte Proteasomen in den dopaminergen Neuronen zu Fehlern im Ubiquitin-Proteasom-System führen. Durch den inadäquaten Abbau von fehlgefalteten und unbrauchbaren Proteinen resultieren deren Akkumulation und schließlich ein Absterben der Zelle (McNaught, Belizaire et al. 2003). Auch scheint eine Überaktivität der Mikroglia an der Pathogenese des IPS beteiligt zu

sein (Whitton 2007). Aufgrund der vermehrten Produktion von Zytokinen, anderen proinflammatorischen Mediatoren und neurotoxischen Substanzen wird die Degeneration aufrecht erhalten und verstärkt (Bartels and Leenders 2007).

1.1.4 Motorische Symptome

Die Diagnose PD wird mit Hilfe der klinischen Diagnosekriterien der *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (UKPDSBB) gestellt (Hughes, Daniel et al. 1992). Diese stützen sich im ersten Schritt auf das Vorhandensein der motorischen Kardinalsymptome. Hierbei wird neben dem Auftreten von Bradykinese die Ausprägung mindestens eines weiteren Kardinalsymptoms (Rigor, Ruhetremor, posturale Instabilität) verlangt. Nachdem im zweiten Schritt Ausschlusskriterien geprüft werden, müssen zur Sicherung der Diagnose auf der letzten Stufe drei oder mehr der zusätzlichen prospektiven positiven Kriterien erfüllt sein. Darunter fallen unter anderem der charakteristische einseitige Beginn oder der einseitig betonte Verlauf der Erkrankung, das Fortschreiten des Krankheitsbildes und ein gutes Ansprechen auf einen Therapieversuch mit Levodopa.

Wie oben erläutert ist Bradykinese laut Kriterien der UKPDSBB für die Stellung der Diagnose unerlässlich. Sie beschreibt sowohl die reduzierte Geschwindigkeit beim Initiieren und Ausführen von einzelnen Bewegungen als auch die stetige Abnahme der Amplitude bis hin zum kompletten Sistieren im Verlauf von repetitiven Bewegungsabläufen.

Daneben wird zur Charakterisierung von parkinson-typischen Veränderungen der Motorik der Begriff Hypokinese verwendet. Kennzeichnend für diese sind eine reduzierte Häufigkeit und verminderte Amplitude von spontanen Bewegungen. Klinisch äußert sie sich unter anderem als verringerte Blinzelfrequenz, Hypomimie, reduzierter oder fehlender Armschwung beim Gehen, verkürzte Schrittlänge und ein selteneres Ausführen von allgemeinen Handlungen des täglichen Lebens (Rodriguez-Oroz, Jahanshahi et al. 2009).

Der in diesem Zusammenhang oft verwendete Terminus Akinese, der im engeren Sinne die Unfähigkeit zur Bewegung bezeichnet, umfasst sowohl Bradykinese als auch Hypokinese, wobei diese beiden Entitäten einen geringeren Ausprägungsgrad der Akinese charakterisieren (Bartels and Leenders 2009; Rodriguez-Oroz, Jahanshahi et al. 2009).

Ein gut sichtbares Zeichen der PD ist Tremor, der aufgrund von oszillierenden Bewegungen von Agonisten und Antagonisten entsteht (Bartels and Leenders 2009). Typischerweise tritt er in Ruhe mit einer Frequenz von 4 – 6 Hz auf und kann durch willkürliche Bewegungen anderer Körperteile, Subtraktionsaufgaben sowie Stress getriggert werden (Rodriguez-Oroz, Jahanshahi et al. 2009). In den meisten Fällen kommt er zu Beginn der Symptomatik zunächst intermittierend und einseitig vor. Insbesondere ist hierbei die obere Extremität distal betroffen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann der Tremor auch an der kontralateralen oberen Extremität oder den unteren Extremitäten auftreten (Reichmann 2010). Zudem wird gelegentlich in fortgeschrittenen Stadien ein Tremor der Lippen und der Zunge beobachtet. Die Rumpf- und Nackenmuskulatur sind im Gegensatz dazu äußerst selten von dieser Symptomatik eingenommen (Rodriguez-Oroz, Jahanshahi et al. 2009). Neben dem klassischen Ruhetremor können sich außerdem Halte- und Aktionstremor zeigen (Teravainen and Calne 1980; Koller, Vetere-Overfield et al. 1989; Tedeschi, Sasso et al. 1990).

Ein weiteres motorisches Symptom ist Rigor, welcher eine konstante Erhöhung des Muskeltonus beschreibt. Diese fällt durch einen zähen Widerstand beim passiven, alternierenden Bewegen von Muskelgruppen mit geringer Geschwindigkeit auf und betrifft sowohl Flexoren als auch Extensoren (Rodriguez-Oroz, Jahanshahi et al. 2009). Es werden zwei Arten von Rigor unterschieden, die gleichzeitig auftreten können. Während beim plastischen Rigor („*leadpipe*“) der Widerstand als gleichmäßig wahrgenommen wird, kommt es beim Zahnradphänomen („*cog-wheel rigidity*“) zu ruckartigen Unterbrechungen des verstärkten Muskeltonus. Durch das gleichzeitige Ausführen

einer willkürlichen Bewegung der kontralateralen Extremität, das sogenannte Froment Manöver, kann ein Rigor leichter erkannt werden (Broussolle, Krack et al. 2007).

Das vierte Kardinalsymptom posturale Instabilität ist eines der am stärksten einschränkenden Merkmale der PD. Sie wird erst ab einem Hoehn & Yahr Stadium III beobachtet und zeigt den Beginn einer schwerwiegenden Behinderung auf (Hoehn and Yahr 1967). Zum einen ist sie durch eine inadäquate und fehlerhaft koordinierte Antwort sowohl der Haltungsreflexe als auch der Willkürmotorik auf entsprechende Stimuli, zum anderen durch eine Verzögerung und ein vermindertes Ausmaß der Haltungsreflexe bedingt (Bloem 1992). Nach den Kriterien der UKPDSBB müssen primär visuelle, vestibuläre, cerebelläre und propriozeptive Dysfunktionen als Ursachen ausgeschlossen sein (Hughes, Daniel et al. 1992). Diese Symptomatik gilt als primärer Risikofaktor für die häufig bei PD berichteten Stürze (Koller, Glatt et al. 1989; Wulf, Landers et al. 2009). Messungen zufolge tritt bei ca. zwei Drittel der Parkinson-Patienten innerhalb eines Jahres ein Sturzereignis auf (Ashburn, Stack et al. 2001; Wood, Bilclough et al. 2002).

Weiterhin fallen als motorische Symptome Bewegungsblockaden („freezing“) auf, bei denen die Motilität wie eingefroren erscheint. 30 – 60 % der Parkinson-Patienten leiden an dieser Störung beim Gehen. Hierbei haben Betroffene das Gefühl, plötzlich mit ihren Füßen am Boden festzukleben. Dieses Phänomen wird häufig in Stresssituationen ausgelöst und kann beispielsweise durch externe visuelle Signale bewältigt werden (Bartels and Leenders 2009).

Fast 90 % der Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine Sprech- und Schluckstörung. Neben einer leiseren oder während des Sprechens leiser werdenden Stimme (Hypophonie) können einerseits Veränderungen der Qualität der Stimme (Dysphonie) andererseits auch eine Hypoprosodie wahrgenommen werden. Außerdem ist das Sprechen durch eine hypokinetische Artikulation gekennzeichnet, so dass eine undeutliche und monotone Sprache resultiert. Weiterhin kann am Satzanfang eine Hemmung

mit mehrmaliger Wiederholung von Silben, aber auch eine Beschleunigung des Sprechens gegen Ende des Satz auftreten (Sapir, Ramig et al. 2008).

1.1.5 Nicht-motorische Symptome

Nachdem PD lange Zeit als eine rein motorische Erkrankung galt, ist die Erkenntnis über nicht-motorische Symptome stark angestiegen. Sie führen sowohl zu einer starken Behinderung als auch verkürzten Lebenserwartung und stellen den Hauptfaktor für eine herabgesetzte Lebensqualität dar (Chaudhuri, Healy et al. 2006; Chaudhuri and Schapira 2009). Der Einfluss der nicht-motorischen Symptome auf diese scheint größer als der Einfluss aufgrund der motorischen Symptomatik zu sein. Insbesondere schwere Depressionen und Schlaflosigkeit sind bedeutende und unabhängige Variablen hierfür (Forsaa, Larsen et al. 2008). Nicht nur die Erkrankung an sich ist Ursache für das breite Spektrum der Symptomatik, sondern auch die parkinson-spezifische medikamentöse Behandlung kann zur Verstärkung der nicht-motorischen Symptome beitragen (Park and Stacy 2009).

Während die nicht-motorischen Symptome das Krankheitsbild besonders in fortgeschrittenen Stadien dominieren, können einige dieser Krankheitszeichen sogar der motorischen Symptomatik vorausgehen (Truong and Wolters 2009; Salawu, Danburam et al. 2010). Hierzu zählt unter anderem Hyposmie, die bei ca. 90 % der Parkinson-Patienten beobachtet wird und oft schon initial festgestellt werden kann (Poewe 2008). Als weiteres sensorisches Defizit werden in 40 % der Fälle chronische Schmerzen beobachtet (Negre-Page, Regragui et al. 2008). Häufig sind hierbei die Schultern frühzeitig betroffen (Stamey, Davidson et al. 2008). Außerdem können Änderungen der Sehfähigkeit detektiert werden. Neben dem Rückgang der Sehschärfe, des Farbsehens, des Kontrastempfindens und des räumlichen Sehens können Probleme bei der Wahrnehmung von Bewegungen und eine reduzierte Verarbeitungsgeschwindigkeit der visuellen Informationen auftreten (Diederich, Raman et al. 2002; Uc, Rizzo et al. 2005).

Weiterhin erleiden 60 – 80 % der Erkrankten autonome Dysfunktionen, infolgeder sich am häufigsten Obstipation, orthostatische Hypotension,

Blasenfunktionsstörungen, eine Neigung zu vermehrter Transpiration und Störungen der Sexualität entwickeln (Korchounov, Kessler et al. 2005). Es wird angenommen, dass Obstipation und erektile Dysfunktionen den motorischen Symptomen vorangehen können (Salawu, Danburam et al. 2010).

Zu den häufigsten erfassten Problemen zählen Veränderungen des Schlafmusters, die sich als Hypersomnie, *Excessive Daytime Sleepiness* (EDS), *Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder* (RBD), Ein- und/oder Durchschlafstörungen äußern können (Schapira 2004). Die RBD ist gekennzeichnet durch die Abwesenheit der Atonie und das Fehlen der Suppression der EEG-Aktivität während des REM-Schlafes, wodurch die Patienten lebhafte Träume erleiden und dabei sich selbst oder den Partner verletzen können. Auch sie gilt als Vorbote einer PD (Schenck, Bundlie et al. 1996).

Einen großen Anteil an nicht-motorischen Symptomen nehmen zusätzlich neuropsychiatrische Beeinträchtigungen ein. Hierunter fallen Psychosen, Angst, Apathie, Depressionen und Müdigkeit.

Bei bis zu 40 % der Parkinson-Erkrankten wurden Halluzinationen beobachtet, wobei visuelle Erscheinungen dominieren. Auditorische und taktile Phänomene kommen seltener und gewöhnlich zusammen mit visuellen Halluzinationen vor. Die parkinson-spezifische Pharmakotherapie kann das Auftreten von Halluzinationen und Psychosen triggern (Poewe 2008). Die in der Literatur beschriebene Prävalenz von Depressionen variiert stark. Im Mittel beträgt sie ca. 40 % (Cummings 1992). Charakteristisch sind Antriebslosigkeit, Interessenverlust, Dysphorie, Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Konzentrationschwäche und Grübeln. Im Gegensatz dazu sind Schuldgefühle und suizidale Handlungen selten (Poewe 2008; Park and Stacy 2009). Ungefähr die Hälfte aller depressiven Parkinson-Patienten erfüllen die DSM IV Kriterien einer Major Depression und ca. zwei Drittel leiden gleichzeitig an einer Angststörung. Beide Symptome können der PD einige Jahre vorausgehen (Burn 2002).

Schon zu Beginn der PD können die Patienten an moderaten kognitiven Leistungseinbußen leiden. Diese betreffen insbesondere die frontalen exekutiven Funktionen des Gehirns (Aarsland, Bronnick et al. 2010). Neben

Defiziten beim Lösen von Problemen, bei der Handlungsplanung und der Verarbeitung von visuellen Informationen können zum einen Fluktuationen der Aufmerksamkeit und eine Leistungsminderung des Arbeitsgedächtnis bestehen, zum anderen können zusätzlich das Langzeitgedächtnis und das prozedurale Lernen beeinträchtigt sein (Dubois and Pillon 1997). Das Risiko sogar an einer Demenz zu erkranken ist für Parkinson-Patienten sechsfach erhöht (Aarsland, Andersen et al. 2001). 40 % der Patienten entwickeln im Laufe der Erkrankung eine Demenz, die ebenfalls durch die oben genannten Einschränkungen gekennzeichnet ist und darüber hinaus Halluzinationen, Psychosen sowie ausgeprägte Störungen der Stimmungslage und der Persönlichkeit umfasst (Emre 2003).

Im Folgenden wird dieses breite Spektrum der nicht-motorischen Symptome in dieser Arbeit nicht gesondert berücksichtigt.

1.2 Bisherige quantitative Messungen von distaler/m Bradykinese und Rigor bei PD

Schon seit Jahrzehnten wird nach sensitiven, exakten, reproduzierbaren und einfach durchzuführenden quantitativen Messverfahren der motorischen Defizite bei PD gesucht, die auch geringe Veränderungen hinsichtlich der Motorik detektieren können. Ziel war es hierbei die Pathophysiologie der Bewegungsstörung und ihr Ansprechen auf Therapien untersuchen zu können (Jankovic and Frost 1981). Mit dem zunehmenden Fortschritt in der Entwicklung von neuroprotektiven Substanzen, die bald verfügbar sein könnten, wird der Bedarf nach objektiven und sensitiven Tests der Motorik in PD immer dringender (Taylor Tavares, Jefferis et al. 2005). Zurzeit fehlen noch ein geeignetes Studiendesign und Endpunkte, um das Potential dieser neuen therapeutischen Interventionen testen zu können (Olanow, Rascol et al. 2009; Olanow and Kieburtz 2010).

Ein viel genutztes Instrument zur Evaluation der Beeinträchtigung durch PD sind Beurteilungsskalen, wobei der UPDRS die am häufigsten verwendete Skala ist (Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease 2003).

Er wird zur Bewertung des allgemeinen Ausmaßes der Erkrankung, aber auch zur Prüfung der Effektivität von Medikamenten herangezogen (The Parkinson Study Group 1993; Fahn, Oakes et al. 2004). Der Beurteilung der motorischen Defizite dient der dritte Teil des UPDRS (UPDRS III), der auch eine Bewertung der distalen Motorik umfasst. Nachteilig sind hierbei die recht grobe Einteilung der motorischen Funktionen in einer Skala von null bis vier und die subjektive Beurteilung durch den Untersucher. Außerdem ist die Studienlage in Bezug auf die Interrater-Reliabilität inkonsistent (Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease 2003).

Die *Modified Bradykinesia Rating Scale* (MBRS) kann zur Beurteilung der distalen Motorik verwendet werden. Dabei werden Amplitude, Geschwindigkeit und Rhythmizität der mit maximaler Geschwindigkeit ausgeführten Bewegungen beim Fingertapping, bei Handbewegungen, bei Diadochokinese der Hände und beim Fußtapping vom Untersucher getrennt voneinander bewertet. Somit bietet sie eine detailliertere Evaluation dieser motorischen Funktionen als die entsprechenden Items des UPDRS (Kishore, Espay et al. 2007).

Der gerade schon erwähnte Begriff des „Tappings“ kommt aus dem Englischen und wird mit Tippen oder Klopfen übersetzt, welches repetitiv erfolgt.

Im Allgemeinen ist Fingertapping ein häufig genutztes Verfahren zur Quantifizierung des Einflusses von Medikamenten, tiefer Hirnstimulation oder transkranieller Magnetstimulation auf die distalen motorischen Funktionen (Limousin, Brown et al. 1999; Chan, Nutt et al. 2005; Potter-Nerger, Wenzelburger et al. 2009; Gruner, Eggers et al. 2010). Dabei werden folgende Arten des Fingertappings unterschieden. Das repetitive Tappen mit nur einem Finger, bei dem meist der Zeige- oder der Mittelfinger gegen eine feste Unterlage oder den Daumen geklopft wird, ist von dem alternierenden Tapping mit einem Finger zwischen zwei Zielen, die sich in einem bestimmten Abstand zueinander befinden, abzugrenzen. Da auch die proximale Motorik Einfluss auf die Ausführung des alternierenden Tappings mit nur einem Finger hat, wird auf diese Art des Tappings im Folgenden nicht weiter eingegangen. Zudem wird das alternierende Tappen des Zeige- und Mittelfingers auf zwei benachbarte

Tasten in der Literatur als Messmethode der distalen Motorik beschrieben (Bronte-Stewart, Ding et al. 2000; Pal, Lee et al. 2001). Gelegentlich wird das Klopfen mit der gesamten Hand auf eine feste Unterlage oder der vier Langfinger gegen den Daumen zur Beurteilung der distalen motorischen Funktionen ausgeführt (Agostino, Curra et al. 2003; Wolfsegger, Rotaru et al. 2012). Auch hinsichtlich der Vorgaben zu Geschwindigkeit und Rhythmizität kann das Tapping differenziert werden. Je nach Methode soll es vom Probanden mit für ihn angenehmer oder maximaler Geschwindigkeit ausgeführt werden, wobei teilweise zusätzlich ein besonders regelmäßiges Tippen verlangt wird. Zum anderen wird das sogenannte Metronomic Tapping praktiziert, bei dem der Proband aufgefordert wird, den Rhythmus seines Fingertappings mit einem vorgegebenen Rhythmus zu synchronisieren. In einigen Protokollen folgt anschließend eine Kontinuitätsphase, in der der Versuchsteilnehmer nach dem Sistieren des vorgegebenen Taktes mit dem Tapping in gleicher Frequenz fortfahren soll.

Zur quantitativen Messung der aufgeführten Tappingverfahren wurden zahlreiche Methoden entwickelt. Zum einen wurden Akzelerometer und Gyroskop basierte Messsysteme geprüft. Dabei stellten Heldman et al. eine hohe Korrelation zur MBRS fest und deuteten somit an, dass auch mittels der von ihnen verwendeten Bewegungssensoren objektiv Geschwindigkeit, Amplitude und Rhythmus gemessen werden können (Heldman, Giuffrida et al. 2011). Kim et al. und Okuno et al. kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass sich ihre Systeme zur Quantifizierung der Motorik eignen (Okuno, Yokoe et al. 2007; Kim, Lee et al. 2011). Nach Costa et al. lassen sich mit Hilfe ihres Messverfahrens Parkinson-Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung gut von Kontrollen unterscheiden (Costa, Gonzalez et al. 2010). Zum anderen konnte das Fingertapping über elektrische Schaltkreise detektiert werden, die sich jedes Mal schlossen, wenn der mit einer Metallschleife oder Metallknopf versehene Finger eine Kontaktplatte berührte (Nagasaki, Itoh et al. 1988; Freeman, Cody et al. 1993). Weiterhin ließen sich Fingerbewegungen sowohl mit Hilfe von Magnetspulen (Kandori, Yokoe et al. 2004; Shima, Tsuji et al. 2008) als auch mittels eines optoelektronischen Systems quantifizieren, das auf

zwei Infrarotkameras basierte (Agostino, Curra et al. 2003). Aber auch ultraschallbasierte Messsysteme wurden zur Objektivierung der handmotorischen Funktionen eingesetzt (Wolfsegger, Rotaru et al. 2012). Zusätzlich ist es durch die *Quantitative Digitographie* (QDG) möglich, spezifisch und quantitativ die Fingermotorik zu analysieren und für jeden Probanden ein individuelles Profil der motorischen Funktionen zu erstellen. Hierbei wird alternierendes Tapping mit Zeige- und Mittelfinger derselben Hand auf einer Klaviertastatur über eine Computerschnittstelle aufgezeichnet (Bronte-Stewart, Ding et al. 2000). Nicht nur das Fingertapping wurde quantifiziert, sondern auch das Tappen mit den Zehen. Durch ein auf dem Fußrücken befestigtes Gyroskop konnten die Bewegungen im Fußgelenk objektiv gemessen werden, während der Proband mit seinen Zehen bei feststehender Ferse auf den Boden tippte. Hinsichtlich der gemessenen Parameter unterschieden sich Parkinson-Patienten und gesunde Kontrollen signifikant. Ferner wiesen sie eine gute Korrelation mit klinischen Beurteilungsskalen auf (Kim, Kwon et al. 2012).

Neben der Objektivierung von Tapping sind einige der genannten Messverfahren ebenfalls in der Lage, Pronations- und Supinationsbewegungen zu quantifizieren (Costa, Gonzalez et al. 2010; Wolfsegger, Rotaru et al. 2012). Zudem wurden mehrere Testbatterien entwickelt, um Bewegungen exakt zu messen. Die *Motorische Leistungsserie* (MLS) dient der Messung von feinmotorischen Störungen. Durch die Aufgaben „Steadiness“, lange Stifte umstecken, kurze Stifte umstecken, „Pursuit-Rotor“, „Aiming“, Liniennachfahren und Tapping werden neben Hand- und Fingergeschicklichkeit Schnelligkeit und Genauigkeit von Arm-, Hand- und Fingerbewegungen, aber auch Präzision von Bewegungen bei sich änderndem Zielreiz geprüft (Ringendahl 1998). Das *Coordination Ability Test System* (CATSYS), ein Windows basiertes System mit Messwerterfasser und verschiedenen Sensoren, umfasst unter anderem sowohl eine Quantifizierung von Fingertapping als auch von Pronations- und Supinationsbewegungen und Ruhe- und Haltetremor. Die Ergebnisse waren mit den entsprechenden Items des UPDRS assoziiert und ließen eine Differenzierung zwischen gesunden Kontrollen und Parkinson-Patienten zu (Papapetropoulos, Katzen et al. 2010). Eine weitere Testbatterie ist der *Timed*

Motor Test, bei dem hinsichtlich der Evaluation der distalen Motorik folgende Bewegungen vom Probanden ausgeführt werden: Das Schreiben eines standardisierten Satzes, Fingertapping, Pronations- und Supinationsbewegungen der Hände und ein- und beidhändige Geschicklichkeitsaufgaben mit dem Pegboard. Haaxma et al. fanden eine gute Korrelation des *Timed Motor Test* mit dem motorischen Teil des UPDRS und der Krankheitsdauer. Außerdem zeigte der Test eine gute Validität, Durchführbarkeit und Reliabilität (Haaxma, Bloem et al. 2008). Bei einer weiteren Untersuchung war der Pegboard Test in der Lage motorische Fehlfunktionen bei Patienten auch in einem frühen Stadium der Erkrankung zu detektieren (Haaxma, Bloem et al. 2010).

Auch das *Advanced Sensing for Assessment of Parkinson's disease (ASAP)* wurde genutzt, um Defizite der Feinmotorik quantitativ zu untersuchen. Dieser Test bedient sich des sogenannten „*Force Tracking*“, bei dem mittels Drucksensoren die Kraft zwischen Daumen und Zeigefinger gemessen wird, während der Proband versucht, dem Verlauf einer auf einem Bildschirm vorgegebenen Kraftkurve zu folgen. Dieses wurde im ASAP-Protokoll unter drei verschiedenen kognitiven Bedingungen ermittelt. Dabei konnten signifikante Unterschiede zwischen Parkinson-Patienten und altersgleichen Kontrollen gemessen werden (Pradhan, Brewer et al. 2010). Zudem deutete sich an, dass dieses Messprotokoll auch geeignet sein könnte, longitudinale Veränderungen der Motorik zu messen (Brewer, Pradhan et al. 2009). Allen et al. verwendeten ebenfalls das „*Force Tracking*“ in einer Versuchsreihe, in der mittels Joysticks und Lenkräder die Kraft aufgezeichnet wurde, und stellten fest, dass sich Unterschiede zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollen detektieren lassen (Allen, Playfer et al. 2007).

Um die Koordination der Handmotorik zu objektivieren, wird die *Precision Grip-and-Lift Task (PGLT)* eingesetzt. Hierbei sollen die Studienteilnehmer ein Objekt, das mit Druckmessern und Akzelerometern ausgestattet ist, mit Daumen und Zeigefinger von einem Tisch nehmen, in eine bestimmte Höhe heben, dort eine gewisse Zeit lang halten und anschließend wieder auf dem Tisch absetzen (Benice, Lou et al. 2007). Parkinson-Patienten zeigten im Vergleich zu

Kontrollen eine Verlangsamung bis zum Greifen und bis zum Hochheben des Objektes (Ingvarsson, Gordon et al. 1997). Bei einigen Parkinson-Patienten konnte ein Überschießen der Kraft beobachtet werden (Wenzelburger, Zhang et al. 2002).

Ein Messsystem zur Beurteilung der Daumenbewegung mit Hilfe eines Druckkolbens wurde von Sauermann et al. entwickelt (Sauermann, Standhardt et al. 2005).

Weiterhin gibt es Messverfahren, die zur Quantifizierung von Rigor herangezogen werden. Dabei werden Sensoren verwendet, die Kräfte und Winkelverschiebungen bei der klinischen Untersuchung des Rigors aufzeichnen (Patrick, Denington et al. 2001). Zum anderen wurden Apparate entwickelt, die an Unterarm und Hand befestigt werden können und mittels Potentiometer die Rotation im Handgelenk und die aufgewendete Kraft des Untersuchers, um das Handgelenk zu bewegen, kodieren (Caligiuri 1994).

Alle hier aufgeführten Messverfahren zur Objektivierung der distalen Motorik sind noch nicht ausreichend hinsichtlich ihres Potentials als klinischer Marker und als Endpunkt von Studien, die das Vermögen von neuroprotektiven Medikamenten testen, geprüft. Zum einen ist unklar, ob die Methoden zwischen unterschiedlichen Krankheitsstadien differenzieren können. Zum anderen ist offen, ob sie in der Lage sind, eine Progression der Defizite in Bezug auf die distale Motorik zu detektieren, und in welchem Zeitrahmen gegebenenfalls eine Progression messbar ist. Weiterhin fehlen teilweise Daten über die Korrelation der gemessenen Parameter mit gängigen Messskalen.

In dieser Arbeit messen wir mit dem Q-Motor System hochpräzise die Feinmotorik unserer Probanden. Parkinson-Patienten zeigen häufig schon zu Beginn der motorischen Symptomatik Auffälligkeiten in Bezug auf diese (Taylor Tavares, Jefferis et al. 2005). Während der Ausführung von Tapping mit maximaler Geschwindigkeit und von Metronomic Tapping wird über einen Drucksensor die auf ihn ausgeübte Kraft im zeitlichen Verlauf aufgezeichnet. Es können damit nicht nur die durchschnittliche Frequenz und die Kraft beim Tapping, sondern auch Intervallgrößen und deren Varianz in kurzer Zeit quantitativ erfasst werden.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Die Arbeit verfolgt folgende Hypothesen:

1. Die Gruppe der Parkinson-Patienten in einem mittleren bis späten Stadium der Erkrankung (PD lang) hat durchschnittlich stärker ausgeprägte Defizite der Feinmotorik (gemessen mit auf dem Q-Motor System aufbauenden Parametern, validiert mit gängigen klinischen Messskalen wie z.B. dem *UPDRS*) als die Gruppe der Parkinson-Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung (PD kurz). Beide Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Feinmotorik von der Kontrollgruppe (Basisuntersuchung, Querschnitt).
2. Die Defizite hinsichtlich der Feinmotorik nehmen bei Parkinson-Patienten im Verlauf von 12 Monaten in einem Maße zu, welches mittels der auf dem Q-Motor System aufbauenden Parameter detektierbar ist. Diese Zunahme findet sich nicht in der Kontrollgruppe (Folgeuntersuchung, Längsschnitt).

2. Studienkollektiv und Methoden

2.1 Studie

Die vorliegende Studie wurde im Rahmen der „MODEP-Pilotstudie: Verlauf von Morbus Parkinson: Klinische, biochemische und genetische Marker“ in der Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt für Neurodegenerative Erkrankungen der Universität Tübingen durchgeführt. Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen genehmigte die Studie (Nr. 46/2010BO1). Nach Durchführung der Querschnittsuntersuchung im Frühjahr 2010 wurden die Probanden im sechsmonatigen Rhythmus erneut untersucht, wobei in der hier vorliegenden Studie die 12-Monats-Verlaufsdaten dargestellt werden.

2.1.1 Ziel der Studie

Derzeit wird PD hauptsächlich symptomatisch behandelt. Neuroprotektive Therapien und Medikamente, die den Krankheitsverlauf beeinflussen, fehlen bislang. Allerdings gibt es vermehrt Anzeichen dafür, dass solche Medikamente, die durch Wirkung auf die zugrunde liegende Pathogenese in der Lage sind, die Progression von PD zu verlangsamen oder gar zu stoppen, bald verfügbar sein können (Olanow and Kieburtz 2010). Um überhaupt das Potential der neuartigen Substanzen überprüfen zu können, müssen effiziente Verlaufparameter der PD definiert werden, die auch schon in kurzen Zeitintervallen eine Progression der Erkrankung detektieren. In Hinblick darauf wird deutlich, dass unzureichend Informationen über den natürlichen Verlauf, die Progressionsgeschwindigkeit und den genauen zeitlichen Ablauf der gesamten Spannbreite der Symptome, die bei PD auftreten können, vorliegen (Maetzler, Liepelt et al. 2009). Das Ziel dieser Pilotstudie ist es, vielversprechende, einfach zu messende, kostengünstige und in einem ambulanten Setting erfassbare Verlaufparameter zu definieren.

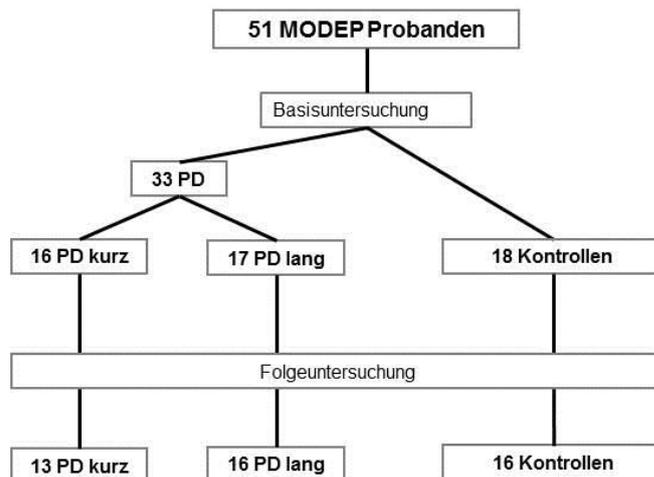
2.1.2 Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste drei Kohorten. Die Kohorte I (PD kurz) bestand aus 16 Parkinson-Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung. Bei Einschluss in die Studie waren die Probanden dieser Kohorte maximal 3 Jahre lang erkrankt. Die Kohorte II (PD lang) umfasste 17 Parkinson-Patienten in einem mittleren bis späten Stadium der Erkrankung mit einer Krankheitsdauer von mindestens 4.5 Jahren. In die Kohorte III (KO) wurden 18 den Kohorten I und II altersentsprechende Kontrollen eingeschlossen.

An der Folgeuntersuchung nach 12 Monaten zur Erhebung der Longitudinalstudie nahmen 13 PD kurz, 16 PD lang und 16 Kontrollen teil.

Abbildung 1: Anzahl der Probanden und Kohorteneinteilung bei Querschnitts- und Folgeuntersuchung

MODEP, *Modeling Epidemiological Data to study Parkinson disease progression*; PD, Parkinson's Disease



2.1.2.1 Einschlusskriterien

In alle Kohorten wurden sowohl männliche als auch weibliche Probanden im Alter zwischen 50 und 85 Jahren aufgenommen. Die Probanden der Kohorten I und II mussten die UKPDSBB Kriterien erfüllen (Gibb and Lees 1988). In der Kontrollgruppe hingegen musste bei allen Probanden zwingend PD

ausgeschlossen werden. Weiterhin wurde von allen eingeschlossenen Probanden eine gute Kommunikations- und Auffassungsfähigkeit verlangt, um die Anweisungen, die im Rahmen der Studie gegeben wurden, sicher zu verstehen. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme mit dem Bewusstsein, jeder Zeit ihre Teilnahme verweigern oder ihre Einwilligung widerrufen zu können, ohne dass ihnen ein Nachteil für die weitere Behandlung ihrer Erkrankung entstehen würde. Weitere Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war für die Parkinson-Patienten eine mindestens zweiwöchige stabile Parkinson-Medikation vor Einschluss.

2.1.2.2 Ausschlusskriterien

Probanden, die durch irgendeine Art von Einschränkung beeinträchtigt waren, ihr schriftliches Einverständnis zu geben oder die Anforderungen der Studie auszuführen, wurden ausgeschlossen. Lagen andere neurodegenerative Erkrankungen vor, durch die der Proband nicht in der Lage war, mit dem Untersucher adäquat zu kommunizieren oder die Anweisungen zu verstehen und zu befolgen, wurden die betroffenen Personen ebenfalls ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war die Diagnose einer Demenz nach Kriterien der American Psychiatric Association und der World Health Organisation (American Psychiatric Association 1994; Dilling 2008). Weiterhin wurden Probanden, die bis vier Wochen vor Basisuntersuchung an einer klinischen Prüfung eines neuen Präparates oder einer neuen Therapie teilgenommen haben, nicht in die Studie eingeschlossen. Zudem führten psychische Symptome wie Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit oder der Missbrauch dieser Substanzen, aber auch eine vorhandene Suizidneigung oder Gefährdung anderer zu einem Ausschluss.

2.1.2.3 Rekrutierung

Der größte Teil der Probanden wurde aus der Ambulanz der Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen des Universitätsklinikums Tübingen rekrutiert. Im Vorwege wurden die erhobenen Krankengeschichten der kürzlich

in der Ambulanz vorstellig gewordenen Parkinson-Patienten gesichtet und diejenigen Patienten selektiert, die mit großer Wahrscheinlichkeit die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen konnten. Weiterhin wurden während der Phase der Rekrutierung Patienten persönlich von den verantwortlichen Ärzten in der Ambulanz oder auf Station angesprochen. Außerdem wurden einige Teilnehmer über den Kontakt zu Selbsthilfegruppen rekrutiert. Um Probanden für die Kohorte der Kontrollpersonen zu gewinnen, wurden zum einen die Lebenspartner der teilnehmenden Parkinson-Patienten, zum anderen Freiwillige aus dem Bekanntenkreis der Doktorandin um eine Teilnahme an der Studie gebeten. Dabei wurde darauf geachtet, dass diese Kohorte bezüglich Geschlecht und Alter den Kohorten I und II entsprach. Alle potentiellen Teilnehmer erhielten persönlich, per E-Mail oder auf dem Postweg ein ausführliches Informationsblatt zur MODEP-Pilotstudie. Anschließend wurden sie telefonisch kontaktiert, um erneut über die Studie zu informieren, Fragen zu klären und das Interesse an einer Teilnahme zu erfragen.

2.1.3 Studienbedingte Untersuchungen

Zu Beginn der Studie erfolgte nach (erneuter) Aufklärung und ausreichender Bedenkzeit die Einholung des schriftlichen Einverständnisses. Anschließend folgte die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Bei den Probanden, die für die Studie geeignet waren, erfolgten daraufhin die Untersuchungen ambulant in der Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen des Universitätsklinikums Tübingen. Hierfür mussten die Probanden drei bis vier Stunden pro Visite anwesend sein. Die Basisuntersuchung und die Folgeuntersuchung liefen nach demselben Studienprotokoll ab und werden im Folgenden beschrieben. Zuerst wurden von dem zuständigen Arzt die allgemeine und spezielle Krankengeschichte erhoben. Insbesondere wurden die Einnahme von Medikamenten, das Vorhandensein einer Depression mittels *Beck-Depression-Inventar* (BDI) und Anzeichen für autonome Dysfunktionen erfragt. Anschließend folgte eine Beurteilung der Parkinson-spezifischen Symptome mit der revidierten Version des Gesamt-UPDRS (Goetz, Tilley et al. 2008). Dabei wurde eine klinisch-neurologische Untersuchung auf Grundlage des UPDRS III

durchgeführt. Zusätzlich fand eine ausführlichere segmentale Untersuchung von Rigor, Ruhetremor, Aktionstremor und Haltetremor an verschiedenen Gelenken bzw. Körperpartien statt. Ein detailliertes Protokoll hierzu wurde in (Schüpbach, Corvol et al. 2010) beschrieben.

Ein weiterer Bestandteil der motorischen Untersuchung bildete der *Timed Motor Test*, ein standardisiertes Protokoll zur Messung motorischer Einschränkungen (Haaxma, Bloem et al. 2008). Hierbei war es Aufgabe der Probanden, einen standardisierten Satz zu schreiben, eine Strecke von 15 m zu gehen, alternierend Pro- und Supinationsbewegungen der Hände als auch repetitives und alternierendes Fingerklopfen auszuführen. Zudem mussten mit dem Perdue Pegboard ein- und zweihändige Geschicklichkeitsaufgaben bearbeitet werden. Weiterhin wurde die Feinmotorik der Probanden mittels des Q-Motor Systems gemessen, welches ausführlich im Methodenteil dieser Arbeit erläutert wird.

Mit Hilfe eines kleinen tragbaren Sensors, in den Akzelerometer und Gyroskope integriert waren, wurde eine Bewegungsanalyse durchgeführt. Der Sensor war drahtlos mit einem Computer verbunden und wurde mit einem Gürtel auf Höhe des fünften Lendenwirbelkörpers des Probanden angebracht. Die Probanden wurden aufgefordert, unterschiedliche Bewegungsabläufe auszuüben, so dass der Gang, Drehungen, Aufstehen, Hinsetzen, Gleichgewicht sowie die funktionelle Reichweite analysiert werden konnten. Durch eine spezielle Software konnte anschließend für jeden Bewegungsablauf ein Bewegungsmuster dargestellt werden.

Weiterhin erfolgte eine Sprachanalyse, welche mit einem Mikrophon und der Software Audacity® digital aufgezeichnet wurde. Hierbei war es Aufgabe der Probanden, spontan zu sprechen, einen Text vorzulesen, einige Sätze ausdrucksvoll wiederzugeben und Tonhalteaufgaben und Silbenrepetitionen auszuführen. Aus diesen Daten wurden anschließend Parameter wie Variation der Grundfrequenz und Sprechrates berechnet. Ein detailliertes Protokoll hierzu wurde in (Skodda, Rinsche et al. 2009) beschrieben.

Daten bezüglich autonomer Dysfunktionen wurden mit Hilfe des Suempathy® Gerätes und der dazugehörigen Software detektiert. Dabei wurden

Herzfrequenzvariabilität, Blutdruckverlauf durch kontinuierliche Blutdruckmessung und die sympathische Hautantwort ermittelt.

Die neuropsychologische Testung umfasste neben dem Mini-Mental-Test (*Mini-Mental State Examination*, MMSE) (Folstein, Folstein et al. 1975) und dem *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA), um einen allgemeinen Überblick über die kognitiven Fähigkeiten zu gewinnen, auch das *Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment* (PANDA), welches mehr die Parkinson-bedingten Symptome misst (Kalbe, Calabrese et al. 2008). Außerdem wurde der *Trail Making Test* (TMT) durchgeführt und dabei delta TMT bestimmt.

Bei der Testung der visuellen Fähigkeiten erfolgten neben der Bestimmung des Visus mit und ohne Korrektur sowohl die Detektion von Anomalien im Farbsehen durch den Farnsworth Munsell 100 Hue Test als auch eine Beurteilung der Kontrastempfindlichkeit mit Hilfe der Pelli-Robson Kontrastempfindlichkeitstafeln.

Zur Analyse von Biomarkern wurden bei allen Probanden ca. 90 ml Blut in Serum-, Plasma-, RNA- und PBMC-Röhrchen abgenommen. Eine Entnahme von 20 ml Liquor erfolgte fakultativ nach gesonderter schriftlicher Einverständniserklärung des Probanden im Rahmen der Eingangsuntersuchung.

2.1.3.1 Aufgaben der Doktorandin innerhalb der Studie

Während der Rekrutierungsphase verschickte die Doktorandin die Informationsschreiben an alle potentiellen Studienteilnehmer und kontaktierte diese anschließend telefonisch. Neben der Einbestellung der Probanden zur Basis- und Folgeuntersuchung übernahm sie auch die Organisation der Untersuchungsabläufe. Weiterhin war es ihre Aufgabe alle studienbedingten Untersuchungen mit Ausnahme der klinisch-neurologischen Untersuchung und der fakultativen Lumbalpunktion bei Basis- und Folgeuntersuchung selbstständig durchzuführen. Alle in dieser Arbeit aufgeführten statistischen Analysen fielen in den Aufgabenbereich der Doktorandin. Sie führte selbstständig Berechnungen durch, diskutierte diese sowohl mit dem Betreuer als auch im

Team und mit den Kooperationspartnern aus Münster, und machte Vorschläge hinsichtlich Auswertung und Interpretation der Daten. Sie brachte sich wesentlich in die Konzeption der Studie ein.

2.2 Methoden

2.2.1 Neurologische Untersuchung

Die neurologische Untersuchung basierte im Wesentlichen auf der Erhebung der revidierten Version der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) (Goetz, Tilley et al. 2008) und wurde von erfahrenen Ärzten des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Jedes untersuchte Item musste auf einer Skala von 0 (normal) bis 4 (schwer) bewertet werden. Der UPDRS ist in vier Abschnitte gegliedert, wobei der Schweregrad der motorischen Symptome im dritten Abschnitt ermittelt wird. Dieser Teil diente als Grundlage für die neurologische Untersuchung. Es wurde dabei folgendermaßen vorgegangen: Die Beurteilung der Sprache erfolgte anhand des spontanen Sprechens des Probanden. Hierbei wurden die Aussprache, die Lautstärke und die Stimmmodulation bewertet. Der Gesichtsausdruck des Probanden wurde während der gesamten Untersuchungsdauer auf Zeichen einer Hypomimie geprüft.

Zur Untersuchung im Hinblick auf Rigor wurde der Proband gebeten, sich zu entspannen und die untersuchten Muskeln locker zu lassen. Anschließend wurden Hand-, Ellbogen-, Hüft- und Kniegelenke, aber auch der Hals passiv durch den Untersucher durchbewegt. Konnte auf diese Weise kein Rigor detektiert werden, wurde der Proband aufgefordert, bei zur Seite ausgestrecktem Arm seine Faust alternierend zu öffnen und zu schließen, um dadurch eine Aktivierung zu erreichen.

Bei der Testung der Feinmotorik war es Aufgabe des Probanden Daumen und Zeigefinger derselben Hand so schnell wie möglich und mit maximaler Amplitude zusammen zu führen und wieder voneinander weg zu bewegen. Beide Hände wurden nacheinander untersucht. Der Untersucher achtete dabei auf Geschwindigkeit und Amplitude der Bewegung als auch auf deren

Veränderungen im Verlauf, wie Arrhythmizität, Verlangsamung oder Sistieren der Bewegung und Verminderung des Bewegungsumfangs. Die Beweglichkeit der Hand wurde evaluiert, indem der Proband angewiesen wurde, die Hand mit maximalem Tempo abwechselnd zu schließen und wieder so weit wie möglich zu öffnen. Zudem wurden das Ausführen von schnellen, alternierenden Pro- und Supinationsbewegungen bewertet, wobei erneut jede Hand separat nach oben genannten Kriterien beurteilt wurde. Um die Beinmotorik zu testen, sollte sich der Proband auf einen Stuhl setzen, so dass beide Füße fest auf dem Boden standen. Der Proband musste anschließend fortlaufend ein Bein anheben, so dass die Ferse möglichst weit vom Boden entfernt war, darauffolgend mit der Ferse wieder auf den Boden tippen. Der Bewegungsablauf wurde so schnell wie möglich ausgeführt. Untersucht wurden beide Seiten. Dabei wurde sowohl auf Amplitude und Schnelligkeit als auch auf Geschwindigkeitsänderungen und Verminderung des Bewegungsumfangs geachtet. Beim Aufstehen aus einem Stuhl sollte der Proband möglichst mit vor der Brust verschränkten Armen aufstehen. War dies nicht möglich, durfte der Teilnehmer bis zur Stuhlkante vorrücken. Nach erneuten Fehlversuchen wurde das Aufstehen mit Zuhilfenahme der Hände probiert. Im aufrechten Stand wurde die Körperhaltung betrachtet. Anschließend stellte sich der Untersucher hinter den Probanden, um durch kurzes, aber kraftvolles Ziehen an den Schultern nach hinten, die posturale Stabilität anhand der Anzahl der Ausgleichsschritte abzuschätzen. Das Gangbild des Probanden wurde untersucht, indem er mit normalem Tempo mindestens eine Strecke von 10 Metern gehen, umkehren und die gleiche Strecke wieder zurückgehen musste. Beurteilt wurden neben Schrittlänge, Geschwindigkeit, Höhe der Fußhebung, Wendeschritte, Armschwung und Körperhaltung auch Anzeichen für das Vorhandensein von *freezing* und Starthemmung.

Um einen möglichen Haltetremor der Hände zu evaluieren, mussten die Teilnehmer beide Arme nach vorne ausstrecken, so dass die Palmarseiten der Hände nach unten zeigten, die Handgelenke gestreckt waren und die Finger sich nicht berührten. Durch Ausführung des Finger-Nase-Versuches aus derselben Haltung, bei dem die Probanden nacheinander beide Zeigefinger mit

geschlossenen Augen zur Nasenspitze führen sollten, konnte ein Aktionstremor festgestellt und beurteilt werden. Für die Bewertung eines denkbaren Ruhetremors wurden der Proband aufgefordert, seine Hände locker auf die Knie zu legen und so schnell wie möglich von einhundert die Zahl sieben zu subtrahieren, von dem errechneten Ergebnis erneut sieben abzuziehen und auf gleiche Weise fortzufahren. Zusätzlich wurde während der gesamten Untersuchung auf das Vorhandensein eines Ruhetremors und ggf. seine Dauer geachtet. Dabei wurde auch ein möglicher Ruhetremor der unteren Extremität, der Lippen bzw. des Kiefers abgeschätzt. Die Bewertung des Schweregrades aller untersuchten Arten von Tremor richtete sich nach der größten Amplitude des Zitterns, die während der Untersuchung auftrat.

Zur Vervollständigung des MDS-UPDRS III wurde festgehalten, ob motorische Symptome medikamentös behandelt wurden, wann ggf. die letzte Levodopaeinnahme bzw. die Einnahme weiterer Parkinsonmedikamente erfolgte und in welchem Zustand (on/off) sich der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung befand. Weiterhin wurden das Hoehn & Yahr Stadium notiert und beurteilt, ob die Untersuchung von Dyskinesien begleitet wurde.

Neben der Durchführung der klinisch-neurologischen Untersuchung nach MDS-UPDRS III erfolgte eine detaillierte segmentale Untersuchung in Anlehnung an folgendes Protokoll (Schüpbach, Corvol et al. 2010): Rigor wurde bei maximal entspanntem Probanden auf einer Skala von 0 (kein Rigor) bis 5 (ausgeprägter Rigor) an Hals, Rumpf, Schultern, Ellenbogen, Handgelenken, Hüfte, Knien und Sprunggelenken untersucht. Bei der Bewertung des Rigor im Ellenbogen wurde zwischen einem Rigor bei Flexion/Extension und einem Rigor bei Pronation/Supination differenziert. Zur Beurteilung von Tremor wurde der Proband aufgefordert, fortlaufend von einhundert die Zahl sieben zu subtrahieren oder falls diese Aufgabe zu einfach erschien, alle bisherigen Bundespräsidenten von Deutschland aufzuzählen. Der Schweregrad wurde anhand der maximal erreichten Amplitude des jeweiligen Tremors abgeschätzt, wobei die Skaleneinteilung von 0 (fehlend) bis 4 (schwer) reichte. Im Hinblick auf Ruhetremor wurden folgende Körperteile evaluiert: Gesicht/Lippen, Kopf/Hals, Oberarme, Unterarme, Hände, Finger, Oberschenkel, Waden und

Füße. Halte- und Aktionstremor wurden sowohl an proximalen und distalen oberen Extremitäten als auch an proximalen und distalen unteren Extremitäten beurteilt.

2.2.2 Q-Motor Testsystem

Das Q-Motor System dient der Erhebung quantitativer motorischer Daten mit Hilfe eines präkalibrierten und temperaturkontrollierten Drucksensors (Mini-40, ATI Industrial Automation, NC, USA). Normale Druckwerte können mit einer Auflösung von 0.025 N detektiert werden. Die kreisrunde Oberfläche des Sensors ist mit Sandpapier beschichtet und weist einen Durchmesser von 40 mm auf. Im Versuchsaufbau wird der Drucksensor auf einer Plattform befestigt, auf der eine zusätzliche Platte zur Unterstützung der Hand des Probanden vor dem Sensor angebracht ist.

Die Studienteilnehmer wurden aufgefordert, sich in aufrechter Position vor die Plattform zu setzen, so dass sich ihre Körpermittellinie genau vor dem Druckmesser befand. Die Hand des Probanden wurde mit der Palmarseite nach unten zeigend auf die Platte vor dem Drucksensor gelegt, wobei der Zeigefinger gestreckt und über dem Drucksensor positioniert werden musste, so dass der Proband bequem auf den Sensor klopfen konnte. Die übrigen Langfinger sollten dabei über die Kante der Platte nach unten hängen, die nicht-untersuchte Hand hingegen auf die Beine gelegt werden. Aus dieser Ausgangsposition wurden Speeded Tapping und Metronomic Tapping durchgeführt. Als Signal während der Untersuchungen diente ein kurzer hoher Ton von einer Dauer von 0.25 Sekunden.

Die Erfassung und Speicherung aller gemessenen Daten erfolgte auf einem mit Windows XP und der speziellen Software „Q-MOTOR WINSC“ ausgestatteten Computer. Im Versuchsaufbau wurde der Bildschirm des Computers so ausgerichtet, dass die Probanden die Oberfläche während der Testung nicht sehen konnten. Die Datenanalyse wurde verblindet am Universitätsklinikum Münster durchgeführt. Dabei wurde der Anstieg des Druckes auf mehr als 0.5 N über die Grundlinie als Beginn eines Taps definiert. Das Ende eines Taps

wurde bei einem Abfall des Druckes auf weniger als 0.5 N über der Grundlinie festgelegt.

Abbildung 2: Versuchsaufbau



2.2.2.1 Speeded Tapping

Beim Speeded Tapping wurden die Probanden aufgefordert, zwischen zwei Signaltönen so schnell und regelmäßig wie möglich mit ausgestrecktem Zeigefinger auf den Drucksensor zu tippen. Beide Hände wurden nacheinander untersucht, wobei jeweils drei Durchgänge à zehn Sekunden aufgezeichnet wurden.

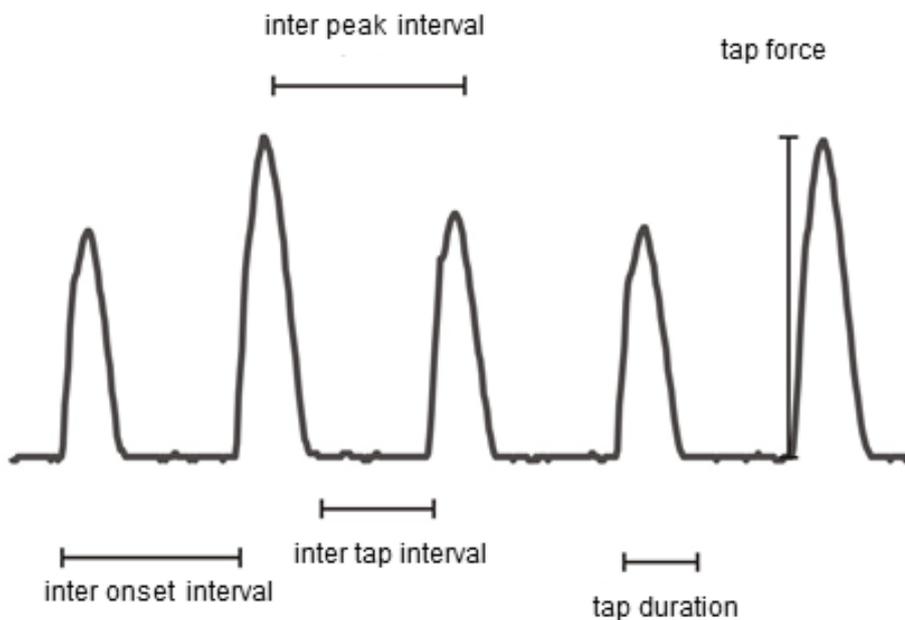
Anschließend wurden neben der Frequenz der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung folgender Parameter ausgewertet:

- *maximal tap force* (TF): maximaler Druck eines einzelnen Taps.
- *inter peak interval* (IPI): Zeit zwischen dem Peak eines Taps und dem Peak des darauffolgenden Taps.
- *tap duration* (TD): Zeit zwischen dem Anfang und dem Ende eines Taps.
- *inter onset interval* (IOI): Zeit zwischen dem Beginn eines Taps und dem Beginn des nächsten Taps.
- *inter tap interval* (ITI): Zeit zwischen dem Ende eines Taps und dem Beginn des nächsten Taps.

- *mid tap interval* (MTI): Für zwei aufeinander folgende Taps wurde jeweils die Mitte zwischen Anfang und Ende des jeweiligen Taps bestimmt und die Zeit zwischen diesen beiden Zeitpunkten.

Ferner wurde aus den berechneten Parametern der Durchschnitt aller durchgeführten Versuche für jede Hand ermittelt.

Abbildung 3: Parameter des Speeded Tapping



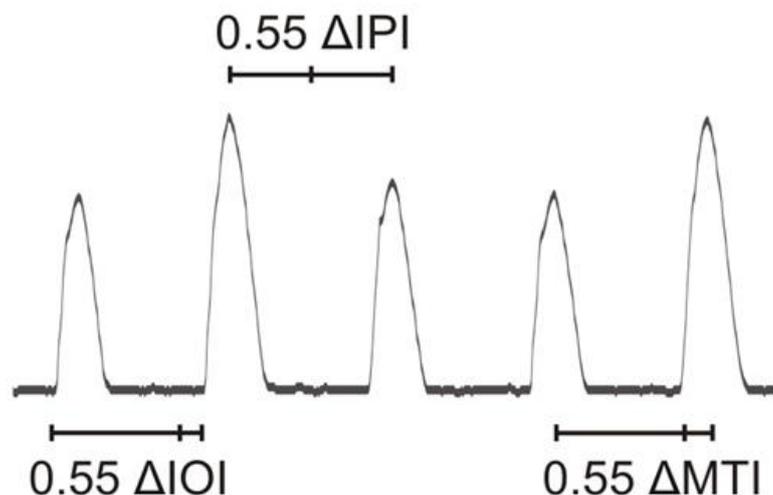
2.2.2.2 Metronomic Tapping

Das Metronomic Tapping verlangte ein rhythmisches Klopfen mit dem gestreckten Zeigefinger. Zu Beginn dieser Testung hörten die Studienteilnehmer zehn rhythmische, tempovorgebende Signaltöne mit einer Frequenz von 1.8 Hz (0.55 Sekunden Tonabstand). Die Probanden sollten von Beginn an gleichzeitig zum erklingenden Ton auf den Drucksensor tippen und ihren Klopfrythmus auf die Frequenz der Signaltöne abstimmen. Anschließend sollten sie für weitere zehn Sekunden selbstständig im gleichen Rhythmus fortfahren, bis ein Schlußton erklang. Die Aufgabe wurde pro Hand drei Mal durchgeführt.

Frequenz, TF und TD wurden dem Speeded Tapping entsprechend ausgewertet. Zusätzlich wurden die Abweichungen des inter peak intervals (ΔIPI), des inter onset intervals (ΔIOI), des inter tap intervals (ΔITI) und des mid tap intervals (ΔMTI) vom vorgegebenen Rhythmus ermittelt, indem der Tonabstand des tempobestimmenden Rhythmus von den analog zum Speeded Tapping definierten Intervallen IPI, IOI, ITI und MTI subtrahiert wurde. Für diese Parameter wurden arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung berechnet, wobei nur die letzten zehn Sekunden, in denen die Probanden selbstständig klopfen mussten, analysiert wurden. Aus den ermittelten Parametern wurden zusätzlich die durchschnittlichen Werte aus allen Teilversuchen für jede Hand gebildet.

Abbildung 4: Parameter des Metronomic Tapping

ΔIPI , delta inter peak interval; ΔIOI , delta inter onset interval; ΔMTI , delta mid tap interval



2.2.3 Statistische Datenauswertung und Datenanalyse

Vor statistischer Datenauswertung wurde aus der Vielzahl der erfassten Q-Motor Parameter eine Auswahl getroffen, da mit Hilfe des Q-Motor Systems einige Parameter ermittelt werden können, die ähnliche Aspekte der PD abbilden. Dabei blieben aber alle Aspekte, die durch das Q-Motor System beurteilt werden können, berücksichtigt. Zudem wurden vor der statistischen

Datenauswertung aus den berechneten arithmetischen Mittelwerten und Standardabweichungen jedes Parameters bzw. ihrer Durchschnittswerte sowohl der Mittelwert aus dem Betrag der rechten und dem Betrag der linken Hand zur Beurteilung der allgemeinen feinmotorischen Fähigkeiten als auch der Betrag der Differenz aus rechter minus linker Hand zur Analyse der Lateralität gebildet. Die Berechnung des longitudinalen Verlaufes erfolgte aus der Differenz der Parameter bei Folgeuntersuchung und Basisuntersuchung.

Sämtliche statistische Analysen wurden mit JMP 9.0.0. (SAS) durchgeführt. Die Berechnung der demographischen und klinischen Daten der Studienpopulation erfolgte mit χ^2 Test und Wilcoxon-Rangsummentest bzw. Kruskal-Wallis-Test. Ergaben sich hierbei signifikante Werte ($p < 0.05$), wurde ein post-hoc Test mittels Wilcoxon-Methode und Bonferroni-Korrektur ($0.05 / 3$) berechnet. Die feinmotorischen Daten sowohl bei Basisuntersuchung als auch im longitudinalen Verlauf wurden mittels einseitiger ANOVA ausgewertet. Wurden dabei signifikante Werte ($p < 0.05$) erreicht, erfolgte ein post-hoc *Student's t-Test* mit und ohne Bonferroni-Korrektur ($0.05 / 3$). Alle im Ergebnisteil angeführten Korrelationen wurden mittels einfacher linearer Regression berechnet. Der Grad der Korrelation ist mit dem Determinationskoeffizienten R^2 dargestellt. Ein unkorrigiertes $p < 0.05$ galt dabei als signifikant.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Resultate der Querschnittsstudie und des longitudinalen Verlaufs gezeigt. Eingangs wird ein Überblick über die demographischen und klinischen Daten der Studienpopulation bei Basisuntersuchung gegeben. Anschließend werden die Ergebnisse der Auswertung der Q-Motor Parameter bei Basisuntersuchung geschildert. Hierbei wird neben allgemeinen feinmotorischen Fähigkeiten auch das Ausmaß der Lateralität der Feinmotorik angeführt. Die Resultate beider Aspekte werden sowohl im Durchschnitt aller durchgeführten Versuche als auch in Einzelversuchen dargestellt. Nachfolgend werden Korrelationen der Q-Motor Parameter mit gängigen klinischen Skalen dargelegt. Abschließend wird der longitudinale Verlauf der allgemeinen feinmotorischen Fähigkeiten und des Ausmaßes der Lateralität der Feinmotorik beschrieben.

3.1 Querschnittsuntersuchung

3.1.1 Demographische und klinische Daten der Studienpopulation bei Querschnittsuntersuchung

Insgesamt nahmen 51 Probanden an den oben beschriebenen Untersuchungen teil, davon waren 23 Studienteilnehmer weiblich. Das mittlere Alter bei Basisuntersuchung betrug 64 Jahre (Median 66 Jahre), wobei die Spannweite von 50 bis 76 Jahre reichte. Die einzelnen Kohorten unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf Geschlecht, Alter, Bildungsstand und MMSE. Die Teilnehmer in der Kohorte PD kurz waren durchschnittlich 1.6 Jahre lang erkrankt, in der Gruppe PD lang hingegen betrug die Krankheitsdauer 6.7 Jahre. Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Alters bei Erkrankung an PD zwischen diesen beiden Gruppen. Ferner unterschieden sie sich nicht signifikant in Bezug auf Subtypen und den Medikamentenstatus bei der Untersuchung. Signifikante Unterschiede ergaben sich in Hinblick auf die L-Dopa-Äquivalenzdosis und das Stadium nach Hoehn & Yahr. Des Weiteren unterscheiden sich die Kohorten in Bezug auf UPDRS III, UPDRS Fingertapping-Score und BDI signifikant. Details sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten

Die Berechnung erfolgte mit χ^2 Test, mit Wilcoxon-Rangsummentest bzw. Kruskal-Wallis-Test und post-hoc Analyse mit Bonferroni-Korrektur. P jeweils kleiner als 0.017 (p-Wert, 0.05 / 3) im Vergleich zu ° Kontrollen; * PD kurz. PD, Parkinson's Disease; UPDRS III, motorischer Teil der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; UPDRS Fingertapping, Fingertapping-Score der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; MMSE, *Mini-Mental Status Examination*; BDI, Beck-Depression-Inventar. Es sind Median (Spannweite) aufgeführt.

	Kontrollen	PD kurz	PD lang	p-Wert
Personen (weiblich)	18 (8)	16 (8)	17 (7)	0.88
Alter bei Untersuchung [Jahre]	66.5 (50-75)	64.5 (50-70)	67 (56-76)	0.11
Alter bei Erkrankung an PD [Jahre]		63 (48-69)	60 (51-71)	0.99
Dauer der Parkinsonerkrankung [Jahre]		1.6 (0.05-2.92)	6.7 (4.81-8.64)	<0.0001
Subtypen (äquivalent / tremordominant / indifferent / akinetisch- rigid)		9/1/0/6	13/0/0/4	0.35
Stadium nach Hoehn & Yahr		2 (1-2)	3 (1-4)	<0.0001
L-Dopa- Äquivalenzdosis		212.5 (0-540)	764 (310-1440)	<0.0001
Medikamentenstatus bei Untersuchung (on / off)		6/10	3/14	0.20
UPDRS III [0-132]	2 (0-4)	20° (4-32)	32°* (8-68)	<0.0001
UPDRS Fingertapping [0-8]	0 (0-1)	3° (0-6)	3° (0-7)	<0.0001
MMSE [0-30]	29 (27-30)	29 (27-30)	29 (25-30)	0.52
BDI [0-63]	3 (0-10)	6 (0-15)	9° (2-31)	0.0012
Bildungsjahre [9-13]	10 (9-13)	10 (9-13)	10 (9-13)	0.71

3.1.2 Seitengemittelte Q-Motor Parameter bei Basisuntersuchung

Tabelle 2: Seitengemittelte Q-Motor Parameter

Die Berechnung erfolgte aus dem Mittelwert des Betrages der rechten und des Betrages der linken Hand mit einseitiger ANOVA und post-hoc *Student's t-Test* mit und ohne Bonferroni-Korrektur. P kleiner als 0.017 (p-Wert, 0.05 / 3) im Vergleich zu ° Kontrollen; ** PD kurz oder kleiner als 0.05 im Vergleich zu ° Kontrollen; * PD kurz. PD, Parkinson's Disease; SD, Standardabweichung; CoV, Variationskoeffizient; ME, Metronomic Tapping; TF, maximal tap force; IPI, inter peak interval; IOI, inter onset interval; ΔIPI, delta inter peak interval; -1, beidseits zu schnell im Vergleich zum vorgegebenen Rhythmus; 0, eine Hand zu schnell, die andere Hand zu langsam im Vergleich zum vorgegebenen Rhythmus; +1, beidseits zu langsam im Vergleich zum vorgegebenen Rhythmus; Hz, Hertz; N, Newton; s, Sekunde. Es sind Mittelwerte (Standardabweichung) aufgeführt.

	Kontrollen	PD kurz	PD lang	p-Wert
Frequenz [Hz]	3.8 (0.8)	3.6 (1.0)	3.7 (0.8)	0.37
IPI mean [s]	0.28 (0.05)	0.32 (0.12)	0.29 (0.07)	0.15
IOI mean [s]	0.28 (0.05)	0.32 (0.12)	0.29 (0.07)	0.15
TF mean [N]	2.68 (1.95)	1.30°° (0.62)	2.00 (1.12)	0.009
IPI SD [s]	0.024 (0.01)	0.044°° (0.03)	0.041° (0.03)	0.03
IOI SD [s]	0.025 (0.01)	0.040 (0.02)	0.041 (0.03)	0.05
TF CoV	0.23 (0.06)	0.30 (0.13)	0.27 (0.09)	0.06
ΔIPI mean [s]	0.027 (0.02)	0.049 (0.05)	0.064°° (0.07)	0.046
ΔIPI (-1/0/+1)	17/1/0	16/0/0	15/2/0	0.18
ΔIPI SD [s]	0.048 (0.01)	0.061°° (0.02)	0.058° (0.02)	0.03
TF _{ME} mean [N]	3.89 (2.8)	1.76°° (0.90)	3.18° (1.80)	0.007

Die Kohorten unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich derjenigen Parameter, die die Geschwindigkeit des Speeded Tapping angeben. Auch in der Richtung der Abweichung beim Metronomic Tapping fand sich kein signifikanter Unterschied. Sowohl in der Kontrollgruppe als auch in den beiden Parkinson-Gruppen tippten fast alle Probanden zu schnell im Vergleich zum vorgegebenen Rhythmus. Die Parameter IOI SD und die TF CoV wiesen einen

Trend auf: Sowohl PD kurz als auch PD lang zeigten stärkere Abweichungen des IOI im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der Variationskoeffizient der maximalen Kraft war in beiden Parkinson-Kohorten höher im Vergleich zur Kontrollkohorte, wobei er für PD kurz den höchsten Wert aufwies. Signifikante Unterschiede ergaben sich für die Parameter TF mean, IPI SD, Δ IPI mean, Δ IPI SD und TF_{ME} mean des Metronomic Tappings. Die mittlere Kraft beim Speeded Tapping war für PD kurz signifikant niedriger als bei Kontrollen. Auch für die mittlere Kraft während des Metronomic Tappings traf dieses zu. Zusätzlich fanden sich hier vor Korrektur für multiples Testen signifikant niedrigere Werte bei PD lang im Vergleich zu Kontrollen. Beide Parameter waren in der Kohorte PD kurz am geringsten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die Standardabweichungen des IPI und des Δ IPI bei PD kurz signifikant höher. Ferner unterschieden sich Kontrollen und PD lang bezüglich der beiden Parameter. Diese Unterschiede überlebten allerdings nicht die Korrektur für multiples Testen. Das mittlere Δ IPI war für die Kontrollgruppe am geringsten und es fanden sich für die PD lang-Kohorte signifikant höhere Werte im Vergleich zu Kontrollen.

3.1.3 Seitengemittelte Q-Motor Parameter in den Teilversuchen 1 und 3 bei Basisuntersuchung

Tabelle 3: Seitengemittelte Q-Motor Parameter in Teilversuchen 1 und 3

Die Berechnung erfolgte aus dem Mittelwert des Betrages der rechten und des Betrages der linken Hand mit einseitiger ANOVA und post-hoc *Student's t-Test* mit und ohne Bonferroni-Korrektur. P kleiner als 0.017 (p-Wert, 0.05 / 3) im Vergleich zu °° Kontrollen; ** PD kurz oder kleiner als 0.05 im Vergleich zu ° Kontrollen; * PD kurz. PD, Parkinson's Disease; Ko, Kontrollen; Ver, Versuch; SD, Standardabweichung; CoV, Variationskoeffizient; ME, Metronomic Tapping; TF, maximal tap force; IPI, inter peak interval; IOI, inter onset interval; ΔIPI, delta inter peak interval; -1, beidseits zu schnell im Vergleich zum vorgegebenen Rhythmus; 0, eine Hand zu schnell, die andere Hand zu langsam im Vergleich zum vorgegebenen Rhythmus; +1, beidseits zu langsam im Vergleich zum vorgegebenen Rhythmus; Hz, Hertz; N, Newton; s, Sekunde. Es sind Mittelwerte (Standardabweichung) aufgeführt.

	Ko Ver 1	PD kurz Ver 1	PD lang Ver 1	p-Wert Ver 1	Ko Ver 3	PD kurz Ver 3	PD lang Ver 3	p-Wert Ver 3
Frequenz [Hz]	3.8 (0.8)	3.4 (1.1)	3.6 (0.9)	0.29	3.8 (0.8)	3.6 (1.0)	3.8 (0.9)	0.42
IPI mean [s]	0.28 (0.06)	0.34 (0.17)	0.30 (0.08)	0.13	0.27 (0.05)	0.31 (0.10)	0.29 (0.08)	0.26
IOI mean [s]	0.28 (0.06)	0.34 (0.17)	0.30 (0.08)	0.13	0.27 (0.05)	0.31 (0.10)	0.29 (0.08)	0.25
TF mean [N]	2.7 (2.2)	1.4°° (0.7)	2.2 (1.3)	0.02	2.7 (2.0)	1.3°° (0.6)	1.9 (1.1)	0.008
IPI SD [s]	0.026 (0.013)	0.056 (0.014)	0.052 (0.013)	0.12	0.025 (0.007)	0.041 (0.007)	0.040 (0.007)	0.12
IOI SD [s]	0.028 (0.017)	0.051 (0.046)	0.054 (0.014)	0.17	0.026 (0.019)	0.041 (0.025)	0.039 (0.041)	0.13
TF CoV	0.24 (0.08)	0.30 (0.14)	0.27 (0.09)	0.09	0.20 (0.06)	0.30°° (0.13)	0.28°° (0.11)	0.008
ΔIPI mean [s]	0.037 (0.013)	0.054 (0.013)	0.074 (0.013)	0.07	0.034 (0.024)	0.055 (0.048)	0.059 (0.072)	0.15
ΔIPI (-1/0/+1)	12/5/1	10/6/0	15/2/0	0.15	13/5/0	13/3/0	15/2/0	0.24
ΔIPI SD [s]	0.057 (0.020)	0.076 (0.054)	0.064 (0.024)	0.15	0.047 (0.015)	0.056 (0.021)	0.056 (0.023)	0.15
TF _{ME} mean [N]	3.8 (2.7)	1.8°° (0.8)	3.2* (1.7)	0.007	3.8 (2.8)	1.7°° (0.9)	3.2* (1.9)	0.008

Sowohl im ersten als auch im dritten Teilversuch war die mittlere maximale TF des Speeded Tapping signifikant geringer für die Gruppe PD kurz im Vergleich zur Kontrollkohorte. Gleiches traf für die TF_{ME} mean des Metronomic Tappings zu. Zusätzlich zeigte sich für diesen Parameter vor Bonferroni-Korrektur ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Parkinson-Gruppen. In beiden Durchläufen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten für diejenigen Parameter, die die Geschwindigkeit des Speeded Tapping anzeigen als auch deren Standardabweichungen. Ferner fanden sich für ΔIPI und die Standardabweichung des ΔIPI im Metronomic Tapping in beiden Versuchen keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen. Neben dem Variationskoeffizienten der maximalen TF des Speeded Tapping zeigte die mittlere Abweichung vom vorgegebenen Rhythmus beim Metronomic Tapping im ersten Versuch einen statistischen Trend auf. Im dritten Durchgang verschwand dieser Trend für ΔIPI mean. Im Gegensatz dazu trat für den Variationskoeffizienten der maximalen TF ein signifikanter Unterschied auf. Sowohl PD kurz als auch PD lang zeigten signifikant höhere Variationen in der maximalen Kraft als die Kontrollgruppe im dritten Teilversuch.

3.1.4 Lateralität der Q-Motor Parameter bei Basisuntersuchung

Tabelle 4: Lateralität der Q-Motor Parameter

Die Berechnung erfolgte aus dem Betrag des Ergebnisses aus rechter minus linker Hand mit einseitiger ANOVA und post-hoc *Student's t-Test* mit und ohne Bonferroni-Korrektur. P kleiner als 0.017 (p-Wert, 0.05 / 3) im Vergleich zu °° Kontrollen; ** PD kurz oder kleiner als 0.05 im Vergleich zu ° Kontrollen; * PD kurz. PD, Parkinson's Disease; SD, Standardabweichung; CoV, Variationskoeffizient; ME, Metronomic Tapping; TF, maximal tap force; IPI, inter peak interval; IOI, inter onset interval; ΔIPI, delta inter peak interval; Hz, Hertz; N, Newton; s, Sekunde. Es sind Mittelwerte (Standardabweichung) aufgeführt.

	Kontrollen	PD kurz	PD lang	p-Wert
Frequenz [Hz]	0.39 (0.43)	0.64 (0.49)	0.63 (0.51)	0.11
IPI mean [s]	0.030 (0.037)	0.078 (0.113)	0.059 (0.062)	0.095
IOI mean [s]	0.031 (0.037)	0.078 (0.112)	0.060 (0.062)	0.09
TF mean [N]	0.65 (0.46)	0.53 (0.46)	0.53 (0.54)	0.35
IPI SD [s]	0.014 (0.018)	0.018 (0.025)	0.035 (0.059)	0.12
IOI SD [s]	0.014 (0.017)	0.018 (0.024)	0.034 (0.057)	0.12
TF CoV	0.036 (0.026)	0.088° (0.075)	0.104°° (0.094)	0.008
ΔIPI mean [s]	0.016 (0.017)	0.035 (0.050)	0.021 (0.017)	0.097
ΔIPI SD [s]	0.012 (0.011)	0.025°° (0.024)	0.010** (0.009)	0.008
TF _{ME} mean [N]	0.95 (0.95)	0.77 (0.85)	0.96 (0.79)	0.39

Die Kohorten unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Lateralität der Frequenz und der Standardabweichungen der Zeitintervalle beim Speeded Tapping, als auch der TF mean beim Speeded Tapping und Metronomic Tapping. Leichte Trends ergaben sich für die Lateralität der Parameter mittleres IPI, IOI und ΔIPI. Dabei wies die Kohorte PD kurz die größte Lateralität, die Kontrollgruppe die geringste Seitendifferenz für alle drei Parameter auf. Signifikante Unterschiede wurden hinsichtlich der Seitendifferenz folgender Parameter gefunden: Die Lateralität des TF CoV war für die Gruppe PD lang größer im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Zudem wurden für die Kohorte

PD kurz größere Werte für diesen Parameter im Vergleich zu Kontrollen detektiert (vor Bonferroni-Korrektur). Dabei war die gemessene Lateralität in PD lang am größten. Die Seitendifferenz in Bezug auf die Standardabweichung des ΔIPI war für PD kurz größer sowohl im Vergleich zur Kontrollgruppe als auch zur Gruppe PD lang.

3.1.5 Lateralität der Q-Motor Parameter in den Teilversuchen 1 und 3 bei Basisuntersuchung

Im ersten Teilversuch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Lateralität aller Q-Motor Parameter zwischen den einzelnen Kohorten. Lediglich für die Standardabweichung des ΔIPI in Hinblick auf die Lateralität ergab sich ein Trend, der sich jedoch nicht im dritten Durchgang fand. Im Gegensatz zum ersten Versuch traten im dritten Versuchsdurchgang signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten für folgende Parameter auf: Die Lateralität war für das Mittel der Zeitintervalle IPI und IOI in der Kohorte PD kurz signifikant höher im Vergleich zur Kontrollkohorte. Die Seitendifferenz war in Bezug auf den Variationskoeffizienten der maximalen TF in der Gruppe PD lang höher als in der Kontrollgruppe. PD kurz wies vor Bonferroni-Korrektur eine höhere Lateralität dieses Parameters im Vergleich zu den Kontrollen auf. Weiterhin zeigte sich für die Seitendifferenz der Frequenz ein statistischer Trend im dritten Versuchsdurchlauf. Details sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Lateralität der Q-Motor Parameter in den Teilversuchen 1 und 3

Die Berechnung erfolgte aus dem Betrag des Ergebnisses aus rechter minus linker Hand mit einseitiger ANOVA und post-hoc *Student's t-Test* mit und ohne Bonferroni-Korrektur. P kleiner als 0.017 (p-Wert, 0.05 / 3) im Vergleich zu °° Kontrollen; ** PD kurz oder kleiner als 0.05 im Vergleich zu ° Kontrollen; * PD kurz. PD, Parkinson's Disease; Ko, Kontrollen; Ver, Versuch; SD, Standardabweichung; CoV, Variationskoeffizient; ME, Metronomic Tapping; TF, maximal tap force; IPI, inter peak interval; IOI, inter onset interval; ΔIPI, delta inter peak interval; Hz, Hertz; N, Newton; s, Sekunde. Es sind Mittelwerte (Standardabweichung) aufgeführt.

	Ko Ver 1	PD kurz Ver 1	PD lang Ver 1	p-Wert Ver 1	Ko Ver 3	PD kurz Ver 3	PD lang Ver 3	p-Wert Ver 3
Frequenz [Hz]	0.59 (0.63)	0.76 (0.53)	0.84 (0.62)	0.22	0.37 (0.35)	0.70 (0.56)	0.65 (0.54)	0.05
IPI mean [s]	0.050 (0.060)	0.127 (0.231)	0.077 (0.064)	0.14	0.028 (0.032)	0.077°° (0.078)	0.059 (0.068)	0.03
IOI mean [s]	0.050 (0.060)	0.126 (0.227)	0.079 (0.066)	0.14	0.028 (0.032)	0.078°° (0.078)	0.059 (0.068)	0.03
TF mean [N]	0.85 (0.94)	0.77 (0.74)	0.62 (0.52)	0.33	0.57 (0.48)	0.53 (0.47)	0.55 (0.61)	0.49
IPI SD [s]	0.023 (0.031)	0.052 (0.096)	0.061 (0.159)	0.28	0.020 (0.026)	0.026 (0.021)	0.033 (0.068)	0.33
IOI SD [s]	0.024 (0.029)	0.044 (0.090)	0.065 (0.166)	0.27	0.020 (0.025)	0.022 (0.019)	0.035 (0.068)	0.28
TF CoV	0.10 (0.09)	0.11 (0.10)	0.14 (0.13)	0.33	0.06 (0.05)	0.12° (0.09)	0.14°° (0.10)	0.01
ΔIPI mean [s]	0.030 (0.026)	0.064 (0.095)	0.056 (0.053)	0.14	0.032 (0.047)	0.048 (0.037)	0.034 (0.026)	0.21
ΔIPI SD [s]	0.024 (0.020)	0.064 (0.104)	0.029 (0.025)	0.07	0.020 (0.019)	0.026 (0.020)	0.016 (0.017)	0.15
TF _{ME} mean [N]	0.84 (0.98)	0.90 (0.86)	1.11 (0.96)	0.33	0.90 (0.89)	0.74 (0.86)	0.93 (0.67)	0.39

3.1.6 Korrelation von Q-Motor und klinischen Parametern bei Basisuntersuchung

Tabelle 6: Korrelation von Q-Motor und klinischen Parametern

Korrelationen wurden mittels einfacher linearer Regression berechnet. Der Grad der Korrelation ist mit dem Determinationskoeffizienten R^2 dargestellt, welcher ein Maß für den Zusammenhang zwischen der abhängigen und der unabhängigen Variable ist. Signifikante Korrelationen (unkorrigiertes $p < 0.05$) sind mit „*“ markiert. SD, Standardabweichung; CoV, Variationskoeffizient; ME, Metronomic Tapping; TF, maximal tap force; IPI, inter peak interval; IOI, inter onset interval; Δ IPI, delta inter peak interval; UPDRS III, motorischer Teil der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; UPDRS Fingertapping, Fingertapping-Score der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; delta TMT, delta *Trail Making Test*; MMSE, *Mini-Mental Status Examination*; BDI, Beck-Depression-Inventar. In die Berechnungen flossen alle Probanden ein.

	UPDRS III	UPDRS Fingertapping	Delta TMT	MMSE	BDI
Frequenz	0.01	0.00	0.10*	0.01	0.02
IPI mean	0.02	0.01	0.07	0.02	0.03
IOI mean	0.02	0.01	0.07	0.02	0.03
TF mean	0.02	0.03	0.05	0.00	0.00
IPI SD	0.15*	0.13*	0.25*	0.06	0.08*
IOI SD	0.16*	0.15*	0.25*	0.04	0.07
TF CoV	0.05	0.12*	0.00	0.00	0.02
Δ IPI mean	0.16*	0.16*	0.05	0.05	0.06
Δ IPI SD	0.07	0.06	0.03	0.00	0.01
TF _{ME} mean	0.02	0.02	0.02	0.00	0.01

Es zeigten sich in den Korrelationsanalysen signifikante Zusammenhänge zwischen dem UPDRS III und folgenden Parametern: Standardabweichungen des IOI und des IPI, und mittleres Δ IPI. Signifikante Korrelationen fanden sich auch zwischen dem Fingertapping-Score des UPDRS und den Parametern IPI SD, IOI SD, TF CoV und Δ IPI mean. Delta TMT und Frequenz des Speeded Tapping korrelierten schwach, delta TMT und Standardabweichungen des IPI und IOI korrelierten relativ stark. Des Weiteren korrelierte der BDI schwach, aber signifikant mit IPI SD. Zwischen MMSE und den Q-Motor Parametern fanden sich keine signifikanten Korrelationen.

3.2 Longitudinaler Verlauf

3.2.1 Seitengemittelte Q-Motor Parameter im longitudinalen Verlauf

Tabelle 7: Seitengemittelte Q-Motor Parameter

Die Berechnung erfolgte aus der Differenz der Parameter (gebildet aus dem Mittelwert des Betrages der rechten und des Betrages der linken Hand) bei Folgeuntersuchung und Basisuntersuchung mit einseitiger ANOVA. PD, Parkinson's Disease; SD, Standardabweichung; CoV, Variationskoeffizient; ME, Metronomic Tapping; TF, maximal tap force; IPI, inter peak interval; IOI, inter onest interval; Δ IPI, delta inter peak interval; -1, eine Hand, die bei Basisuntersuchung zu langsam im Vergleich zum vorgegebenen Rhythmus war, klopft zu schnell im Vergleich zum vorgegebenen Rhythmus bei Folgeuntersuchung; 0, gleiches Muster der Abweichung zum vorgegebenen Rhythmus bei Basis- und Folgeuntersuchung; +1, eine Hand, die bei Basisuntersuchung zu schnell im Vergleich zum vorgegebenen Rhythmus war, klopft zu langsam im Vergleich zum vorgegebenen Rhythmus bei Folgeuntersuchung; Hz, Hertz; N, Newton; s, Sekunde. Es sind Mittelwerte (Standardabweichung) aufgeführt. Um die Analyse-Power zu erhöhen, wurden die Kohorten PD kurz und PD lang hier zusammengefasst.

	Kontrollen	PD	p-Wert
Frequenz [Hz]	0.27 (0.67)	0.36 (0.98)	0.37
IPI mean [s]	-0.017 (0.054)	-0.036 (0.114)	0.27
IOI mean [s]	-0.017 (0.054)	-0.036 (0.115)	0.27
TF mean [N]	-0.45 (1.38)	0.08 (0.75)	0.05
IPI SD [s]	0.0045 (0.025)	-0.0082 (0.030)	0.08
IOI SD [s]	0.0049 (0.027)	-0.0059 (0.027)	0.10
TF CoV	0.023 (0.042)	-0.006 (0.072)	0.07
Δ IPI mean [s]	0.066 (0.061)	0.101 (0.105)	0.12
Δ IPI (-1/0/+1)	0/11/4	0/27/2	0.04
Δ IPI SD [s]	-0.0014 (0.016)	-0.0015 (0.015)	0.49
TF _{ME} mean [N]	-0.53 (2.1)	0.22 (0.9)	0.05

Die Kontrollen und Parkinson-Patienten unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Veränderung von Querschnittsstudie zu Folgeuntersuchung in allen Parametern außer der Richtung der Abweichung vom vorgegebenen

Rhythmus beim Metronomic Tapping. Trends ergaben sich für die mittlere TF beim Speeded Tapping als auch beim Metronomic Tapping, für die Standardabweichung des IPI und den Variationskoeffizient der maximalen TF. Die maximale Kraft beim Tapping nahm sowohl beim Speeded als auch beim Metronomic Tapping bei den Kontrollen ab, bei der Gruppe PD hingegen nahm sie zu. Weiterhin nahmen die Standardabweichung des IPI und der Variationskoeffizient der maximalen TF bei der Kohorte PD ab, bei der Kontrollgruppe zu.

3.2.2 Lateralität der Q-Motor Parameter im longitudinalen Verlauf

Tabelle 8: Lateralität der Q-Motor Parameter

Die Berechnung erfolgte aus der Differenz der Parameter (gebildet aus dem Betrag rechter minus linker Hand) bei Folgeuntersuchung und Basisuntersuchung mit einseitiger ANOVA. PD, Parkinson's Disease; SD, Standardabweichung; CoV, Variationskoeffizient; ME, Metronomic Tapping; TF, maximal tap force; IPI, inter peak interval; IOI, inter onset interval; Δ IPI, delta inter peak interval; Hz, Hertz; N, Newton; s, Sekunde. Es sind Mittelwerte (Standardabweichung) aufgeführt. Um die Analyse-Power zu erhöhen, wurden die Kohorten PD kurz und PD lang hier zusammengefasst.

	Kontrollen	PD	p-Wert
Frequenz [Hz]	0.20 (0.66)	-0.13 (0.79)	0.08
IPI mean [s]	0.020 (0.081)	-0.032 (0.105)	0.048
IOI mean [s]	0.020 (0.081)	-0.032 (0.105)	0.047
TF mean [N]	0.52 (1.44)	-0.04 (0.63)	0.04
IPI SD [s]	0.007 (0.050)	-0.007 (0.051)	0.19
IOI SD [s]	0.008 (0.012)	-0.006 (0.009)	0.18
TF CoV	0.048 (0.043)	-0.015 (0.103)	0.01
Δ IPI mean [s]	0.0021 (0.025)	0.0040 (0.055)	0.45
Δ IPI SD [s]	0.0007 (0.018)	-0.0030 (0.024)	0.30
TF _{ME} mean [N]	-0.087 (0.99)	-0.215 (0.76)	0.32

Es zeigten sich signifikante Unterschiede im longitudinalen Verlauf der Lateralität zwischen der Kontroll- und der Parkinson-Gruppe für folgende Parameter: Die Seitendifferenz in Bezug auf das mittlere IPI und IOI, sowie auf die mittlere TF und ihren Variationskoeffizienten nahm in der Gruppe der Parkinson-Patienten ab, in der Kohorte der Kontrollen nahm die Lateralität dieser Parameter zu. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede im longitudinalen Verlauf der Lateralität hinsichtlich der Frequenz, IPI SD, IOI SD, Δ IPI mean, Δ IPI SD und TF mean des Metronomic Tappings.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde mit einem Drucksensor hochpräzise die Feinmotorik von Parkinson-Patienten und altersgleichen Kontrollen während der Ausführung von Speeded und Metronomic Tapping in einer Quer- und Längsschnittuntersuchung gemessen. Durch die Aufzeichnung des zeitlichen Verlaufs des Druckes auf den Sensor konnten neben der Kraft und der Frequenz sowohl Intervallgrößen als auch die Varianz der erfassten Parameter in kurzer Zeit bestimmt werden. Da mit Hilfe des Q-Motor Systems einige Parameter ermittelt werden können, die ähnliche Aspekte der PD abbilden, wurde vor der statistischen Datenanalyse eine Auswahl getroffen, so dass aber alle Aspekte, die durch das Q-Motor System beurteilt werden können, berücksichtigt blieben. Neben Geschwindigkeit durch die Frequenz und die Zeitintervalle IPI mean und IOI mean konnte auch die Kraft durch die Parameter TF mean und TF_{ME} mean beurteilt werden. Außerdem konnte mittels der Parameter, die auf Standardabweichung oder Variationskoeffizient basieren, die Variabilität bzw. Rhythmizität in der Feinmotorik gemessen werden. Zusätzlich wurden beim Metronomic Tapping sowohl die Fähigkeit einen vorgegebenen Rhythmus zu halten mit ΔIPI mean als auch die Richtung der Abweichung von dem vorgegebenen Rhythmus mittels ΔIPI dargestellt. An der durchgeführten Querschnittsuntersuchung nahmen 16 PD kurz, 17 PD lang und 18 Kontrollen, an der nach einem Jahr erfolgten Längsschnittuntersuchung 13 PD kurz, 16 PD lang und 16 Kontrollen teil.

Für die seitengemittelten Q-Motor Parameter ergaben sich in der Querschnittsanalyse signifikante Unterschiede zwischen Parkinson-Gruppen und Kontrollen sowohl für Parameter, die Rhythmizität (IPI SD, ΔIPI SD) und die Fähigkeit, einen Rhythmus zu halten (ΔIPI mean), abbilden, als auch für die mittlere maximale Kraft in beiden Tapping-Arten. Trends fanden sich für IOI SD und TF CoV. In Hinblick auf die Lateralität zeigten beide Parkinson-Gruppen signifikant höhere Seitendifferenzen für TF CoV und ΔIPI SD im Vergleich zu Kontrollen. Zusätzlich ergaben sich Trends in der Analyse der Lateralität für die mittleren Zeitintervalle und die mittlere Abweichung vom vorgegebenen Rhythmus.

Die Standardabweichungen der Zeitintervalle und Δ IPI mean korrelierten mit dem UPRDS III und dem Fingertapping-Score. Auch für TF CoV fand sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem Fingertapping-Score. Weiterhin korrelierte delta TMT relativ stark mit den Standardabweichungen der Zeitintervalle, der BDI relativ schwach, aber signifikant mit IPI SD.

Im longitudinalen Verlauf zeigte kein seitengemittelter Parameter die erwartete Progression. Hinsichtlich der Lateralität im Verlauf ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Kontrollen und Parkinson-Probanden für die Frequenz, IPI mean, IOI mean, TF mean und TF CoV, wobei die Seitendifferenz in der Kontrollgruppe zunahm, in der Kohorte der Parkinson-Patienten abnahm.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit diskutiert, Limitationen der Untersuchung aufgezeigt und abschließend Schlussfolgerungen gezogen.

4.1 Querschnittsuntersuchung

4.1.1 Seitengemittelte Q-Motor Parameter

Um eine Aussage über das Gesamtbild der motorischen Fähigkeiten der Probanden zu erhalten, wurde vor statistischer Datenanalyse jeder Parameter seitengemittelt. Zudem erfolgte die Einteilung in Kohorten nach Erkrankungsdauer. Dadurch konnten die Parameter in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung erfasst und analysiert werden.

Für diejenigen Parameter des Speeded Tapping, die die Geschwindigkeit anzeigen, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Kohorten. Costa et al. und Yokoe et al. fanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Geschwindigkeit beim Speeded Tapping zwischen Kontrollen und Parkinson-Patienten (Yokoe, Okuno et al. 2009; Costa, Gonzalez et al. 2010). Andere Untersuchungen fanden jedoch ein signifikant langsames Tapping bei Parkinson-Patienten als bei Kontrollprobanden (Konczak, Ackermann et al. 1997; Pal, Lee et al. 2001; de Frias, Dixon et al. 2007; Papapetropoulos, Katzen et al. 2010; Wolfsegger, Rotaru et al. 2012). De Fraix et al. fanden dabei außerdem einen Unterschied

zwischen Parkinson-Patienten in einem niedrigeren und einem höheren Stadium der Erkrankung, wobei die schwerer erkrankten Probanden langsamer tippten (de Frias, Dixon et al. 2007). Ursächlich für die unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich der Geschwindigkeit könnten einerseits die verschiedenen Detektionssysteme und die Differenzen in den Anforderungen bezüglich der Ausführung des Tappings sein. Während in der vorliegenden Studie ein hochauflösender Drucksensor zur Detektion diente, wurden in den oben genannten Studien neben Sensoren, die Berührung erfassen (Yokoe, Okuno et al. 2009; Papapetropoulos, Katzen et al. 2010), auch Akzelerometer basierte Systeme (Yokoe, Okuno et al. 2009; Costa, Gonzalez et al. 2010), optoelektronische Systeme (Konczak, Ackermann et al. 1997), Tastaturen (Pal, Lee et al. 2001) und Ultraschallimpulse (Wolfsegger, Rotaru et al. 2012) zur Aufzeichnung eingesetzt. Außerdem sollte in unserer Studie so schnell und regelmäßig wie möglich getippt werden. In den erwähnten Untersuchungen hingegen gab es keinerlei Vorgaben bezüglich der Rhythmizität und teilweise ebenfalls keine Anweisungen in Bezug auf die Geschwindigkeit (Pal, Lee et al. 2001; de Frias, Dixon et al. 2007). Zudem erfolgten im Gegensatz zu dieser Arbeit in einigen Studien Vorgaben hinsichtlich der Höhe der Amplitude des Tappings (Yokoe, Okuno et al. 2009; Costa, Gonzalez et al. 2010; Papapetropoulos, Katzen et al. 2010; Wolfsegger, Rotaru et al. 2012). Andererseits können auch Differenzen in den Patienten- aber auch Kontrollkollektiven einen relevanten Anteil an den beobachteten Unterschieden in den Ergebnissen haben. Während unsere Probanden durchschnittlich 64 Jahre alt waren, wiesen die Probanden bei de Frias et al. einen deutlich höheren, in der Gruppe bei Pal et al. einen geringeren Altersdurchschnitt auf (Pal, Lee et al. 2001; de Frias, Dixon et al. 2007). Auch hinsichtlich des Frauenanteils, der in der vorliegenden Arbeit bezogen auf alle Probanden 45 % betrug, zeigten sich Differenzen zu anderen Studien. In den Kontrollkohorten von Costa et al. und Pal et al. war im Vergleich zu dieser Arbeit der Frauenanteil wesentlich höher. In einer anderen genannten Studie war hingegen der Frauenanteil in der Parkinson-Gruppe besonders niedrig (Papapetropoulos, Katzen et al. 2010). In den Untersuchungen von Yokoe et al.

und Wolfsegger et al. fanden sich keine Angaben über den Anteil von Frauen und Männern. Während unsere Parkinson-Patienten hinsichtlich des UPDRS III einen durchschnittlichen Wert von 27 zeigten, reichten in den genannten Studien diese Angaben von 17 bis 22 (de Frias, Dixon et al. 2007; Costa, Gonzalez et al. 2010; Papapetropoulos, Katzen et al. 2010; Wolfsegger, Rotaru et al. 2012).

Ein Maß für die Variabilität und Rhythmizität des Tappings sind die Standardabweichungen der gemessenen Zeitintervalle. In der vorliegenden Studie wiesen die beiden Parkinson-Kohorten eine signifikant höhere IPI SD im Vergleich zur Gruppe der Kontrollen auf. Für IOI SD zeigte sich derselbe Trend, was für die Validität des erstgenannten Befundes spricht. Die Probanden der Parkinson-Gruppen tippten somit unregelmäßiger als die Kontrollgruppe. Mit Hilfe des Q-Motor Systems war damit eine signifikante Abweichung hinsichtlich der Rhythmizität in der Feinmotorik bei Parkinson-Patienten detektierbar. Diese Ergebnisse sind konsistent mit bisherigen Untersuchungen, in denen sowohl Shima et al. als auch Yokoe et al. eine größere Variation im Rhythmus während des Fingertappings von Parkinson-Patienten beobachteten (Shima, Tsuji et al. 2009; Yokoe, Okuno et al. 2009). Zudem berichteten Costa et al. über eine erhöhte Variabilität des IPI bei PD im Vergleich zu Kontrollen (Costa, Gonzalez et al. 2010). Es wird postuliert, dass es im zentralen Nervensystem einen Mechanismus für die Bildung von Rhythmus gibt, welcher auch das Fingertapping beeinflusst (Nakamura, Nagasaki et al. 1978). Dabei wird von einer „Inneren Uhr“ in den Basalganglien und im nigrostriatalen dopaminergen System ausgegangen (Jones and Jahanshahi 2009), die bei Parkinson-Patienten beeinträchtigt ist (Yahalom, Simon et al. 2004). Auch Freeman et al. und Harrington et al. nehmen an, dass die Basalganglien für die Prozesse der Zeitsteuerung eine wichtige Rolle spielen (Freeman, Cody et al. 1993; Harrington, Haaland et al. 1998). Parkinson-Patienten scheinen Störungen der Zeitsteuerung sowohl in Hinblick auf die Motorik als auch hinsichtlich ihrer Wahrnehmung aufzuweisen (Harrington, Haaland et al. 1998; Jones and Jahanshahi 2009).

Die TF wurde bisher nur selten untersucht. Unsere Analysen ergaben in der Gruppe PD kurz eine signifikant geringere TF mean und TF_{ME} mean im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zusätzlich wies auch die Kohorte PD lang vor Korrektur für multiples Testen eine signifikant geringere TF_{ME} mean im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Auch in der Variabilität der Kraft stellte sich ein Trend dar. Folglich scheinen sich die Veränderungen in der Feinmotorik durch PD auch auf die Kraft beim Tapping und eventuell sogar auf deren Variation auszuwirken. Okuno et al. fanden beim Tippen des Zeigefingers auf den Daumen eine geringere Kraft beim Kontakt der beiden Finger, wenn die Probanden einen höheren Score für das entsprechende Item des UPDRS zeigten (Okuno, Yokoe et al. 2007).

Ein in der Literatur geschildertes Phänomen während des Metronomic Tappings ist das sogenannte *Hastening*, welches ein zu schnelles Klopfen im Vergleich zum vorgegebenen Rhythmus beschreibt. Für Parkinson-Patienten werden hierfür unterschiedliche kritische Frequenzbereiche genannt, in denen ein zu schnelles Tippen im Vergleich zur Zielfrequenz auftritt. Diese Angaben umfassen sowohl niedrige Frequenzen im Bereich von 1 bis 3 Hertz (Freeman, Cody et al. 1993; Jones, Claassen et al. 2011) als auch höhere Frequenzen (Nakamura, Nagasaki et al. 1978). Nicht nur Parkinson-Patienten haben Schwierigkeiten, den Takt eines vorgegebenen Rhythmus zu halten, sondern auch ältere gesunde Probanden. Insbesondere wurde dieses Phänomen bei Frequenzen von 4 und 5 Hz beobachtet (Nagasaki, Itoh et al. 1988). Zudem fanden Muir et al., dass *Hastening* bei Kontrollen genauso häufig auftritt wie bei Parkinson-Patienten (Muir, Jones et al. 1995). Dieses ist konsistent mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Die Richtung der Abweichung beim Metronomic Tapping bei einer Frequenz von 1.8 Hz ergab keinen signifikanten Unterschied in den einzelnen Kohorten. Alle Probanden klopften zu schnell mit mindestens einer Hand, wobei 48 der 51 Probanden mit beiden Händen zu schnell waren. Dieser Parameter scheint sich somit zur Differenzierung zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollen nicht zu eignen.

Das Maß der Abweichung vom vorgegebenen Zielrhythmus in der Kontinuitätsphase des Metronomic Tappings stellt ΔIPI mean dar. In der

durchgeführten Untersuchung ergab sich für Δ IPI mean eine signifikant höhere Abweichung in der Gruppe PD lang im Vergleich zu Kontrollen. Auch wenn sich für PD kurz keine signifikanten Unterschiede sowohl im Vergleich zu Kontrollen als auch PD lang fanden, scheint dieser Parameter stadienabhängig zu sein und könnte somit ein besonderes Potential als Verlaufsmarker aufweisen. In der Literatur fanden sich bisher wenige quantitative Angaben über diesen Gesichtspunkt der Feinmotorik. Lediglich Jones et al. berechneten in ihrer Studie den relativen Fehler für jedes Klopfen und kamen bei einer Intervalldauer von 500 ms und 1000 ms zu dem Ergebnis, dass der Fehler für Parkinson-Patienten, die noch keine dopaminerge Therapie erhielten, im Vergleich zu Kontrollen größer war (Jones, Claassen et al. 2011).

Weiterhin wurde die Standardabweichung des Δ IPI berechnet, welche als Indikator für die Variabilität bzw. Rhythmizität des Tappings dient. Es zeigte sich für die Kohorte PD kurz eine signifikant höhere Δ IPI SD im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zudem wies die Gruppe PD lang vor der Korrektur für multiples Testen ebenfalls eine signifikant höhere Standardabweichung des Δ IPI auf. Somit scheint auch in Bezug auf diesen Aspekt der Feinmotorik eine erhöhte Arrhythmizität bei Parkinson-Patienten vorzuliegen. Eine gesteigerte Variabilität des Tappingrhythmus für Parkinson-Probanden beim Metronomic Tapping im Vergleich zu gesunden Kontrollen wurde von mehreren Autoren beschrieben, wobei diese sich in ihrer Berechnung nicht auf die Differenz aus getippten und vorgegebenen Intervallen, sondern auf Tappingintervalle und die Frequenz bezogen (Freeman, Cody et al. 1993; Harrington, Haaland et al. 1998; Merchant, Luciana et al. 2008). O'Boyle et al. fanden hingegen nur in einigen ihrer Experimente signifikante Unterschiede in der Rhythmizität zwischen gesunden Kontrollen und Parkinson-Patienten beim Metronomic Tapping (O'Boyle, Freeman et al. 1996). Allerdings scheint die Rhythmizität beim Metronomic Tapping von der Zielfrequenz beeinflusst zu werden. So zeigten Jones et al. für ein Intervall von 500 ms die geringste Variabilität im Metronomic Tapping für Parkinson-Patienten und Kontrollen. Im Gegensatz dazu traten aber erhöhte Variabilitäten bei anderen Intervallgrößen auf (Jones, Claassen et al. 2011).

Bei vielen Parametern fällt auf, dass die Kohorte PD kurz sich von den Kontrollen mehr unterschied als die Gruppe PD lang. Somit deutet sich eine größere Beeinträchtigung hinsichtlich dieser Parameter der Feinmotorik für die Kohorte PD kurz an. Dieses war der Fall für alle TF Parameter und die Standardabweichungen von IPI und Δ IPI. Dieses könnte in einem nicht linearen Verlauf dieser Parameter mit fortschreitender Progression der Erkrankung begründet sein. Diese wurde auch schon für Parameter von Gleichgewichtsübungen diskutiert (Maetzler, Mancini et al. 2012).

4.1.2 Lateralität der Q-Motor Parameter

Neben dem Vorhandensein von Kardinalsymptomen ist das asymmetrische Auftreten der Symptome ein besonderes Charakteristikum der PD, welches auch bei der klinischen Einteilung nach Hoehn und Yahr berücksichtigt wird (Hoehn and Yahr 1967). Um diesen wichtigen Aspekt der Erkrankung hinsichtlich der feinmotorischen Fähigkeiten zu untersuchen, wurde in der vorliegenden Studie der Betrag der Differenz aus rechter minus linker Hand für alle Q-Motor Parameter gebildet. Dadurch können Aussagen über das Ausmaß der Seitenbetonung getroffen werden unabhängig davon, welche Hand schlechter oder besser getippt hat. Auch hierbei wurden Probanden in einem frühen Stadium der PD getrennt von Parkinson-Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium untersucht und mit Kontrollprobanden verglichen.

Für die Frequenz, die Standardabweichungen der Zeitintervalle beim Speeded Tapping und TF mean beider Tapping-Arten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Lateralität. Leichte Trends zeigten sich in Bezug auf die Lateralität für IPI mean, IOI mean und Δ IPI mean. Dabei wies die Kohorte PD kurz die größte Seitendifferenz auf, während die Kontrollgruppe die geringste Seitenbetonung aufzeigte. Die Lateralität in Bezug auf die Standardabweichung des Δ IPI beim Metronomic Tapping war für die Kohorte PD kurz signifikant größer sowohl im Vergleich zur Kontrollgruppe als auch im Vergleich zur Gruppe PD lang. Zudem war der Unterschied zwischen rechter und linker Hand für den Variationskoeffizienten der TF in der Kohorte PD lang signifikant höher im Vergleich zu den Kontrollen. Zusätzlich ergab sich für

diesen Parameter auch für PD kurz eine signifikant höhere Lateralität im Vergleich zu Kontrollen vor der Korrektur für multiples Testen. Mit Hilfe des Q-Motor Systems und den auf ihm aufbauenden Parametern scheint somit Lateralität quantitativ erfassbar. Auch Ringendahl et al. folgerten in Studien mit Parkinson-Patienten, dass Fingertapping ein sensitives Instrument zur Detektion von Seitendifferenzen sei (Ringendahl 1998; Ringendahl 2002). Bisher finden sich in der Literatur sehr wenige quantitative Daten von Messungen der Lateralität in Bezug auf feinmotorische Fähigkeiten. In der vorliegenden Arbeit ist auffällig, dass die Kohorte PD kurz mit Ausnahme der Lateralität in Bezug auf TF CoV die größte Seitenbetonung für diese Parameter aufwies. Louie et al. fanden beim alternierenden Tapping, dass der Unterschied zwischen der weniger beeinträchtigten und der stärker betroffenen Seite in Bezug auf die Geschwindigkeit mit zunehmender Schwere der Erkrankung abnimmt (Louie, Koop et al. 2009). Ebenfalls scheint eine geringere Dauer der Erkrankung mit einem höheren Grad an Asymmetrie assoziiert zu sein (Uitti, Baba et al. 2005). Wieso sich allerdings die Seitenbetonung für die Variation in der Kraft beim Tapping nicht analog zu den anderen Parametern verhält, sondern am höchsten in der Gruppe PD lang ist, bedarf weiterer Untersuchungen. Berücksichtigt werden sollte hierbei, dass die Instruktionen bezüglich der Ausführung des Tappings einen Einfluss genommen haben könnten. So wurden für die untersuchten Aspekte Geschwindigkeit und Rhythmizität konkrete Anweisungen gegeben. Beim Speeded Tapping sollte so schnell und regelmäßig wie möglich getippt werden, beim Metronomic Tapping wurde ein Rhythmus vorgegeben. Im Gegensatz dazu gab es keine Anweisungen in Bezug auf die Kraft bei beiden Tapping-Arten. Ob die Lateralität bezüglich der Variation in der Kraft tatsächlich ein stadienabhängiges Verhalten, wie es sich hier andeutet, aufweist, sollte ebenso wie das Potential aller Parameter als Verlaufsmarker in Zukunft geprüft werden.

4.1.3 Seitengemittelte Q-Motor Parameter und Lateralität: Vergleich der Durchgänge 1 und 3

Sowohl beim Speeded als auch beim Metronomic Tapping wurden jeweils drei Versuchsdurchgänge für jede Hand aufgezeichnet. Zur Analyse der Q-Motor Parameter wurden die Durchschnittswerte aus diesen drei Durchgängen herangezogen. Da jedoch innerhalb der drei Teilversuche ein Lerneffekt auftreten kann, der ggf. Einfluss auf die ermittelten Durchschnittswerte nimmt, sich für die einzelnen Kohorten unterscheidet und signifikante Unterschiede verschleiert, wurden sowohl die Einzelergebnisse für die seitengemittelten Q-Motor Parameter als auch für die Lateralität in den Teilversuchen 1 und 3 gegenübergestellt.

In der Literatur besteht Inkonsistenz welche Lernprozesse zu einer Verbesserung der Ausführung von motorischen Fertigkeiten bei kurzer Übungszeit führen. Zum einen kommt dabei prozedurales Lernen, welches unbewusst erfolgt, zum anderen auch bewusstes deklaratives Lernen in Betracht (Nutt, Lea et al. 2000). Soliveri et al. gehen davon aus, dass insbesondere zu Beginn der Lernphase beide Prozesse zusammen auftreten (Soliveri, Brown et al. 1997). Vor allem hinsichtlich des prozeduralen Lernens scheinen die Basalganglien, die bei Parkinson-Patienten degenerativ verändert sind, an dem Erwerb von motorischen Fähigkeiten beteiligt zu sein (Harrington, Haaland et al. 1990; Pascual-Leone, Grafman et al. 1993; Graybiel 2005). Andererseits wurde eine Störung hinsichtlich der Adaption von vorbestehenden motorischen Fertigkeiten an neue motorische Aufgaben in PD postuliert, wobei propriozeptive und exterozeptive Feedback-Mechanismen eine Rolle spielen (Frith, Bloxham et al. 1986; Soliveri, Brown et al. 1992).

In der vorliegenden Arbeit ließen sich auffällige Differenzen zwischen den einzelnen Durchgängen hinsichtlich folgender Parameter detektieren: TF CoV war sowohl als seitengemittelter Parameter als auch in Hinblick auf die Lateralität im dritten aber nicht im ersten Durchgang signifikant. In beiden Gegenüberstellungen war hierbei die Variabilität der Kraft bei der Kontrollgruppe im Vergleich zum ersten Teilversuch geringer. Ebenfalls unterschieden sich die Kohorten hinsichtlich der Seitendifferenz von IPI mean

und IOI mean signifikant im dritten Teilversuch im Gegensatz zum ersten Versuchsdurchgang. Trotz einer Abnahme der Lateralität dieser Parameter von Teilversuch 1 zu Teilversuch 3 in allen Kohorten, wies die Kontrollgruppe im dritten Durchgang eine signifikant geringere Seitendifferenz im Vergleich zu PD kurz auf. Diese Ergebnisse legen nahe, dass sich die Kontrollgruppe im Durchschnitt im Verlauf der Testung bezüglich der genannten Parameter verbessern konnte, wohingegen sich die beiden Parkinson-Kohorten nicht im gleichen Maße oder überhaupt nicht verbessern konnten. Auch in anderen Untersuchungen fand sich ein geringeres Ausmaß an Verbesserung von bestimmten motorischen Fähigkeiten in sehr kurzer Übungszeit für Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen, wobei Soliveri et al. dieses nur bei Parkinson-Patienten im off-Status fanden (Frith, Bloxham et al. 1986; Soliveri, Brown et al. 1997). Dieses steht im Kontrast zu den Resultaten von Nutt et al., welche beim Ausführen von alternierendem Tapping in drei aufeinanderfolgenden Teilversuchen keinen Unterschied hinsichtlich des Nutzens von kurzzeitiger Übung zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen feststellten (Nutt, Lea et al. 2000). Auch weitere Untersuchungen mit unterschiedlichen Methoden zeigten im Vergleich zu Kontrollgruppen insbesondere in der frühen Phase der Übung keine Defizite im Erlernen von motorischen Fertigkeiten bei Parkinson-Patienten (Soliveri, Brown et al. 1992; Platz, Brown et al. 1998). Zudem beobachteten O'Sullivan et al. beim alternierenden Tapping in drei aufeinander folgenden Versuchen eine Steigerung der Geschwindigkeit bei Parkinson-Probanden, verglichen diese aber nicht mit einer Kontrollgruppe (O'Sullivan, Said et al. 1998). Betont werden muss hierbei nochmals, dass in den genannten Studien andere Methoden verwendet wurden und teilweise andere Aspekte der feinmotorischen Leistungen gemessen wurden. Insgesamt ist aber die Studienlage bezüglich dieser Thematik inkonsistent.

Abschließend ist festzuhalten, dass es auch weiterhin sinnvoll erscheint, die Ergebnisse der einzelnen Teilversuche im Rahmen derartiger Untersuchungen zu mitteln, um eine Bewertung von zufälligen Ausreißern in der Ausführung zu

vermeiden und einen exakten Gesamtüberblick über die feinmotorischen Fähigkeiten zu erhalten.

4.1.4 Korrelation von Q-Motor und klinischen Parametern

Als letzter Teil der Querschnittsuntersuchung wurden Korrelationen der Q-Motor Parameter mit gängigen klinischen Parametern berechnet, welche nicht nur motorische und feinmotorische Fähigkeiten, sondern auch kognitive und behaviorale Aspekte der Erkrankung abbilden. Hierzu wurden die gut etablierten und validierten Tests UPDRS, delta TMT, MMSE und BDI herangezogen (Reitan 1958; Folstein, Folstein et al. 1975; Schrag, Barone et al. 2007; Goetz, Tilley et al. 2008). Die Daten aller Probanden flossen in die Korrelationsanalyse ein. Dabei zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem motorischen Teil des UPDRS und den Parametern IPI SD, IOI SD und Δ IPI mean. Gleiches ergab sich auch für die Korrelationsanalyse der Q-Motor Parameter mit dem Fingertapping-Score des UPDRS, wobei sich zusätzlich eine signifikante Korrelation für TF CoV fand. Sowohl die Variabilität beim Metronomic Tapping als auch die Kraft-Parameter korrelierten nicht signifikant mit dem UPDRS III oder dem Fingertapping-Score. Zudem zeigten sich für diejenigen Parameter, die Geschwindigkeit beim Tapping anzeigen, keine signifikanten Zusammenhänge mit dem UPDRS III oder dem Fingertapping-Score. In früheren Untersuchungen ergaben sich teilweise ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Parametern der Geschwindigkeit beim Tapping und dem UPDRS III oder Subscores dieser Skala (Pinter, Hellscher et al. 1992; Espay, Beaton et al. 2009). Im Gegensatz dazu korrelierten die Parameter für die Geschwindigkeit beim Tapping mit diesen Scores in anderen Studien signifikant (Agostino, Berardelli et al. 1998; Müller, Schäfer et al. 2000; Garcia Ruiz, Muniz de Igheson et al. 2005). Auch beim Metronomic Tapping fanden Harrington et al. eine Korrelation der Variabilität des Tappings in der Kontinuitätsphase mit dem Bradykinese-Score des UPDRS (Harrington, Haaland et al. 1998). Diese Inkonsistenzen könnten durch die unterschiedlichen Methoden begründet sein, mit denen Tapping analysiert wurde. So variieren zum Beispiel die Vorgaben bezüglich der

Amplitude des Fingertappings und die Detektionssysteme. Zusätzlich werden mit dem Q-Motor System Aspekte der Erkrankung erfasst, die im UPDRS III oder dem Fingertapping-Score nicht bewertet werden. Dadurch könnten zum Beispiel die negativen Ergebnisse der Korrelationsanalyse hinsichtlich Kraft-Parameter und UPDRS entstanden sein. Durch die in dieser Arbeit gefundenen Korrelationen der oben genannten Parameter mit den etablierten Skalen zur Messung der motorischen bzw. feinmotorischen Fähigkeiten, scheint eine Validität dieser Parameter, die insbesondere die Rhythmizität der Feinmotorik abbilden, gegeben zu sein. Dieses sollte in folgenden Untersuchungen für alle Q-Motor Parameter weiter geprüft werden.

Delta TMT stellt ein Maß für die exekutive Hirnfunktion dar. Neben einer schwachen Korrelation dieses Parameters mit der Frequenz des Speeded Tapping wurden zudem relativ starke Korrelationen mit den Parametern IPI SD und IOI SD beobachtet. Aufgrund der Konsistenz dieses Zusammenhanges für beide Parameter der Variabilität der Geschwindigkeit im Speeded Tapping können diese Resultate nicht als Artefakt interpretiert werden. Vielmehr könnten sie auf einen Einfluss der Exekutivfunktionen auf die Rhythmizität bei der Ausführung des Speeded Tapping hindeuten. Im Kontrast dazu besteht scheinbar kein Zusammenhang mit anderen Aspekten der Feinmotorik, die mittels des Q-Motor Systems erfassbar sind. In der Literatur finden sich bezüglich des Zusammenhanges von delta TMT mit feinmotorischen Tests und der Rhythmizität von Feinmotorik-Bewegungen keinerlei Angaben, was zu einer intensivierten Berücksichtigung und Untersuchung dieses Befundes in nachfolgenden Studien motivieren sollte.

Hinsichtlich der Korrelationsanalyse zwischen Depression, ermittelt mit dem BDI, und den Q-Motor Parametern zeigte sich lediglich eine schwache Korrelation mit IPI SD. Ob dieser Zusammenhang echt ist, ist wegen der Inkonsistenz zu anderen Parametern eher fraglich. In der Literatur finden sich dazu keine Daten.

Zusammenfassend scheint der Parameter IPI SD am stärksten mit Parkinson-relevanten klinischen Skalen zu korrelieren. Mit Ausnahme von MMSE wurden für alle berücksichtigten klinischen Skalen signifikante Korrelationen mit diesem

Parameter der Rhythmizität gefunden. Dies deutet darauf hin, dass die Qualität des Tappings nicht nur durch motorische, sondern auch nicht-motorische (insbesondere kognitive) Funktionen beeinflusst wird.

4.2 Longitudinaler Verlauf

4.2.1 Seitengemittelte Q-Motor Parameter

Um zu prüfen, ob eine Progression hinsichtlich der Feinmotorik innerhalb von 12 Monaten mit Hilfe der auf dem Q-Motor System basierenden Parametern quantitativ detektierbar ist, wurde die Differenz der seitengemittelten Q-Motor Parameter bei Folgeuntersuchung und Basisuntersuchung gebildet. Dabei zeigten negative Werte an, dass der Parameter bei der Basisuntersuchung größer war als bei der Folgeuntersuchung, positive Ergebnisse hingegen, dass der Parameter bei der Folgeuntersuchung einen größeren Betrag aufwies. Zur Erhöhung der Analyse-Power wurden die Kohorten PD kurz und PD lang zusammengefasst. Dabei ergab sich für die mittlere maximale Kraft sowohl beim Speeded als auch beim Metronomic Tapping ein Trend hinsichtlich der Veränderung von der Basisstudie zur Folgeuntersuchung. TF_{mean} und $TF_{ME_{mean}}$ nahmen in der Kontrollgruppe ab, bei den Parkinson-Patienten hingegen zu. Ursächlich hierfür könnte (besseres) sensomotorisches Lernen bei der Kontrollgruppe sein. Durch die Kenntnis des Versuchsaufbaus und des Sensors bei der Folgeuntersuchung scheint es möglich, dass die Kontrollen ihre Kraft beim Tapping an die Beschaffenheit des Sensors adaptierten, da es keine Vorgaben bezüglich der Kraftstärke gab. Parkinson-Patienten scheinen dagegen Defizite in ihren sensomotorischen Fähigkeiten aufzuweisen (Abbruzzese and Berardelli 2003). Ebenfalls für die Parameter IPI SD und TF CoV ergaben sich Trends in Hinblick auf die Veränderungen im longitudinalen Verlauf. Entgegen der Erwartungen vergrößerten sich die Variabilitäten des Zeitintervalls und der maximalen Kraft bei den Kontrollen. Im Gegensatz dazu verringerten sich diese Parameter bei den Parkinson-Probanden. Dieses Phänomen könnte in der Motivation der Probanden begründet sein. Zum einen ist es denkbar, dass die Motivation der Kontrollgruppe bei der

Basisuntersuchung größer war als bei der Folgeuntersuchung, da bei dieser der Test bereits bekannt war und somit seinen Reiz verlor. Zum anderen ist es möglich, dass die Kontrollen das Tapping „nachlässiger“ ausführten als Parkinson-Patienten in dem Glauben sowieso gute Ergebnisse zu erzielen, da Aspekte einer Krankheit gemessen werden sollten, an der die Kontrollen nicht litten. Ebenso könnten die Parkinson-Patienten besonders motiviert gewesen sein, weil sie zeigen wollten, wie gut sie trotz ihrer Erkrankung die Aufgaben ausführen können. Dadurch könnte eine potentielle Verschlechterung hinsichtlich dieser feinmotorischen Fähigkeiten kompensiert worden sein.

Lediglich der Parameter ΔIPI zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollen. Überwiegend klopfen die Probanden bei der Folgeuntersuchung im gleichen Muster in Bezug auf die Richtung der Abweichung vom vorgegebenen Rhythmus beim Metronomic Tapping wie bei der Basisuntersuchung. Allerdings tippten einige Probanden mit einer Hand, die bei Basisuntersuchung zu schnell im Vergleich zum vorgegebenen Rhythmus war, bei Folgeuntersuchung zu langsam im Vergleich zum vorgegebenen Takt. Von dieser Änderung waren die Kontrollen mehr betroffen. Da sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Kohorten bei Basisuntersuchung ergab, scheint dieser longitudinale Verlauf nicht echt und könnte durch eine geringere Motivation der Kontrollgruppe entstanden sein.

In der Literatur finden sich wenige Informationen bezüglich der quantitativen Messung der Progression feinmotorischer Symptome bei PD. Im Allgemeinen basiert die Messung des Fortschreitens motorischer Symptome auf dem semiquantitativen UPDRS III oder einzelnen Items dieser Skala. Bisher erfolgte jedoch keine Untersuchung, die gezielt die Progression der Feinmotorik mit den entsprechenden Items des UPDRS III analysierte. Hinsichtlich des Tappings im longitudinalen Verlauf fanden Schüpbach et al. innerhalb von 12 Monaten keinen signifikanten Unterschied in der Anschlagzahl beim Speeded Tapping von Parkinson-Patienten (Schüpbach, Corvol et al. 2010). Kraus et al. detektierten ebenfalls keine signifikanten Veränderungen im longitudinalen Verlauf hinsichtlich der Anzahl der Kontakte. Erst nach 3 Jahren ergab sich ein

Trend zu einer Verschlechterung (Kraus, Klotz et al. 2005). In diesen beiden Studien wurde lediglich die Anschlagszahl gemessen.

Insgesamt ist festzuhalten, dass sich, zumindest auf individueller Ebene, die Q-Motor Analysetechnik nicht für die Bestimmung von Parkinson-Progression (zumindest im Rahmen von 12 Monaten) eignet. Dies ist im Einklang mit den wenigen anderen Studien zu dem Thema, die jedoch nicht exakt dieselbe Technik verwendeten und nicht so viele Parameter erhoben.

4.2.2 Lateralität der Q-Motor Parameter

Zur Analyse der Q-Motor Parameter hinsichtlich der Lateralität im longitudinalen Verlauf von 12 Monaten wurde jeweils die Differenz der Parameter in Bezug auf die Lateralität bei Folge- und Basisuntersuchung gebildet. Positive Ergebnisse zeigten dabei eine größere Seitendifferenz bei der Folgeuntersuchung im Vergleich zur Basisuntersuchung, negative Werte eine erhöhte Asymmetrie bei Basisuntersuchung. Um die Analyse-Power zu erhöhen, wurden die beiden Parkinson-Gruppen zu einer Kohorte zusammengefasst.

Es fanden sich signifikante Unterschiede zwischen Kontrollen und Parkinson-Patienten in den longitudinalen Veränderungen hinsichtlich der Lateralität folgender Parameter: Die Lateralität der mittleren Zeitintervalle, der mittleren Kraft beim Speeded Tapping und der Variation der Kraft nahm in der Kontrollgruppe zu. Im Gegensatz dazu verringerte sich die Seitendifferenz bezüglich dieser Parameter in der Parkinson-Kohorte. Die Lateralität hinsichtlich der Frequenz verhielt sich analog, wies jedoch lediglich einen Trend auf.

Wie kann die Zunahme der Seitendifferenz in der Kontrollkohorte über den Beobachtungszeitraum erklärt werden? Auch hierfür könnte eine geringere Motivation der Kontrollen bei der Folgeuntersuchung ursächlich gewesen sein, die zu einem „nachlässigen“ Tippen und somit zu einer erhöhten Seitendifferenz führte.

Und umgekehrt: Wie kann die Abnahme der Seitendifferenz in der Parkinson-Kohorte über den Beobachtungszeitraum am besten erklärt werden? Bisher wurde der Verlauf der Lateralität in Bezug auf feinmotorische Funktionen noch nicht quantitativ in einer prospektiven Studie gemessen. Allerdings stellten

Louie et al. in einer Querschnittsuntersuchung beim alternierenden Tapping mit Zeige- und Mittelfinger derselben Hand eine Abnahme der Differenz der Geschwindigkeit zwischen der mehr und der weniger beeinträchtigten Seite mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung fest (Louie, Koop et al. 2009). Zusammen mit der bestehenden Literatur, die einen Verlust von Lateralität im Verlauf von PD auf motorischer Ebene aufzeigt (Uitti, Baba et al. 2005; Yust-Katz, Tesler et al. 2008; Louie, Koop et al. 2009; Gomez-Esteban, Tijero et al. 2010), könnten die hier vorgestellten Ergebnisse so interpretiert werden, dass das Q-Motor System einen Verlust der Lateralität im Verlauf der Erkrankung detektieren kann. Sicherlich muss das Potential des Q-Motor Systems zur Verlaufsbeobachtung von PD hinsichtlich der Lateralität weiterhin geprüft werden.

4.3 Limitationen

In Hinblick auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind einige Limitationen zu nennen. Zum einen ist dabei die relativ geringe Anzahl der Studienteilnehmer hervorzuheben. Jedoch fand diese Untersuchung im Rahmen einer Pilotstudie statt, in der aus einer Vielzahl von potentiellen Progressionsmarkern der PD die vielversprechendsten selektiert werden sollen. Dabei soll das Potential von derartigen Progressionsparametern auch schon in kleinen Kohorten erkennbar sein, da sie letztendlich auch auf individueller Ebene angewandt werden sollen. Zudem ist dies unseres Wissens die erste Studie weltweit, in der die Feinmotorik von Parkinson-Patienten mit dieser hochauflösenden Technik quantitativ gemessen wurde und prospektiv Parkinson-Patienten unterschiedlicher Erkrankungsdauer und Kontrollprobanden in Bezug auf ihre feinmotorischen Fähigkeiten beobachtet wurden. Zum anderen ist es unklar, welche Auswirkungen der Medikamentenstatus der Probanden insbesondere im longitudinalen Verlauf auf die Ergebnisse hat, da es möglich ist, dass sich für einzelne Probanden der Medikamentenstatus bei Basis- und Folgeuntersuchung unterschiedet. Jedoch wurde dieses so weit wie möglich vermieden, indem die Probanden bei jeder Visite zur gleichen Tageszeit einbestellt wurden, so dass Parkinson-Patienten, die morgens

untersucht wurden, sich im Off-Status und diejenigen, die nachmittags kamen, im On-Status befanden.

4.4 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnten signifikante Unterschiede zwischen Parkinson-Kohorten verschiedener Erkrankungsdauer und gesunden Kontrollen in einigen Parametern des Q-Motor Systems detektiert werden. Insbesondere hinsichtlich derjenigen Parameter, die ein Maß für die Rhythmizität bzw. Variabilität in der Feinmotorik darstellen, scheinen sich Parkinson-Patienten von Kontrollen in einer seitengemittelten Analyse zu unterscheiden. Dieses wird insbesondere durch die Standardabweichungen von IPI, IOI und Δ IPI deutlich. Parkinson-Probanden zeigten dabei eine erhöhte Arrhythmizität im Vergleich zu Kontrollen. Zudem deutet sich eine Beeinträchtigung der Parkinson-Patienten in der Fähigkeit einen vorgegebenen Rhythmus zu halten an, welches durch den Parameter Δ IPI mean abgebildet wird. Dieser Parameter wurde auf diese Art noch nie untersucht und könnte aufgrund der hier vorstellten Ergebnisse ein besonderes Potential für einen Progressionsmarker aufweisen. Des Weiteren fanden sich auch für die äußerst selten untersuchten Parameter der Kraft signifikante Unterschiede zwischen Parkinson-Gruppen und der Kontrollkohorte sowohl im Speeded als auch im Metronomic Tapping. Neben einer generell reduzierten mittleren maximalen Kraft beim Tapping ergab sich auch ein Trend zu einer erhöhten Variabilität des Krafteinsatzes bei Parkinson-Patienten. Folglich ist hervorzuheben, dass nicht nur, wie oft untersucht, Defizite in Hinblick auf die Geschwindigkeit des Tappings und deren Variabilität bzw. Rhythmizität ein Charakteristikum von Parkinson-Patienten zu sein scheinen, sondern auch die Kraft beim Tapping und ihre Variabilität zusätzliche Aspekte der feinmotorischen Fähigkeiten darstellen könnten, in denen bei Parkinson-Patienten Störungen auftreten können.

Insbesondere die Parameter TF CoV und Δ IPI SD deuten an, sich zudem für die Analyse von Unterschieden zwischen Parkinson-Kohorten und Kontrollprobanden in Hinblick auf die Lateralität zu eignen. Zusätzlich wurden Trends hinsichtlich der Seitendifferenz der Parameter IPI mean, IOI mean und

Δ IPi mean gefunden. Die Lateralität scheint folglich mittels des Q-Motor Systems verlässlich erfassbar.

Die Gegenüberstellung der Einzelergebnisse der Durchgänge 1 und 3 innerhalb einer Messung ergab sowohl für die seitengemittelten Parameter als auch in Bezug auf die Lateralität keine sicher relevanten zusätzlichen Erkenntnisse, so dass auch weiterhin die Mittelung der erzielten Werte aus allen drei Teilversuchen sinnvoll erscheint.

Das Q-Motor System scheint ein valides Instrument zur quantitativen Analyse von Feinmotorik bei PD zu sein. Insbesondere die Rhythmizität anzeigenden Parameter und Δ IPi mean korrelierten mit dem UPDRS III und dem Fingertapping-Score der Skala. Zusätzlich ergab sich ein Zusammenhang für den Fingertapping-Score und den Variationskoeffizienten der Kraft.

Außerdem deutet sich in der Korrelationsanalyse insbesondere für die Rhythmizität des Fingertappings ein Zusammenhang mit den Exekutivfunktionen an.

Überraschenderweise zeigten im longitudinalen Verlauf weder die seitengemittelten noch die Lateralitäts-Parameter die erwartete Progression in einem Umfang, an dem sie glaubhaft als gute Progressionsmarker erkennbar sind. Weiterhin bleibt offen, welchen Einfluss Motivation und Lernprozesse auf den longitudinalen Verlauf haben.

Abschließend ist festzuhalten, dass dies die erste Studie mit diesem Design und dieser hochpräzisen Technik war, in der mit einer Vielzahl von Parametern ein großes Spektrum der feinmotorischen Fähigkeiten von Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen quantitativ gemessen wurde. Das Q-Motor System ist leicht in der Anwendung und in unterschiedlichen Settings einsetzbar. Die Ergebnisse sollten ermutigen, das Potential dieser Verlaufsmarker als Endpunkte von Therapie-Studien und Therapieevaluation weiter abzuklären. Dabei ist nicht nur der zeitliche Rahmen einer detektierbaren Progression wichtig, sondern auch die Art des Verlaufes. Im Rahmen der MODEP-Studie, die den Verlauf von PD über fünf Jahre beobachtet, ist es möglich, die feinmotorischen Fähigkeiten der Probanden weiter zu verfolgen, ggf. dabei Progression festzustellen und dadurch die aufgestellten Hypothesen zu stärken

oder zu verwerfen. Auch lassen sich medikamentöse Einflüsse auf die Feinmotorik mit dieser Methode möglicherweise sehr gut detektieren.

5. Zusammenfassung

PD ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, deren Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt. Dabei kommt es zu einer Degeneration der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra. Bisher konnte diese progrediente Erkrankung weitestgehend nur symptomatisch behandelt werden. Mit dem zunehmenden Fortschritt in der Entwicklung von neuroprotektiven und krankheitsmodulierenden Substanzen, die bald verfügbar sein könnten, wird der Bedarf nach objektiven und sensitiven Tests, mit denen das Potential dieser neuen therapeutischen Interventionen geprüft werden kann, immer dringender. Veränderungen in der Feinmotorik treten häufig schon zu Beginn der motorischen Symptomatik auf und wurden schon mehrfach mit Hilfe des einfach durchzuführenden Fingertappings analysiert. Die objektive und genaue Erfassung dieses Symptoms erscheint daher in diesem Kontext relevant.

In der vorliegenden Arbeit wurde mit dem Q-Motor System, welches auf einem hochauflösenden Drucksensor basiert, die Feinmotorik von 33 Parkinson-Patienten unterschiedlicher Erkrankungsdauer und 18 Kontrollen beim Ausführen von Speeded und Metronomic Tapping in einer Quer- und Längsschnittuntersuchung mit einem 12-Monats-Abstand quantitativ gemessen. Dabei wurden neben der durchschnittlichen Frequenz und der Kraft beim Tapping zusätzlich Intervallgrößen und deren Varianz sowohl als seitengemittelte Parameter als auch in Bezug auf die Lateralität objektiv erfasst. Für eine Korrelationsanalyse wurden UPDRS III, delta TMT, MMSE und BDI erhoben.

Es konnten signifikante Unterschiede zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollen detektiert werden. In der seitengemittelten Analyse zeigten die Parkinson-Patienten sowohl eine signifikant erhöhte Arrhythmizität (IPI SD, Δ IPI SD) als auch eine Beeinträchtigung in der Fähigkeit einen vorgegebenen Rhythmus zu halten (Δ IPI mean). Ferner unterschieden sich die Parkinson-Probanden hinsichtlich der mittleren maximalen Kraft beim Tapping (TF mean, TF_{ME} mean) signifikant von den Kontrollen mit Ausnahme von PD lang im Speeded Tapping. In Bezug auf die Lateralität ergaben sich signifikante

Unterschiede für TF CoV und Δ IPI SD. Zusätzlich zeigten sich Trends sowohl in den seitengemittelten Parametern als auch in Hinblick auf die Seitendifferenzen.

Die Korrelationsanalyse ergab signifikante Zusammenhänge des UPDRS III und des Fingertapping-Score des UPDRS III mit den Parametern IPI SD, IOI SD und Δ IPI mean. Zudem wurde eine signifikante Korrelation zwischen Fingertapping-Score und TF CoV detektiert. Ebenfalls korrelierte delta TMT mit der Frequenz und den Standardabweichungen von IPI und IOI. Somit scheint das Q-Motor System ein valides Instrument zur Quantifizierung der Feinmotorik, welches zumindest teilweise Aspekte abbildet, die auch mit klinischen Scores bestimmt werden.

Im longitudinalen Verlauf über 12 Monate fand sich kein Q-Motor Parameter, der mit hoher Wahrscheinlichkeit relevante Progression anzeigt. Ein unterschiedliches Maß an Motivation und Lernprozesse könnten insbesondere die Ergebnisse des longitudinalen Verlaufes beeinflusst haben.

Abschließend muss betont werden, dass dieses die erste Studie ist, in der die Feinmotorik von Parkinson-Patienten mit dieser hochauflösenden Technik quantitativ gemessen wurde und dabei prospektiv Parkinson-Patienten unterschiedlicher Erkrankungsdauer und Kontrollprobanden in Bezug auf ihre feinmotorischen Fähigkeiten beobachtet wurden. Hierbei konnten mit Hilfe von mehreren Q-Motor Parametern die Parkinson-Kohorten von Kontrollen differenziert werden. Das Q-Motor System hat daher sicher großes Potential für die Unterscheidung dieser Gruppen. Das Potential der Q-Motor Parameter als Progressionsmarker für PD muss in weiteren Studien geprüft werden.

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten.....	31
Tabelle 2: Seitengemittelte Q-Motor Parameter	32
Tabelle 3: Seitengemittelte Q-Motor Parameter in Teilversuchen 1 und 3	34
Tabelle 4: Lateralität der Q-Motor Parameter	36
Tabelle 5: Lateralität der Q-Motor Parameter in den Teilversuchen 1 und 3....	38
Tabelle 6: Korrelation von Q-Motor und klinischen Parametern.....	39
Tabelle 7: Seitengemittelte Q-Motor Parameter	40
Tabelle 8: Lateralität der Q-Motor Parameter	41

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Probanden und Kohorteneinteilung bei Querschnitts- und Folgeuntersuchung	17
Abbildung 2: Versuchsaufbau	26
Abbildung 3: Parameter des Speeded Tapping	27
Abbildung 4: Parameter des Metronomic Tapping.....	28

8. Literaturverzeichnis

Aarsland, D., K. Andersen, et al. (2001). "Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study." Neurology 56(6): 730-736.

Aarsland, D., K. Bronnick, et al. (2010). "Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis." Neurology 75(12): 1062-1069.

Abbruzzese, G. and A. Berardelli (2003). "Sensorimotor integration in movement disorders." Mov Disord 18(3): 231-240.

Agostino, R., A. Berardelli, et al. (1998). "Clinical impairment of sequential finger movements in Parkinson's disease." Mov Disord 13(3): 418-421.

Agostino, R., A. Curra, et al. (2003). "Impairment of individual finger movements in Parkinson's disease." Mov Disord 18(5): 560-565.

Allen, D. P., J. R. Playfer, et al. (2007). "On the use of low-cost computer peripherals for the assessment of motor dysfunction in Parkinson's disease--quantification of bradykinesia using target tracking tasks." IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 15(2): 286-294.

American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 133-155. Washington, DC, American Psychiatric Association.

Ashburn, A., E. Stack, et al. (2001). "A community-dwelling sample of people with Parkinson's disease: characteristics of fallers and non-fallers." Age & Ageing 30(1): 47-52.

Bartels, A. L. and K. L. Leenders (2007). "Neuroinflammation in the pathophysiology of Parkinson's disease: evidence from animal models to human in vivo studies with [11C]-PK11195 PET." Movement Disorders 22(13): 1852-1856.

Bartels, A. L. and K. L. Leenders (2009). "Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology." Cortex 45(8): 915-921.

Benice, T. S., J. S. Lou, et al. (2007). "Hand coordination as a quantitative measure of motor abnormality and therapeutic response in Parkinson's disease." Clin Neurophysiol 118(8): 1776-1784.

Bloem, B. R. (1992). "Postural instability in Parkinson's disease." Clinical Neurology & Neurosurgery 94 Suppl: S41-45.

Braak, H. and E. Braak (2000). "Pathoanatomy of Parkinson's disease." Journal of Neurology 247(Suppl. 2): II/3-II/10.

Braak, H., U. Rub, et al. (2003). "Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen." Journal of Neural Transmission 110(5): 517-536.

Brewer, B. R., S. Pradhan, et al. (2009). "Application of modified regression techniques to a quantitative assessment for the motor signs of Parkinson's disease." IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 17(6): 568-575.

Bronte-Stewart, H. M., L. Ding, et al. (2000). "Quantitative digitography (QDG): a sensitive measure of digital motor control in idiopathic Parkinson's disease." Mov Disord 15(1): 36-47.

Broussolle, E., P. Krack, et al. (2007). "Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity." Movement Disorders 22(7): 909-914.

Burn, D. J. (2002). "Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease." Movement Disorders 17(3): 445-454.

Caligiuri, M. P. (1994). "Portable device for quantifying parkinsonian wrist rigidity." Mov Disord 9(1): 57-63.

Chan, P. L., J. G. Nutt, et al. (2005). "Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes during the first four years of levodopa treatment in Parkinson's disease." J Pharmacokinet Pharmacodyn 32(3-4): 459-484.

Chaudhuri, K. R., D. G. Healy, et al. (2006). "Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management." Lancet Neurology 5(3): 235-245.

Chaudhuri, K. R. and A. H. V. Schapira (2009). "Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment." Lancet Neurology 8(5): 464-474.

Costa, J., H. A. Gonzalez, et al. (2010). "Nonlinear dynamic analysis of oscillatory repetitive movements in Parkinson's disease and essential tremor." Movement Disorders 25(15): 2577-2586.

Cummings, J. L. (1992). "Depression and Parkinson's disease: a review." American Journal of Psychiatry 149(4): 443-454.

de Frias, C. M., R. A. Dixon, et al. (2007). "Intraindividual variability in neurocognitive speed: a comparison of Parkinson's disease and normal older adults." Neuropsychologia 45(11): 2499-2507.

de Rijk, M. C., C. Tzourio, et al. (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." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 62(1): 10-15.

Diederich, N. J., R. Raman, et al. (2002). "Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson disease." Archives of Neurology 59(8): 1249-1252.

Dilling, H. (2008). Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien / Weltgesundheitsorganisation. 63-77. Bern, Huber.

Dubois, B. and B. Pillon (1997). "Cognitive deficits in Parkinson's disease." Journal of Neurology 244(1): 2-8.

Elbaz, A., J. H. Bower, et al. (2002). "Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease." Journal of Clinical Epidemiology 55(1): 25-31.

Emre, M. (2003). "Dementia associated with Parkinson's disease." Lancet Neurology 2(4): 229-237.

Espay, A. J., D. E. Beaton, et al. (2009). "Impairments of speed and amplitude of movement in Parkinson's disease: a pilot study." Movement Disorders 24(7): 1001-1008.

Fahn, S., D. Oakes, et al. (2004). "Levodopa and the progression of Parkinson's disease." N Engl J Med 351(24): 2498-2508.

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

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

Forsaa, E. B., J. P. Larsen, et al. (2008). "Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease." Movement Disorders 23(10): 1420-1427.

Freeman, J. S., F. W. Cody, et al. (1993). "The influence of external timing cues upon the rhythm of voluntary movements in Parkinson's disease." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 56(10): 1078-1084.

Frith, C. D., C. A. Bloxham, et al. (1986). "Impairments in the learning and performance of a new manual skill in patients with Parkinson's disease." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 49(6): 661-668.

Garcia Ruiz, P. J., J. Muniz de Iñeson, et al. (2005). "Evaluation of timed tests in advanced Parkinsonian patients who were candidates for subthalamic stimulation." Clin Neuropharmacol 28(1): 15-17.

Gasser, T. (2007). "Update on the genetics of Parkinson's disease." Movement Disorders 22 Suppl 17: S343-350.

Gibb, W. R. and A. J. Lees (1988). "The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 51(6): 745-752.

Goetz, C. G., B. C. Tilley, et al. (2008). "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results." Movement Disorders 23(15): 2129-2170.

Gomez-Esteban, J. C., B. Tijero, et al. (2010). "Factors influencing the symmetry of Parkinson's disease symptoms." Clin Neurol Neurosurg 112(4): 302-305.

Graybiel, A. M. (2005). "The basal ganglia: learning new tricks and loving it." Curr Opin Neurobiol 15(6): 638-644.

Gruner, U., C. Eggers, et al. (2010). "1 Hz rTMS preconditioned by tDCS over the primary motor cortex in Parkinson's disease: effects on bradykinesia of arm and hand." J Neural Transm 117(2): 207-216.

Haaxma, C. A., B. R. Bloem, et al. (2008). "Comparison of a timed motor test battery to the Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III in Parkinson's disease." Movement Disorders 23(12): 1707-1717.

Haaxma, C. A., B. R. Bloem, et al. (2010). "Timed motor tests can detect subtle motor dysfunction in early Parkinson's disease." Mov Disord 25(9): 1150-1156.

Harrington, D. L., K. Y. Haaland, et al. (1998). "Temporal processing in the basal ganglia." Neuropsychology 12(1): 3-12.

Harrington, D. L., K. Y. Haaland, et al. (1990). "Procedural memory in Parkinson's disease: impaired motor but not visuoperceptual learning." J Clin Exp Neuropsychol 12(2): 323-339.

Heldman, D. A., J. P. Giuffrida, et al. (2011). "The modified bradykinesia rating scale for Parkinson's disease: reliability and comparison with kinematic measures." Mov Disord 26(10): 1859-1863.

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

Hughes, A. J., S. E. Daniel, et al. (1992). "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 55(3): 181-184.

Ingvarsson, P. E., A. M. Gordon, et al. (1997). "Coordination of manipulative forces in Parkinson's disease." Exp Neurol 145(2 Pt 1): 489-501.

Jankovic, J. and J. D. Frost, Jr. (1981). "Quantitative assessment of parkinsonian and essential tremor: clinical application of triaxial accelerometry." Neurology 31(10): 1235-1240.

Jenner, P. and C. W. Olanow (1996). "Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease." Neurology 47(6 Suppl 3): S161-170.

Jones, C. R., D. O. Claassen, et al. (2011). "Modeling accuracy and variability of motor timing in treated and untreated Parkinson's disease and healthy controls." Front Integr Neurosci 5: 81.

Jones, C. R. and M. Jahanshahi (2009). "The substantia nigra, the basal ganglia, dopamine and temporal processing." J Neural Transm Suppl(73): 161-171.

Kalbe, E., P. Calabrese, et al. (2008). "Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument." Parkinsonism Relat Disord 14(2): 93-101.

Kandori, A., M. Yokoe, et al. (2004). "Quantitative magnetic detection of finger movements in patients with Parkinson's disease." Neurosci Res 49(2): 253-260.

Kim, J. W., Y. Kwon, et al. (2012). "Analysis of lower limb bradykinesia in Parkinson's disease patients." Geriatr Gerontol Int 12(2): 257-264.

Kim, J. W., J. H. Lee, et al. (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.

Kishore, A., A. J. Espay, et al. (2007). "Unilateral versus bilateral tasks in early asymmetric Parkinson's disease: differential effects on bradykinesia." Mov Disord 22(3): 328-333.

Koller, W. C., S. Glatt, et al. (1989). "Falls and Parkinson's disease." Clinical Neuropharmacology 12(2): 98-105.

Koller, W. C., B. Vetere-Overfield, et al. (1989). "Tremors in Early Parkinson's Disease." Clinical Neuropharmacology 12(4): 293-297.

Koller, W. C. M. D. P. (1992). "When does Parkinson's disease begin?" Neurology 42(4) supplement(4): 27-31.

Konczak, J., H. Ackermann, et al. (1997). "Control of repetitive lip and finger movements in Parkinson's disease: influence of external timing signals and simultaneous execution on motor performance." Mov Disord 12(5): 665-676.

Korchounov, A., K. R. Kessler, et al. (2005). "Determinants of autonomic dysfunction in idiopathic Parkinson's disease." Journal of Neurology 252(12): 1530-1536.

- Kraus, P. H., P. Klotz, et al. (2005). "Analysis of the course of Parkinson's disease under dopaminergic therapy: performance of "fast tapping" is not a suitable parameter." Mov Disord 20(3): 348-354.
- Limousin, P., R. G. Brown, et al. (1999). "The effects of posteroventral pallidotomy on the preparation and execution of voluntary hand and arm movements in Parkinson's disease." Brain 122 (Pt 2): 315-327.
- Louie, S., M. M. Koop, et al. (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.
- Maetzler, W., I. Liepelt, et al. (2009). "Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers." Lancet Neurology 8(12): 1158-1171.
- Maetzler, W., M. Mancini, et al. (2012). "Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease." PLoS One 7(3): e32240.
- McNaught, K. S. P., R. Belizaire, et al. (2003). "Altered proteasomal function in sporadic Parkinson's disease." Experimental Neurology 179(1): 38-46.
- Merchant, H., M. Luciana, et al. (2008). "Interval timing and Parkinson's disease: heterogeneity in temporal performance." Exp Brain Res 184(2): 233-248.
- Muir, S. R., R. D. Jones, et al. (1995). "Measurement and analysis of single and multiple finger tapping in normal and Parkinsonian subjects." Parkinsonism Relat Disord 1(2): 89-96.
- Müller, T., S. Schäfer, et al. (2000). "Correlation between tapping and inserting of pegs in Parkinson's disease." Can J Neurol Sci 27(4): 311-315.
- Nagasaki, H., H. Itoh, et al. (1988). "Characteristic difficulty in rhythmic movement with aging and its relation to Parkinson's disease." Exp Aging Res 14(4): 171-176.
- Nakamura, R., H. Nagasaki, et al. (1978). "Disturbances of rhythm formation in patients with Parkinson's disease: part I. Characteristics of tapping response to the periodic signals." Percept Mot Skills 46(1): 63-75.
- Negre-Pages, L., W. Rezagui, et al. (2008). "Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey." Movement Disorders 23(10): 1361-1369.
- Nutt, J. G., E. S. Lea, et al. (2000). "Determinants of tapping speed in normal control subjects and subjects with Parkinson's disease: differing effects of brief and continued practice." Mov Disord 15(5): 843-849.

O'Boyle, D. J., J. S. Freeman, et al. (1996). "The accuracy and precision of timing of self-paced, repetitive movements in subjects with Parkinson's disease." Brain 119 (Pt 1): 51-70.

O'Sullivan, J. D., C. M. Said, et al. (1998). "Gait analysis in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: influence of levodopa and comparison with other measures of motor function." Mov Disord 13(6): 900-906.

Obeso, J. A., C. Marin, et al. (2008). "The Basal Ganglia in Parkinson's Disease: Current Concepts and Unexplained Observations." Annals of Neurology 64(6, Suppl. S): S30-S46.

Okuno, R., M. Yokoe, et al. (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.

Olanow, C. W. and K. Kieburtz (2010). "Defining disease-modifying therapies for PD--a road map for moving forward." Movement Disorders 25(12): 1774-1779.

Olanow, C. W., O. Rascol, et al. (2009). "A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease." N Engl J Med 361(13): 1268-1278.

Pal, P. K., C. S. Lee, et al. (2001). "Alternating two finger tapping with contralateral activation is an objective measure of clinical severity in Parkinson's disease and correlates with PET." Parkinsonism Relat Disord 7(4): 305-309.

Papapetropoulos, S., H. L. Katzen, et al. (2010). "Objective quantification of neuromotor symptoms in Parkinson's disease: implementation of a portable, computerized measurement tool." Parkinsons Dis 2010: 760196.

Park, A. and M. Stacy (2009). "Non-motor symptoms in Parkinson's disease." Journal of Neurology 256 Suppl 3: 293-298.

Parkinson, J. (2002). "An essay on the shaking palsy. 1817." Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences 14(2): 223-236; discussion 222.

Pascual-Leone, A., J. Grafman, et al. (1993). "Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration." Ann Neurol 34(4): 594-602.

Patrick, S. K., A. A. Denington, et al. (2001). "Quantification of the UPDRS Rigidity Scale." IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 9(1): 31-41.

Pinter, M. M., R. J. Hirsch, et al. (1992). "Quantification of motor deficit in Parkinson's disease with a motor performance test series." J Neural Transm Park Dis Dement Sect 4(2): 131-141.

Platz, T., R. G. Brown, et al. (1998). "Training improves the speed of aimed movements in Parkinson's disease." Brain 121 (Pt 3): 505-514.

Poewe, W. (2008). "Non-motor symptoms in Parkinson's disease." European Journal of Neurology 15 Suppl 1: 14-20.

Potter-Nerger, M., R. Wenzelburger, et al. (2009). "Impact of subthalamic stimulation and medication on proximal and distal bradykinesia in Parkinson's disease." Eur Neurol 62(2): 114-119.

Pradhan, S. D., B. R. Brewer, et al. (2010). "Assessment of fine motor control in individuals with Parkinson's disease using force tracking with a secondary cognitive task." J Neurol Phys Ther 34(1): 32-40.

Reichmann, H. (2010). "Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease." Neurodegenerative Diseases 7(5): 284-290.

Reitan, R. M. (1958). "Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage." Percept Mot Skills 8: 271-276.

Ringendahl, H. (1998). "[Standardization of a motor performance series for measuring fine motor disorders in Parkinson disease]." Nervenarzt 69(6): 507-515.

Ringendahl, H. (2002). "Factor structure, normative data and retest-reliability of a test of fine motor functions in patients with idiopathic Parkinson's disease." J Clin Exp Neuropsychol 24(4): 491-502.

Rodriguez-Oroz, M. C., M. Jahanshahi, et al. (2009). "Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms." Lancet Neurology 8(12): 1128-1139.

Salawu, F. K., A. Danburam, et al. (2010). "Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management." Nigerian Journal of Medicine: Journal of the National Association of Resident Doctors of Nigeria 19(2): 126-131.

Sapir, S., L. Ramig, et al. (2008). "Speech and swallowing disorders in Parkinson disease." Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery 16(3): 205-210.

Sauermann, S., H. Standhardt, et al. (2005). "Kinematic evaluation in Parkinson's disease using a hand-held position transducer and computerized signal analysis." Acta Neurochir (Wien) 147(9): 939-945; discussion 945.

Schapira, A. H. (2004). "Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease." Neurology 63(8 Suppl 3): S24-27.

Schapira, A. H., V. M. Mann, et al. (1992). "Mitochondrial function in Parkinson's disease. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group." Annals of Neurology 32 Suppl: S116-124.

Schenck, C. H., S. R. Bundlie, et al. (1996). "Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic

rapid eye movement sleep behaviour disorder.[Erratum appears in *Neurology* 1996 Jun;46(6):1787]." *Neurology* 46(2): 388-393.

Schrag, A., P. Barone, et al. (2007). "Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations." *Mov Disord* 22(8): 1077-1092.

Schüpbach, W. M. M., J. C. Corvol, et al. (2010). "Segmental progression of early untreated Parkinson's disease: a novel approach to clinical rating." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 81(1): 20-25.

Shima, K., T. Tsuji, et al. (2008). "Measurement and evaluation of finger tapping movements using magnetic sensors." *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2008: 5628-5631.

Shima, K., T. Tsuji, et al. (2009). "Measurement and Evaluation of Finger Tapping Movements Using Log-linearized Gaussian Mixture Networks." *Sensors (Basel)* 9(3): 2187-2201.

Sian, J., D. T. Dexter, et al. (1994). "Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia." *Annals of Neurology* 36(3): 348-355.

Skodda, S., H. Rinsche, et al. (2009). "Progression of dysprosody in Parkinson's disease over time--a longitudinal study." *Mov Disord* 24(5): 716-722.

Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease (2003). "The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations." *Mov Disord* 18(7): 738-750.

Soliveri, P., R. G. Brown, et al. (1997). "Learning manual pursuit tracking skills in patients with Parkinson's disease." *Brain* 120 (Pt 8): 1325-1337.

Soliveri, P., R. G. Brown, et al. (1992). "Effect of practice on performance of a skilled motor task in patients with Parkinson's disease." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 55(6): 454-460.

Stamey, W., A. Davidson, et al. (2008). "Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease." *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 14(4): 253-254.

Taylor, K. S. M., J. A. Cook, et al. (2007). "Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 78(8): 905-906.

Taylor Tavares, A. L., G. S. Jefferis, et al. (2005). "Quantitative measurements of alternating finger tapping in Parkinson's disease correlate with UPDRS motor disability and reveal the improvement in fine motor control from medication and deep brain stimulation." *Mov Disord* 20(10): 1286-1298.

Tedeschi, G., E. Sasso, et al. (1990). "Tremor in Parkinson disease: acute response to oral levodopa." Italian Journal of Neurological Sciences 11(3): 259-263.

Teravainen, H. and D. B. Calne (1980). "Action tremor in Parkinson's disease." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 43(3): 257-263.

The Parkinson Study Group (1993). "Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group." N Engl J Med 328(3): 176-183.

Truong, D. D. and E. C. Wolters (2009). "Recognition and management of Parkinson's disease during the premotor (prodromal) phase." Expert Review of Neurotherapeutics 9(6): 847-857.

Uc, E. Y., M. Rizzo, et al. (2005). "Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia." Neurology 65(12): 1907-1913.

Uitti, R. J., Y. Baba, et al. (2005). "Parkinson disease: handedness predicts asymmetry." Neurology 64(11): 1925-1930.

Wakabayashi, K., K. Tanji, et al. (2007). "The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates." Neuropathology 27(5): 494-506.

Wenzelburger, R., B. R. Zhang, et al. (2002). "Force overflow and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease." Brain 125(Pt 4): 871-879.

Whitton, P. S. (2007). "Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease." British Journal of Pharmacology 150(8): 963-976.

Wolfsegger, T., I. Rotaru, et al. (2012). "[A biomechanical analysis of cyclical hand motor function: a pilot study in different Parkinsonian syndromes]." Nervenarzt 83(6): 766-771.

Wood, B. H., J. A. Bilclough, et al. (2002). "Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 72(6): 721-725.

Wulf, G., M. Landers, et al. (2009). "External focus instructions reduce postural instability in individuals with Parkinson disease." Physical Therapy 89(2): 162-168.

Yahalom, G., E. S. Simon, et al. (2004). "Hand rhythmic tapping and timing in Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord 10(3): 143-148.

Yokoe, M., R. Okuno, et al. (2009). "Opening velocity, a novel parameter, for finger tapping test in patients with Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord 15(6): 440-444.

Yust-Katz, S., D. Tesler, et al. (2008). "Handedness as a predictor of side of onset of Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord 14(8): 633-635.

9. Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit haben zahlreiche Menschen beigetragen, die hier leider nicht alle namentlich erwähnt werden können.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater PD Dr. med. Walter Maetzler, der stets für meine Anliegen ein offenes Ohr hatte und durch seine engagierte, freundliche und unkomplizierte Art mir jeder Zeit schnell mit Rat und Tat zur Seite stand. Zudem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppen PD Dr. Maetzler und Prof. Dr. Berg bedanken, die mich während der Durchführung der MODEP-Studie begleitet und unterstützt haben. Insbesondere möchte ich dabei Tanja Heger für die angenehme und tolle Zusammenarbeit danken.

Aber auch meiner Familie, meinem Freund und meinen Freunden gilt besonderer Dank für die wunderbare Unterstützung nicht nur während meines Studiums und beim Anfertigen dieser Arbeit, sondern auch in allen anderen Lebensbereichen.