

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative  
Erkrankungen

**Einfluss der Händigkeit und Lateralität von motorischen  
Symptomen auf klinische Parameter des idiopathischen  
Parkinsonsyndroms**

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

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

**vorgelegt von**

**Kanyiki, Irénée Ngolela**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler  
1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Maetzler  
2. Berichterstatter: Professor Dr. L. Schöls

Tag der Disputation: 22.12.2021

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1 Das Idiopathische Parkinson-Syndrom	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie	2
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese	2
1.1.4 Motorische Symptome	3
1.1.4.1 Bradykinese und Akinese	4
1.1.4.2 Rigor	4
1.1.4.3 Tremor	5
1.1.4.4 Posturale Instabilität	5
1.1.5 Nicht motorische Symptome	6
1.1.5.1 Kognitive und neuropsychiatrische Symptome	6
1.1.5.2 Schlafstörungen	7
1.1.5.3 Störungen des autonomen Nervensystems	7
1.1.5.4 Sensorische Symptome	8
1.1.6 Bedeutung der Motor-Symptom-Lateralität	8
1.2 Zielsetzung und Hypothesen der Arbeit	13
1.2.1 Hypothese 1:	13
1.2.2 Hypothese 2:	13
2. Studienkollektiv und Methoden	14
2.1 Die MODEP Studie	14
2.1.1 Ziel der Studie	14
2.1.2 Studienpopulation	14
2.1.2.1 Einschlusskriterien	15
2.1.2.2 Ausschlusskriterien	15
2.1.2.3 Rekrutierung	16
2.1.3 Studienbedingte Untersuchungen	16
2.1.3.1 Anamnese	17
2.1.3.2 Neurologische Untersuchung und Untersuchung IPS-assoziiertes Symptome	17
2.1.3.3 Timed motor Test	18
2.1.3.4 Untersuchungen mit dem Pegboard	18

2.1.3.5 Untersuchung des Gangbildes und Gleichgewichts	18
2.1.3.6 Untersuchung der Phonation	19
2.1.3.7 Untersuchung des autonomen Nervensystems	19
2.1.3.8 Neuropsychologische Screening-Untersuchungen	19
2.1.3.9 Untersuchung der visuospatialen Fähigkeiten und Farbunterscheidung	20
2.2 Für diese Arbeit relevante Untersuchungsmethoden	20
2.2.1 Neurologische Untersuchung	20
2.2.1.1 Untersuchung der Sprachproduktion und des Gesichtsausdrucks	20
2.2.1.2 Evaluation des Rigors	20
2.2.1.3 Motorische Untersuchungen der oberen und unteren Extremität	21
2.2.1.4 Untersuchung der Körperhaltung und posturalen Instabilität	21
2.2.1.5 Untersuchung des Gangbildes	22
2.2.1.6 Untersuchung des Tremors	22
2.2.2 Pegboard	23
2.2.3 Statistische Datenauswertung und Datenanalyse	24
3. Ergebnisse	25
3.1 Beschreibung der Kohorte	25
3.2 Untersuchung von Hypothese 1 anhand des MDS-UPDRS III	27
3.3 Untersuchung von Hypothese 2 anhand des MDS-UPDRS III	30
3.4 Untersuchung von Hypothese 1 und 2 anhand der Pegboard Leistung	33
4. Diskussion	40
5. Limitationen	47
6. Zusammenfassung	48
7. Tabellenverzeichnis	51
8. Abbildungsverzeichnis	52
9. Literaturverzeichnis	53
10. Erklärung zum Eigenanteil	66
11. Danksagung	67



## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
bzgl.	bezüglich
BDI	Beck-Depression-Inventar
ca.	Circa
Chi x <sup>2</sup> Test	Chi-Quadrat-Test
cm	Zentimeter
DAT	Dopamintransporters
DJ1	Protein-Deglycase-DJ-1
d.h.	das heißt
DSM-IV	Diagnostik and Statistical Manual of Mental Disorder
EEG	Elektroenzephalographie
ggf.	gegebenenfalls
H&Y	Hoehn & Yahr
Hz	Hertz
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
KO	Kontrollen
LRRK2	Leucine-rich repeat Kinase 2
m	Meter
MDS	Movement Disorder Society
MMSE	Mini-Mental State Examination
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
MODEP	Modeling Epidemiological Data to study Parkinson
N.s.	Nicht signifikant

o.g.	oben genannt
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PBMC	Peripheral Blood Monocuclear Cells
PD	Parkinson's Disease
PET	Positrons-Emissions-Tomographie
PINK1	PTEN-induzierte Kinase 1
REM	Rapid Eye Movement
RNA	Ribonukleinsäure
s	Sekunde
S*	Signifikanz
SD	Standardabweichung
SNCA	<i><math>\alpha</math>-Synuklein</i>
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TMT	Trail Making Test
UCHL1	Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1
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
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
VPS35	Vacuolar protein sorting-associated protein 35
z.B.	zum Beispiel

# **1. Einleitung**

## **1.1 Das Idiopathische Parkinson-Syndrom**

### **1.1.1 Definition**

Das Krankheitsbild des Idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) wurde zum ersten Mal 1817 von J. Parkinson in „An Essay on the Shaking Palsy“ beschrieben (Parkinson 2002). J. Parkinson, ein erfolgreicher Arzt aus Hoxton (London), beschrieb hier sechs Patienten, von denen er einen bis zu seinem Tod ärztlich betreute. Seine Beobachtungen sind so präzise, dass sie bis heute Gültigkeit und Relevanz haben.

Als Leitsymptome der Erkrankung gelten Rigor, Tremor und Bradykinese, nach älterer Definition (Gelb et al. 1999) sowie, posturale Instabilität (Postuma et al. 2015). Neben diesen motorischen Symptomen können vegetative Symptome, Depression und ein Verlust von kognitiven Fähigkeiten bis hin zu Demenz auftreten. Für gewöhnlich treten die motorischen Symptome der Erkrankung zu Beginn auf einer Körperhälfte auf. Im Verlauf der Krankheit greifen diese Symptome fast immer auf die Gegenseite über. Obwohl die Symptome sich im Verlauf verschlechtern, bleibt die Seitendifferenz meist bestehen (Haaxma et al. 2010). Diese Seitendifferenz wird als Lateralität bezeichnet und tritt beim IPS wesentlich häufiger auf als bei atypischen Parkinsonformen (Gelb et al. 1999, Hoehn and Yahr et al. 1967).

Die Ausprägung des IPS kann beispielsweise mit Hilfe der Hoehn & Yahr Skala (Stadium I-IV) und der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) erfasst werden.

Bei Ersterem handelt es sich um eine von Parkinson-Experten benannte Skala, welche die Lateralität, die Gleichgewichtsfähigkeit und die Fähigkeit ein unabhängiges Leben zu führen, beurteilt. Nicht motorische Symptome wie z.B. vegetative Symptome und Demenz werden nicht berücksichtigt (Hoehn and Yahr et al. 1967). Der UPDRS ist ein standardisierter semiquantitativer klinischer Test, der neben motorischen Symptomen auch nicht motorische Aspekte und die



Komplikationen der Erkrankung berücksichtigt. Der UPDRS wurde 2008 von der Movement Disorder Society (MDS) überarbeitet (Goetz et al. 2008).

### **1.1.2 Epidemiologie**

Das IPS ist nach dem Morbus Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Lebensalter. Es tritt in Industriestaaten bei 0.3% der Gesamtbevölkerung auf und bei 1% der Menschen über 60 Jahren weltweit (Post et al. 2007, de Lau et al. 2005, Lee et al. 2016).

### **1.1.3 Ätiologie und Pathogenese**

Der genaue Entstehungsmechanismus ist noch unklar. Allgemein bekannt ist bisher, dass es sich um eine multisystemische, neurodegenerative Erkrankung handelt, bei der z.B. Lewy Körperchen im Bulbus olfactorius und schließlich im Locus coeruleus und der Substantia nigra pars compacta auftreten. Der Untergang der Nervenzellen in den dopaminergen Zellen der Substantia nigra pars compacta geht einher mit dem Auftreten motorischer Symptome, welche sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose manifestieren. Man nimmt an, dass der Dopamingehalt im Striatum bei Diagnosestellung bereits um 60-70% abgenommen hat (Riederer et al. 2012).

In den letzten Jahren wurden verschiedene Gene in Parkinsonfamilien identifiziert. Unter anderem wurden Mutationen in den Genen  *$\alpha$ -Synuklein (SNCA)*, *Parkin*, *DJ1*, *PTEN - Induced Kinase 1 (PINK1)* oder *Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2)* mit dem Auftreten eines Parkinsonsyndroms in Verbindung gebracht (Schapira et al. 2006, Cherian et al. 2020). Hierbei zeigte sich, dass *SNCA*, *LRRK2* und *VPS35* für autosomal dominante Formen verantwortlich sind. Mutationen im *PINK1*-, *DJ1*-, *Parkin*, *ATP13A2*-, *FBX07*- und *PLA2GB*-Gen wurden als autosomal rezessive Mutationen identifiziert und sind ebenfalls für das Auftreten eines hereditären Parkinsonsyndroms verantwortlich (Hernandez et al. 2016, Cherian et al. 2020). Die bisher identifizierten monogenetisch autosomalen Mutationen sind für 30% aller familiären und 3-5% aller sporadischen Krankheitsfälle des IPS verantwortlich (Kumar et al. 2011).

Diese genetischen Mutationen werden mit Störungen und Schäden zellulärer Stoffwechselwege, unter anderem durch die Begünstigung der Bildung von Sauerstoffradikalen, in Zusammenhang gebracht (Bonifati et al. 2003, Valente et al. 2004). So führen Mutationen in den oben genannten Genen unter anderem zu Bildungs- und Funktionsstörungen der Mitochondrien und behindern zudem die Autophagozytose defekter und alter Mitochondrien (Mitophagie) (Waage et al. 2017, Park et al. 2018, Chen et al. 2019). Hinzu kommt, dass durch Mutationen in den zuvor erwähnten Genen unter anderem auch der Abbau alter und defekter Proteine durch Proteasomen verhindert wird (Park et al. 2018). Diese Störungen und Schäden führen schlussendlich zum Zelluntergang (Zuo et al. 2013, Kumar et al. 2012).

Neben genetischen Ursachen spielen auch exogene Faktoren für die Entstehung des IPS eine Rolle. So kann z.B. Mangan, welches als essenzielles Spurenelement im Körper als Cofaktor für zahlreiche Enzyme eine wichtige Rolle spielt, bei Überdosierung neurotoxisch wirken und ein Parkinsonsyndrom induzieren (Schapira et al. 2006).

Weitere exogene Faktoren sind die Herbizide und Pestizide. So können Chlorkohlenwasserstoffe, insbesondere der Wirkstoff Dieldrin als Bestandteil von Unkrautbekämpfungs- und Insektenvertilgungsmitteln, als Risikofaktor genannt werden (Fleming et al. 1994, Kanthasamy et al. 2005). Weitere Bestandteile von Unkraut- und Insektenbekämpfungsmitteln, die ebenfalls ein IPS induzieren können, sind unter anderem Paraquat aus der chemischen Gruppe der Bipyridine sowie Rotenon aus der Gruppe der Furocumarine (Nisticò et al. 2011).

#### **1.1.4 Motorische Symptome**

Das IPS zeichnet sich durch die drei Kardinalsymptome Rigor, Tremor, Bradykinese, sowie durch posturale Instabilität aus (Gelb et al. 1999, Postuma et al. 2015).

### **1.1.4.1 Bradykinese und Akinese**

Bei Bradykinese handelt es sich um eine Verlangsamung der Initiierung der Willkürbewegungen mit progressiver Abnahme von Geschwindigkeit und Amplitude bei repetitiven Aktionen. Es ist das einzige Symptom, das zwingend für die Diagnosestellung vorhanden sein muss und ein Kennzeichen für eine Störung der Basalganglien ist. Es zeigen sich dabei Probleme beim Initiieren und Ausführen von repetitiven Willkürbewegungen. Bei den klinischen Untersuchungen sind die Bewegungen z.B. bei repetitiven und alternierenden Bewegungen wie u.a. der Pronation und Supination des Unterarms und dem raschen Zusammenführen von Zeigefinger und Daumen verlangsamt und bzgl. der Amplitude vermindert.

Obwohl die Pathophysiologie noch nicht im Detail geklärt worden ist, scheint dieses Symptom am besten mit dem Dopaminmangel zu korrelieren (Vingerhoets et al. 1997).

Im Alltag sind die Betroffenen in ihren Aufgaben verlangsamt und haben Schwierigkeiten bei der Feinmotorik (z.B. Hemdknöpfe zuknöpfen, Besteck benutzen).

Man beobachtet ein kleinschrittiges Gangbild sowie Starthemmungen und die Unfähigkeit abrupt zu halten (Festination). Auch benötigt der Patient beim Wendemanöver mehrere Zwischenschritte. Weitere Symptome sind Hypomimie, Hypersalivation durch Minderung der Frequenz des Schluckens, Hypophonie und Dysarthrie sowie ein mangelndes Mitpendeln des Armes (Jankovic et al. 2008). Diese Aspekte werden unter dem Begriff Akinese zusammengefasst.

### **1.1.4.2 Rigor**

Unter Rigor versteht man eine Tonuserhöhung des Muskels, der in der Regel mit einem „Zahnradphänomen“ einhergeht. Es bezeichnet das ruckartige Nachgeben der passiv bewegten Gliedmaße und ist ein Hinweis auf Störungen des Basalganglien-assoziierten-motorischen Systems. Im Gegensatz zur Spastik ist er über die gesamte Bewegungsstrecke vorhanden und lässt nicht nach. Durch

Bewegungen der Extremität der Gegenseite verstärkt sich der Rigor auf der zu untersuchenden Seite (Froment-Manöver) (Powell et al. 2011).

Die Patienten klagen aufgrund der verringerten Beweglichkeit oft über Schmerzen, vorrangig Schulter- und Rückenschmerzen. Der Schmerz wird hierbei oft als ziehender Schmerz beschrieben. Die charakteristische Mikrographie von Betroffenen sowie das fehlende Mitschwingen des Arms ist durch Rigor mitbedingt.

#### **1.1.4.3 Tremor**

Ein weiteres Symptom des IPS ist der Ruhetremor, der meistens einseitig beginnt und meist eine Frequenz von 4-6 Hz aufweist. Im Verlauf der Krankheit kann die Amplitude zunehmen. Ebenfalls verstärkt sich die Amplitude des Tremors bei psychischer Belastung oder bei kognitiver Belastung, z.B. im Sinne von Rechenarbeiten. Er verschwindet bei Bewegungen. Neben dem Ruhetremor zeigt sich bei den Betroffenen oft auch ein Haltetremor. Meist, aber nicht immer, treten Tremor, Rigor und Bradykinese auf einer Seite zusammen auf (Gerlach et al. 2007).

#### **1.1.4.4 Posturale Instabilität**

Die posturale Instabilität tritt bei IPS-Patienten in der Regel erst im späteren Verlauf auf. Dies spiegelt sich auch in der Hoehn & Yahr-Skala wieder, wo das Symptom erst ab Stadium 3 auftritt (Reichmann et al. 2010). Hierbei kommt es zu einer Störung der Stellreflexe, sodass rasche Ausgleichsbewegungen nicht mehr in „alter Qualität“ durchführbar sind. Es kommt zu einem erhöhten Sturzrisiko durch mangelnde Stabilität bei aufrechter Körperhaltung und bei Mobilität. Um die Stabilität des Patienten zu untersuchen, wird der Patient ruckartig nach hinten gezogen (Pull-Test) (MDS-UPDRS III) (Goetz et al. 2008, Pérez-Sánchez et al. 2019). Braucht der Patient mehr als zwei Schritte um sich zu stabilisieren oder reagiert er nicht, ist dies ein Indikator für eine abnorme posturale Antwort. Dieses Krankheitszeichen ist aufgrund seines schlechten Ansprechens auf dopaminerge Medikation prognostisch ungünstig (Bloem et al.

2004, Wood et al. 2002).

### **1.1.5 Nicht motorische Symptome**

Neben den motorischen Symptomen kann hier eine Vielzahl nicht-motorischer Symptome genannt werden, die Jahre vor der Manifestation der motorischen Kardinalsymptome auftreten können und den Patienten auch im Verlauf des klinisch manifesten IPS begleiten können. Nicht motorische Symptome treten bei über 90% der IPS-Patienten auf (Shulman et al. 2001). Sie können ein Hinweis auf beginnende Neurodegeneration sein, die allerdings noch nicht so stark ausgeprägt ist, um eine motorische Symptomatik auszulösen (Berg et al. 2008, Postuma et al. 2010). Nach Braak et al. sind neben den dopaminergen Neuronen im Gehirn auch die glutamatergen, cholinergen, serotonergen und adrenergen Neurone im autonomen Nervensystem betroffen (Braak et al. 2003). Die daraus resultierenden Symptome, insbesondere die hier erwähnten nicht-motorischen, führen oft zu einer stärkeren Beeinträchtigung der Lebensqualität als dies motorische Symptome tun. Sie sind ebenfalls mit einer verkürzten Lebenserwartung verbunden (Chaudhuri et al. 2006, Chaudhuri et al. 2009). Nennenswert sind hier unter anderem kognitive und neuropsychiatrische Symptome, Schlafstörungen, autonome, gastrointestinale und sensorische Symptome.

#### **1.1.5.1 Kognitive und neuropsychiatrische Symptome**

Hauptsymptome, die hier vor allem auftreten, sind Depressionen, Angststörungen und kognitive Beeinträchtigungen. Etwa 40% der IPS-Patienten entwickeln nach den Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (DMS-IV) eine Depression (Burn et al. 2002). Die Depression tritt bei IPS häufiger als bei anderen chronischen Erkrankungen auf. Charakterisiert wird sie durch Schuldgefühle, Selbstvorwürfe und Traurigkeit. Doder et al. zeigten, dass bei depressiven IPS-Patienten die Konzentration der 5-Hydroxyindolacetonsäure, ein Serotoninmetabolit, im Gegensatz zu gesunden Probanden erniedrigt ist (Doder et al. 2005).

Angststörungen treten bei IPS-Patienten ebenfalls gehäuft auf und können richtungsweisend für das Ausbrechen der Erkrankung sein (Weisskopf et al. 2003). Manifestationen können z.B. Panikattacken, Phobien oder generalisierte Angststörungen sein. Auch kann die Angststörung mit medikamenteninduzierten motorischen Fluktuationen in Verbindung stehen.

Kognitive Beeinträchtigungen werden im Verlauf der Erkrankung bei fast allen IPS-Patienten beobachtet. Demenz tritt bei ungefähr 40% der IPS-Patienten auf, etwa sechs Mal häufiger als in der Normalbevölkerung (Emre et al. 2009). Bei 80% der IPS-Patienten kommt es bereits nach 8 Jahren zu kognitiven Einschränkungen (Aarsland et al. 2003).

### **1.1.5.2 Schlafstörungen**

Nahezu alle IPS-Patienten leiden unter Schlafstörungen, die oft bereits zu Beginn der manifesten IPS-Erkrankung bestehen. Klinisch kann man die Schlafstörungen in Ein- und Durchschlafstörungen sowie Tagesmüdigkeit und -schläfrigkeit einteilen (Garcia-Borreguero et al. 2003). Die Ursachen hierfür sind komplex, noch nicht vollständig geklärt und multifaktoriell. Eine hervorzuhebende Schlafstörung ist die *Rapid Eye Movement* Schlaf-Verhaltensstörung (REM-Schlaf-Verhaltensstörung).

REM-Schlaf-Verhaltensstörungen betreffen etwa ein Drittel der IPS-Patienten (Dhawan et al. 2006). Diese Schlafstörung ist durch das Fehlen der muskuloskelettalen Atonie während des REM-Schlafes gekennzeichnet. Dadurch durchleben die Patienten physisch ihre Träume. Es kann während der Traumphasen zu lauten Ausrufen, zu Sprechen und abnormalen Bewegungen kommen.

### **1.1.5.3 Störungen des autonomen Nervensystems**

Obwohl Störungen des autonomen Nervensystems eher typisch für die Multisystematrophie sind, treten sie auch beim IPS auf. Im Allgemeinen beinhalten die Symptome Störungen des kardiovaskulären Systems, gastrointestinale Störungen, urologische Störungen, Störungen bzgl. der

Thermoregulation und Störungen bzgl. der Sexualität (Adler et al. 2005). Die Ursachen hierfür sind komplex und beinhalten unter anderem die Störungen der Funktion der autonomen Kerne des Nervensystems, z.B. der vagalen Kerne, des Nucleus ambiguus und anderer Zentren in der Medulla oblongata. Hinzu kommt der Untergang der cholinergen, monoaminergen und serotonergen Kerne. Dies hat zur Folge, dass die modulatorische Wirkung innerhalb des autonomen Netzwerkes nicht mehr gewährleistet werden kann (Benarroch et al. 1999).

#### **1.1.5.4 Sensorische Symptome**

Das sensorische Hauptsymptom des IPS ist die olfaktorische Dysfunktion. Eine olfaktorische Dysfunktion geht der Krankheit meistens voraus und tritt bei über 90% der IPS-Patienten auf. Sie ist auch ein präklinischer Marker des IPS (Ponsen et al. 2004, Fullard et al. 2017).

#### **1.1.6 Bedeutung der Motor-Symptom-Lateralität**

Es gibt Hinweise dafür, dass die Lateralität beim IPS mit einem asymmetrischen, degenerativen Prozess in den Gehirnhälften einhergeht. Im Fokus steht hier, wie zuvor erwähnt, der Untergang der dopaminergen Zellen im nigrostriatalen System, welches eine wichtige Funktionseinheit für das Ausführen von Bewegungen der jeweiligen kontralateralen Körperhälfte darstellt. Im Verlauf greifen die Symptome zwar auf die Gegenseite über, jedoch bleiben sie während des Krankheitsverlaufs häufig auf der initial betroffenen Körperhälfte ausgeprägter bestehen (Lee et al. 1995).

Auch wird angenommen, dass die Händigkeit (die Hand, die bei unimanuellen Tätigkeiten spontan bevorzugt wird und Aufgaben mit größerem Geschick und Schnelligkeit ausführt als die nicht dominante Hand (Cavill et al., 2003)) einen Einfluss auf die Ausprägung und das Fortschreiten des IPS haben könnte. Es besteht daher eine wissenschaftliche Debatte darüber, ob die Händigkeit und die Lateralität als Faktoren zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs hinzugezogen werden können.

So geht z.B. das primäre Auftreten der Symptome auf der rechten Körperhälfte

mit einem besseren Erhalt der kognitiven Funktionen einher, als es beim primären Auftreten der Symptome auf der linken Körperseite der Fall ist (Tomer et al. 1993, Baumann et al. 2014). Es scheint so, dass auch verschiedene nicht motorische Symptome dieser Lateralität unterworfen sind (McNamara et al. 2010).

Wie können diese Zusammenhänge erklärt werden? Dafür werden unter anderem folgende Hypothesen aufgestellt:

Eine Hypothese ist, dass Patienten mit rechtsseitiger Motor-Symptom-Lateralität weniger ausgeprägte Krankheitszeichen haben, weil die linke Gehirnhälfte über ein größeres Kompensationsvermögen verfügen soll (Ham et al. 2015). Die Autoren untersuchten 157 rechtshändige IPS-Patienten unter der Fragestellung, ob IPS-Patienten mit rechtsdominanten Symptomen messbar mildere motorische Symptome als IPS-Patienten mit linksdominanten Symptomen haben. Nach Abschluss der Vorbereitungen, die unter anderem Untersuchungen durch *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) des Dopamintransporters (DAT) beinhalteten, wurden 118 IPS-Patienten mit ausgeprägter Motor-Symptom-Lateralität für die Studie ausgewählt. Hiervon hatten 57 IPS-Patienten eine rechtsbetonte Symptom-Lateralität und 61 IPS-Patienten eine linksbetonte Symptom-Lateralität.

Auf Grundlage des motorischen Teils des MDS-UPDRS (Goetz et al. 2008) wurden die IPS-Patienten bzgl. der Symptomschwere untersucht. Es zeigte sich, dass IPS-Patienten mit rechtsbetonter Motor-Symptom-Lateralität eine niedrigere Punktzahl (mildere Symptome) beim motorischen Teil des MDS-UPDRS als Patienten mit linksbetonter Motor-Symptom-Lateralität erzielten. Dies könnte für die Hypothese sprechen, dass die dominante linke Hemisphäre ein ausgeprägteres und effizienteres neuronales Netzwerk als die rechte Hemisphäre besitzt, mit dem es neurodegenerative Veränderungen besser „bewältigen“ kann. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der im MDS-UPDRS erzielten Punktzahl und der DAT-Aktivität in der SPECT-Untersuchung zeigte sich jedoch nicht.



Es scheint zudem möglich, dass das Gehirn eine asymmetrische Aufteilung der dopaminergen Zellen aufweist. Demnach hat die linke Gehirnhälfte einen höheren Anteil dopaminergere Zellen als die rechte Gehirnhälfte (Toga et al. 2003). Da die linke Gehirnhemisphäre in den meisten Fällen die dominante Hemisphäre bzgl. Sprache und Händigkeit ist, wird daher vermutet, dass die Bewegungsabläufe in dieser Gehirnhälfte effizienter ausgebildet und miteinander vernetzt sind. So ist zum Beispiel das Areal, in dem die Motorik der Hand abgebildet wird, auf dem primären motorischen Kortex der dominanten Gehirnhälfte größer als auf der nicht dominanten Seite.

So wäre es erklärbar, dass Symptome auf der dominanten Seite weniger ausgeprägt sind und die linke dominante Gehirnhemisphäre daher degenerative Erkrankungen besser kompensiert als die rechte, nicht dominante Gehirnhälfte. Neben Ham und Kollegen hat auch z.B. Haaxma Ergebnisse vorgestellt, die diese Hypothese unterstützen (Haaxma et al. 2010).

Die Gegenhypothese hierzu ist, dass die Erkrankung auf der rechten Körperhälfte verstärkt auftritt und schneller voranschreitet als bei IPS-Patienten mit einer linksdominierenden Symptomausprägung (Baumann et al. 2014). Diese Vermutung baut auf einer von Baumann et al. durchgeführten prospektiven Studie von 206 IPS-Patienten auf. In ihrer Studie wird ein Studienkollektiv vorgestellt, welches prospektiv in den Jahren 2000 bis 2009 untersucht wurde.

Dieses Studienkollektiv wurde in vier Subgruppen gemäß ihrer Lateralität und ihren führenden Symptomen eingeteilt (71 IPS-Patienten mit linksbetontem akinetisch-rigidem Typ, 59 IPS-Patienten mit rechtsbetonten akinetisch-rigidem Symptomen, 41 IPS-Patienten mit linksbetontem Tremor und 35 IPS-Patienten mit rechtsbetontem Tremor). Die motorischen Symptome wurden anhand des motorischen Teils des MDS-UPDRS untersucht. Nicht motorische Symptome wurden anhand eines standardisierten Fragebogens, dem *Mini Mental State Examination* (Folstein et al. 1975), sowie dem *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual* (ICSD) (American Academy of Sleep Medicine, 2005) erfasst.

Es zeigte sich, dass sich IPS-Patienten mit akinetisch-rigider Symptomatik am stärksten motorisch verschlechterten im Vergleich zu IPS-Patienten mit tremordominanter Symptomatik. Pro Jahr konnte hier jeweils eine Verschlechterung um einen Punkt im motorischen Teil des MDS-UPDRS verzeichnet werden. Ebenfalls zeigten IPS-Patienten mit rechtsbetonten Symptomen ein rascheres Fortschreiten der Krankheit als IPS-Patienten mit linksseitigen Symptomen. Im Schnitt waren hier die motorischen Symptome beim motorischen Teil des MDS-UPDRS pro Jahr um einen halben Punkt schlechter. Motorische Fluktuationen traten beim akinetisch-rigiden Typ fast doppelt so häufig auf wie bei IPS-Patienten mit tremordominantem Subtyp. Zudem konnte ein rascheres Fortschreiten der IPS-Erkrankung bei Patienten mit rechtsbetonten Symptomen beobachtet werden. Tatsächlich gibt es Hinweise dafür, dass die Krankheitsdauer länger bzw. die Überlebenswahrscheinlichkeit bei IPS-Patienten mit einer linksbetonten (Körper-) Symptomatik höher ist (Munholz et al. 2013). Weitere Faktoren für eine langsame Progression der Erkrankung waren Linkshändigkeit sowie ein früherer Krankheitsbeginn (Munhoz et al. 2013). Bisher wurden jedoch die kausalen Hintergründe dieser Aspekte nicht ausreichend erforscht.

Hinweise auf eine Unausgewogenheit zwischen den Gehirnhälften in Bezug auf den Aufbau subkortikaler Strukturen und deren Funktion haben zuvor schon einige Studien aufgezeigt (Abe et al. 2000, Choe et al. 1998). Hierbei fanden Forscher heraus, dass die Substantia nigra und das Putamen der linken Gehirnhälfte weniger Dopamin aufnahmen und bei IPS im Verlauf der Erkrankung stärker degenerierten als die Strukturen der rechten Gehirnhälfte. Auch zeigte sich in Studien eine bevorzugt linksbetonte, ausgeprägte Gehirnatrophie im Frühstadium der Krankheit, unabhängig von der Symptom-Lateralität (Santos et al. 2016, Claasen et al. 2016). Ähnliche Ergebnisse erbrachten Djaldetti et al. 2006, die eine Studie mittels Positrons-Emissions-Tomographie (PET) durchführten. Hierbei zeigte sich vor allem auch, dass dieser Unterschied weiterhin bestehen blieb, auch wenn die Krankheitszeichen im Verlauf auf die Gegenseite übergriffen.

Auch in Elektroenzephalographie (EEG)-Messungen konnten im Verlauf der letzten Jahre Veränderungen in Bezug auf die Gehirnaktivität beim IPS nachgewiesen werden. So scheint der kortikale Grundrhythmus im Verlauf der IPS-Erkrankung langsamer zu werden (Soikkeli et al. 1991, Serizawa et al. 2008). Es wird vermutet, dass eine Reduktion der Beta-Aktivität ein Hinweis auf eine zerebrale Dysfunktion sein könnte, schon bevor diese klinisch relevant wird (Pezard et al. 2000).

Heinrichs-Graham et al. 2014 zeigten, dass IPS-Patienten kurz vor und während Bewegungen deutlich niedrigere, ereigniskorrelierende Potenziale im Beta-Rhythmus hatten (was als Korrelat für die Intaktheit von motorischen Schleifen gesehen wird) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Heinrichs-Graham et al. 2014). Bei weiteren Untersuchungen war der Beta-Rhythmus bei IPS-Patienten mit linksdominanter motorischer Symptomatik stärker ausgeprägt als bei jenen mit rechtsdominanter motorischer Symptomatik. Hieraus schlossen die Autoren, dass die motorischen Schleifen bei Patienten mit linksdominanter motorischer Symptomatik besser erhalten sind als bei IPS-Patienten mit rechtsseitigen motorischen Symptomen (Heinrichs-Graham et al. 2017).

Die Hintergründe der Motor-Symptom-Lateralität und deren Wirkmechanismus sind potenziell wichtige Faktoren, die den prädiktiven Aussagewert über den Krankheitsverlauf oder die Entwicklung von Behandlungen vorantreiben könnten. In Hinblick auf die bereits gewonnenen Erkenntnisse aus den Studien sind somit weitere Untersuchungen notwendig, um präzisere Aussagen hierzu tätigen zu können.

## **1.2 Zielsetzung und Hypothesen der Arbeit**

Ziel der Arbeit ist es, den Einfluss der Motor-Symptom-Lateralität und Händigkeit auf klinische Parameter des IPS durch den motorischen Teil des MDS-UPDRS (MDS-UPDRS III) und in Hinblick auf die Feinmotorik durch das Pegboard zu untersuchen.

### **1.2.1 Hypothese 1:**

Die Symptome auf der korrespondierenden Seite sind im MDS-UPDRS III und im Pegboard stärker ausgeprägt als auf der nicht betroffenen Seite.

### **1.2.2 Hypothese 2:**

Bei rechtsseitiger Symptom-Lateralität ist die Gesamthöhe der Symptomschwere niedriger als bei linksseitiger Motor-Symptom-Lateralität.

## **2. Studienkollektiv und Methoden**

### **2.1 Die MODEP Studie**

Die vorliegende Studie wurde im Rahmen der „MODEP-Pilotstudie: Verlauf von Morbus Parkinson: Klinische, biochemische und genetische Marker (*Modeling Epidemiological Data to study Parkinson disease progression*)“ in der Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt für Neurodegenerative Erkrankungen der Universität Tübingen durchgeführt. Sie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen beraten (Nr. 46/2010B01). Die erste Untersuchung erfolgte im Frühjahr 2010. Die Probanden wurden nachfolgend in einem sechsmonatigen Rhythmus erneut untersucht. Die vorliegende Arbeit stellt die Daten der Baseline dar. Aus der Studie gingen bereits einige Publikationen hervor (Bernhard et al. 2016, Mico-Amigo et al. 2019, Micó-Amigo et al. 2019, Van Uem et al. 2016)

#### **2.1.1 Ziel der Studie**

Die Pathogenese des IPS ist bisher noch nicht vollständig geklärt und es gibt aktuell keine kausale Therapie der Erkrankung. Es erfordert effiziente Verlaufsparemeter, die schon in kurzen Zeitintervallen die Progression der Erkrankung in der gesamten Spannbreite der Symptome erfassen, sodass neuartige Substanzen auf ihre Effektivität überprüft werden können.

Die Pilotstudie verfolgt das Ziel, kostengünstige, einfach zu messende und vor allem in einem ambulanten Setting erfassbare Verlaufsparemeter für das IPS besser zu erforschen.

#### **2.1.2 Studienpopulation**

Die Studienpopulation bestand aus 3 Gruppen: IPS kurz, IPS lang und die Kontrollen. IPS kurz umfasste 16 IPS-Patienten, die seit maximal 3 Jahren erkrankt waren und sich somit in einem frühen Stadium der Erkrankung befanden. Die IPS lang bestand aus 18 Probanden, die sich in einem mittleren bis späten Stadium der Erkrankung befanden. Die Krankheitsdauer in dieser

Gruppe betrug mindestens 4.5 Jahre. Für die hier durchgeführte Substudie wurden beide Gruppen zusammengeführt und alle rechtshändigen Patienten in zwei Gruppen je nach motorischer Lateralität aufgeteilt (17 Patienten mit rechtsbetonter Motorsymptomatik und 17 Patienten mit linksbetonter Motorsymptomatik). Die Einteilung erfolgte durch Selbstauskunft des Patienten und durch Informationen aus den Arztbriefen. Die Kontrollgruppe bestand aus 19 gesunden Kontrollpersonen, meist Partner der teilnehmenden Patienten (siehe nachfolgend), die vom Alter mit den IPS-Gruppen vergleichbar waren.

### **2.1.2.1 Einschlusskriterien**

Die Gruppen umfassten sowohl männliche als auch weibliche Probanden im Alter zwischen 50 und 85 Jahren. Die Probanden IPS kurz und IPS lang mussten die „*United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*“ - Kriterien (UKPDSBB, Gibb and Lees et al. 1988) erfüllen, um aufgenommen zu werden. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine seit mindestens zwei Wochen stabile Parkinson-Medikation. Im Gegensatz dazu musste bei der Kontrollgruppe ein IPS ausgeschlossen werden. Als weiteres Kriterium mussten alle Probanden eine gute Auffassungs- und Kommunikationsfähigkeit besitzen, um die Anweisungen der Aufgaben in der Studie bewältigen zu können. Die Probanden willigten schriftlich ein, wussten jedoch, dass sie zu jeder Zeit die Teilnahme verweigern oder widerrufen konnten, ohne einen Nachteil für die weitere Behandlung der Erkrankung erfahren zu müssen.

### **2.1.2.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Probanden, die aufgrund irgendeiner Art von Einschränkung, sei sie nun körperlich oder mental, die Anforderungen der Studie nicht erfüllen oder ihr Einverständnis nicht schriftlich kundtun konnten. Auch andere neurodegenerative Erkrankungen, die den Probanden behinderten eine suffiziente Kommunikation mit dem Untersucher aufzubauen oder den Patienten beeinträchtigten, Anweisungen zu verstehen und zu befolgen, führten dazu, dass der Proband ausgeschlossen wurde. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine Demenz nach den Kriterien der *American Psychiatric Association* und der *World*

*Health Organisation (American Psychiatric Association 1994, Dilling 2008).*

Psychische Symptome sowie Medikamenten-, Alkohol- und Drogenabusus oder Abhängigkeiten führten ebenfalls zum Ausschluss des Probanden aus der Studie. Probanden, die bis vier Wochen vor Basisuntersuchung an einer klinischen Untersuchung eines neuen Präparates oder einer neuen Therapie teilgenommen hatten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

### **2.1.2.3 Rekrutierung**

Ein Großteil der Probanden der Studie wurde aus der Ambulanz der Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen des Universitätsklinikums Tübingen rekrutiert. Die Krankengeschichten der Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden im Vorfeld gesichtet. Auch wurden die Patienten durch die betreuenden Ärzte in der Ambulanz oder während ihres stationären Aufenthaltes persönlich angesprochen. Des Weiteren wurden Probanden über Selbsthilfegruppen angeworben. Als Probanden der Kohorte der Kontrollpersonen wurden u.a. die Lebenspartner der zu untersuchenden IPS-Patienten, Personen aus deren Bekanntenkreis oder, mit Hilfe von Ausschreibungen in der Zeitung, Freiwillige rekrutiert. Es wurde hierbei darauf geachtet, dass die Probanden bzgl. Geschlecht und Alter den Kohorten I und II entsprachen. Die Teilnehmer erhielten auf dem Postweg oder per Mail ein ausführliches Informationsblatt zur MODEP-Pilotstudie. Im Verlauf wurden sie telefonisch kontaktiert, um sie erneut über die Studie zu informieren, Fragen zu klären und um zu erfragen, ob das Interesse an einer Teilnahme weiterhin bestand.

### **2.1.3 Studienbedingte Untersuchungen**

Nach (erneuter) Aufklärung sowie ausreichender Bedenkzeit erfolgte die Einholung des schriftlichen Einverständnisses. Danach wurden die Ein- und Ausschlusskriterien erneut geprüft. Die Probanden, die die Kriterien erfüllten, nahmen im Anschluss an den ambulanten Untersuchungen in der Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen des Universitätsklinikums Tübingen teil. Die

Anwesenheitszeit der Probanden betrug in etwa vier Stunden. Es erfolgte eine Blutentnahme in Serum-, Plasma-, RNA- und PBMC-Röhrchen zur Analyse von Biomarkern. Die Entnahme von Liquor erfolgte fakultativ nach gesonderter, schriftlicher Einverständniserklärung der Probanden.

Anschließend erfolgte die Durchführung der Basisuntersuchung. Die Folgeuntersuchungen, so auch die 2. Untersuchung, die die Basis für diese Arbeit darstellt, wurden nach demselben Studienprotokoll durchgeführt.

### **2.1.3.1 Anamnese**

Die Anamnese des Probanden wurde durch einen Arzt erhoben. Spezielles Augenmerk wurde dabei auf die Einnahme von Medikamenten sowie das Vorhandensein einer Depression gerichtet. Dies wurde mittels Beck-Depressions-Inventar (BDI) erfragt (Beck et al. 1961). Ebenfalls wurde jeder Hinweis auf autonome Dysfunktionen eruiert.

### **2.1.3.2 Neurologische Untersuchung und Untersuchung IPS-assoziierter Symptome**

Im Folgenden wird das Untersuchungsprotokoll der MODEP-Studie kurz vorgestellt, welches die Doktorandin fast komplett (außer der ärztliche Untersuchung) bei den beschriebenen Probanden im Rahmen der Visiten 1 und 2 durchgeführt hat. Die Untersuchungen, die in die hier vorgestellte Analyse eingehen, werden in Kapitel 2.2. detaillierter beschrieben.

Die IPS-spezifischen Symptome wurden mit der überarbeiteten Version des motorischen Teils des MDS-UPDRS III beurteilt (Goetz et al. 2008). Des Weiteren fand eine ausführliche segmentale Untersuchung von Rigor, Bradykinese, Ruhetremor, Aktionstremor und Haltetremor an verschiedenen Gelenken bzw. Körperpartien statt (Schupbach et al. 2009).



### **2.1.3.3 Timed motor Test**

Die Probanden wurden gemäß eines standardisierten Protokolls zur Messung motorischer Einschränkungen, dem Timed Motor Test (Haaxma et al. 2008) untersucht. Die beschriebenen Aufgabenstellungen waren einfach, unmissverständlich und auch für ungeübte Probanden praktikabel. Bei der Datenerfassung und der Registrierung eines Krankheitsprogresses ist der Timed motor Test dem UPDRS überlegen (Haaxma et al. 2008). Als Aufgaben sind hier die Bewältigung einer Strecke von 15m, alternierende Pro- und Supinationsbewegungen der Hände sowie repetitives und alternierendes Fingerklopfen zu erwähnen. Auch sollten die Probanden einen standardisierten Satz schreiben.

### **2.1.3.4 Untersuchungen mit dem Pegboard**

Die Fein- und Willkürmotorik der Probanden wurde mit dem Pegboard untersucht. Nachfolgend wird näher auf diese Untersuchung eingegangen. Untersucht wurden hierbei Kontrolle und Koordination einfacher und komplexer willkürlich durchgeführter Bewegungen.

### **2.1.3.5 Untersuchung des Gangbildes und Gleichgewichts**

Eine Untersuchung zur Beurteilung des Gangbildes erfolgte mittels tragbarem Sensor mit integrierten Akzelerometern und Gyroskopen auf Höhe des fünften Lendenwirbels (Dynaport®, McRoberts, Den Haag, Niederlande).

Analysiert wurden hierbei das Gangbild, Drehungen, Aufstehen, Hinsetzen und Gleichgewicht sowie die funktionelle Reichweite der Probanden. Die Probanden wurden aufgefordert, zur Untersuchung der Motorik unterschiedliche Bewegungsabläufe auszuführen. Sie mussten eine Gehstrecke von 20m zurücklegen. Die Aufgabenbewältigung erfolgte mit und ohne Rechenaufgaben. Auch mussten sie um einen Kreis gehen, der einen Durchmesser von 1,2m aufwies. Wie zuvor geschildert mussten die Probanden während der Absolvierung dieses Gangbildtests unter anderem wieder Rechenaufgaben lösen. Diese Untersuchung wurde bereits in anderen Studien, welche in der

medizinischen Datenbank PubMed veröffentlicht wurden, zitiert (z.B. Bernhard et al. 2016, Mico-Amigo et al. 2019 (Februar), Micó-Amigo et al. 2019 (Mai), Van Uem et al. 2016)

### **2.1.3.6 Untersuchung der Phonation**

Zur Untersuchung der Stimmbildung wurde mit einem Mikrofon und der Software Audacity ® die Sprache der Probanden digital aufgezeichnet. Die Probanden wurden aufgefordert, frei zu sprechen oder einen Text vorzulesen. Hierbei sollten sie einige Sätze so ausdrucksvoll wie möglich wiedergeben. Tonhalteaufgaben und Silbenwiederholungen zählten in diesem Abschnitt ebenfalls zu den Aufgaben der Probanden. Diese Daten dienen im Verlauf der Berechnung der Variation der Grundfrequenz und Sprechrate. Skodda und Rinsche beschrieben hierzu ein detailliertes Protokoll, welches verwendet wurde (Skodda and Rinsche et al. 2008).

### **2.1.3.7 Untersuchung des autonomen Nervensystems**

Das autonome Nervensystem der Probanden wurde in Bezug auf Dysfunktionen untersucht. Als Hilfsmittel diente das SUEmpathy 100 ® von SUESS Medizin-Technik GmbH, Aue, Deutschland ([www.suess-medtec.de](http://www.suess-medtec.de)) mit der dazugehörigen Software. Es wurde die Herzfrequenzvariabilität, der Blutdruckverlauf sowie die sympathische Hautantwort untersucht.

### **2.1.3.8 Neuropsychologische Screening-Untersuchungen**

Die kognitiven Fähigkeiten der Probanden wurden mit dem *Mini Mental-Test* (*Mini-Mental State Examination* (MMSE), (Folstein et al. 1975)), dem *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA) ( Nasrredine et al. 2005), sowie dem *Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment* (PANDA) getestet (Kalbe et al. 2008). Der *Trail Making Test* (TMT Reitan et al. 1958, Higginson et al. 2013) wurde ebenfalls durchgeführt.

### **2.1.3.9 Untersuchung der visuospatialen Fähigkeiten und Farbunterscheidung**

Die Studie beinhaltete die Beurteilung der visuellen Fähigkeiten. Hierbei konnten neben der Bestimmung des Visus mit und ohne Hilfsmittel auch Anomalien im Farbsehen registriert werden. Das entsprechende Hilfsmittel hierzu war der „Farnsworth Munsell 100 Hue“ - Test. Mittels „Pelli-Robson“ Kontrastempfindlichkeitstafeln wurde die Kontrastempfindlichkeit beurteilt (Diederich et al. 2002).

## **2.2 Für diese Arbeit relevante Untersuchungsmethoden**

### **2.2.1 Neurologische Untersuchung**

Der von der MDS adaptierte Version des UPDRS (MDS-UPDRS) (Goetz et al. 2008) motorische Untersuchung (Teil III) wurde von erfahrenen Ärzten der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Der Abschnitt der motorischen Untersuchung des MDS-UPDRS beinhaltete insgesamt 18 Unterkapitel bzw. Items (3.1 bis 3.18), die die Motorik in Hinsicht auf ihre Symptomausprägung auf einer Skala von 0 (Symptom nicht vorhanden) bis 4 (Symptom schwer ausgeprägt) bewertet. Folgende Aspekte wurden dabei untersucht:

#### **2.2.1.1 Untersuchung der Sprachproduktion und des Gesichtsausdrucks**

Aussprache, Stimmmodulation und Lautstärke wurden anhand des spontanen Sprechens der Probanden beurteilt. Während der gesamten Untersuchung wurde der Gesichtsausdruck auf Anzeichen einer Hypomimie geprüft und evaluiert.

#### **2.2.1.2 Evaluation des Rigors**

Zur Beurteilung des Rigors wurden Hand-, Ellenbogen-, Hüft- und Kniegelenke im entspannten, passiven Zustand durch den Untersucher bewegt. Zusätzlich

wurde auch die Hals- und Nackenmuskulatur der Probanden untersucht. Wurde kein Rigor detektiert, wurde ein Froment-Manöver angewendet. Der Proband wurde gebeten, den nicht zu untersuchenden Arm auszustrecken und seine Faust abwechselnd zu öffnen und zu schließen.

### **2.2.1.3 Motorische Untersuchungen der oberen und unteren Extremität**

Der Proband wurde aufgefordert, die jeweilige Hand mit maximaler Geschwindigkeit und maximaler Amplitude zusammenzuführen und wieder auseinanderzuführen. Hierbei wurden jeweils beide Hände unabhängig voneinander auf die Funktion der Feinmotorik untersucht. Neben der Geschwindigkeit und Amplitude wurde ebenso auf weitere Faktoren wie Arrhythmizität, Verminderung des Bewegungsumfangs und Verlangsamung oder Sistierung der vorgegebenen Bewegung geachtet.

Des Weiteren wurde der Proband dazu angewiesen mit maximaler Geschwindigkeit seine Hand abwechselnd zu pronieren und zu supinieren. Auch hierbei wurde jede Hand einzeln untersucht. Zur Untersuchung der unteren Extremität wurde der Proband aufgefordert, sich auf einen Stuhl zu setzen. Dabei wurde darauf geachtet, dass seine Füße fest auf dem Boden standen. Anschließend wurde der Proband gebeten, das Bein soweit wie möglich anzuheben, sodass die Ferse möglichst weit vom Boden entfernt war. Er tippte so mit maximaler Geschwindigkeit mit der Ferse auf den Boden. Evaluiert wurden dabei der Umfang des Bewegungsablaufes und die Geschwindigkeit und Amplitude bzw. die Änderung beider.

### **2.2.1.4 Untersuchung der Körperhaltung und posturalen Instabilität**

Der Proband wurde gebeten, mit auf der Brust verschränkten Armen aufzustehen. War dies dem Probanden nicht möglich, wurde es ihm erlaubt, bis zur Stuhlkante vorzurücken. War das Aufstehen weiterhin nicht möglich, wurde

gewährt unter Zuhilfenahme der Hände aufzustehen. Im Anschluss stellte sich der Untersucher hinter den stehenden Probanden und zog kraftvoll, ruckartig die Schulter des Probanden nach hinten, um die posturale Stabilität zu untersuchen. Anhand der Anzahl der Ausgleichsschritte des Probanden konnte eine posturale Instabilität abgeschätzt werden.

### **2.2.1.5 Untersuchung des Gangbildes**

Zur Untersuchung des Gangbildes wurde der Proband aufgefordert, eine Gehstrecke von 10m hinter sich zu legen und an einem bestimmten Punkt zu wenden, um die Strecke entgegengesetzt erneut zu gehen. Beachtet wurden hierbei die Schrittlänge, die Geschwindigkeit und Höhe der Fußhebung, Anzahl der Wendeschritte, Armschwung und Körperhaltung. Hinweise auf eine Starthemmung des Probanden oder das Vorhandensein von „freezing“ konnten bei dieser Aufgabe ebenfalls beobachtet werden.

### **2.2.1.6 Untersuchung des Tremors**

Mit dem Vorhalten beider Arme in Pronationsstellung und mit gestreckten Fingern, die sich nicht berühren, wurde der Haltetremor der Probanden untersucht. Ebenso wurde der Finger-Nase-Versuch zur Eruierung eines Aktionstremors durchgeführt. Der Ruhetremor des Probanden wurde in sitzender, entspannter Lage untersucht. Der Proband legte dabei seine Hände auf die Knie und sollte so zügig wie möglich von der Zahl 100 in Siebener-Schritten fortlaufend subtrahieren. Während der gesamten Untersuchung wurde auf einen Ruhetremor der Extremitäten bzw. der Lippen und des Kiefers geachtet. Ein wichtiger Faktor hierbei war die Größe der Amplitude des Tremors, die während der Untersuchung auftrat.

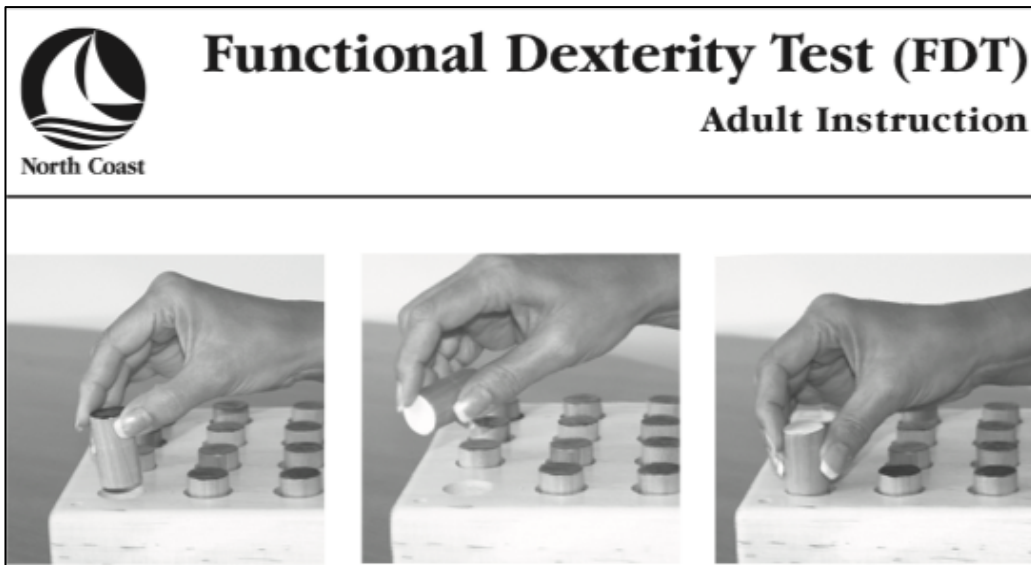
Zur besseren Beurteilung wurde der Proband nach einer medikamentösen Therapie der motorischen Symptome gefragt. Auch wurde gefragt, ob und wann die letzte Levodopa-Einnahme bzw. Einnahme weiterer Parkinsonmedikamente erfolgt war. Der Zustand des Patienten (ON/OFF) konnte so beurteilt werden. Es erfolgte die Einteilung in die Stadien nach Hoehn & Yahr und die Anmerkung, ob

die Untersuchung von Dyskinesien begleitet wurde. Zusätzlich erfolgte eine detaillierte segmentale Untersuchung des Rigors nach dem Protokoll von Schüpbach (Schupbach et al. 2010).

### **2.2.2 Pegboard**

Das Pegboard ist eines der häufig gebrauchten Untersuchungshilfen zur Feststellung der motorischen Fähigkeiten von Probanden (Stegink et al. 2003). Es handelt sich hierbei um ein 10cm x 10cm großes Holzbrett, welches 16 Holzstifte, jeweils vier pro Seite, beinhaltet. Insbesondere untersucht man hierbei die Fingerfertigkeiten, die die Probanden auch zur Bewältigung von Alltagsaufgaben benötigen (z.B. Schnüre binden oder Hemdknöpfe zusammenknöpfen). Der Untersucher positionierte das Pegboard an der Tischkante an der der Proband saß. Der Proband führte die Aufgaben mit jeder Hand durch. Die Zeit wurde bei allen Aufgaben gemessen. Konnte der Proband innerhalb eines Zeitraums von 5 Minuten die Aufgabe nicht beenden, wurde die Untersuchung beendet und die bis dahin vergangenen 300 Sekunden notiert. Ein zweiter Versuch wurde nicht gewährt. Wenn der Proband nicht fähig war, die Untersuchung durchzuführen, wurde dies entsprechend notiert.

Als erste Aufgabe wurde der Proband gebeten, jeden einzelnen der acht Holzstifte herauszunehmen, mit der rechten Hand um 180 Grad zu wenden und in das benachbarte leere Loch zu setzen. Hierbei fing der Patient mit dem distal gelegenen Holzstift an und arbeitete sich nach proximal vor. Der Gebrauch des Bretts zum Wenden des Holzstiftes war hierbei verboten und wurde mit einer fünf-sekündigen „Strafe“ geahndet. Beim Runterfallen eines Holzstiftes wurde die Zeit gestoppt und nach Aufheben des Holzstiftes eine zehn-sekündige Zeitverzögerung angerechnet. Weitere Aufgaben waren zudem das Herausnehmen und wieder Einsetzen aller Holzstifte mit der linken und rechten Hand.



**Abbildung 1:** Anleitung zum Functional Dexterity Test am Pegboard (Stegink et al. 2003) (Quelle: [www.ncmedical.com/images/pdf/REV32152iA\\_1015.pdf](http://www.ncmedical.com/images/pdf/REV32152iA_1015.pdf))

### **2.2.3 Statistische Datenauswertung und Datenanalyse**

Bevor die Daten analysiert und ausgewertet wurden, wurde eine Vorauswahl bzgl. der Händigkeit und der Symptom-Lateralität getroffen. Hierbei wurden sowohl Linkshänder wie auch Probanden, bei denen keine Lateralität der Symptomatik aufgetreten war, aus der Datenauswertung ausgeschlossen. Aus den restlichen berechneten arithmetischen Mittelwerten und Standardabweichungen jedes Parameters wurde sowohl der Mittelwert, als auch der Betrag zwischen der rechten und der linken Hand zur Beurteilung der allgemeinen feinmotorischen Fähigkeiten und der Lateralität ermittelt. Die Berechnung der klinischen und demographischen Daten erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test. Für Gruppenvergleiche beim MDS-UPDRS sowie beim Pegboard wurde der „*Mann Whitney U*“ - Test angewendet. Bei signifikanten Werten ( $p < 0,05$ ) wurde ein post hoc Test mittels Wilcoxon-Methode und Bonferroni-Korrektur ( $0.05 / 3$ ) durchgeführt.

### **3. Ergebnisse**

Zunächst erfolgt ein Überblick über die demographischen und klinischen Daten der Studienpopulation bei der Basisuntersuchung. Im Anschluss daran erfolgt die Beschreibung der ausgewerteten Parameter des MDS-UPDRS III und des Pegboards. Hierbei wird neben den feinmotorischen Fähigkeiten vor allem auf die Lateralität eingegangen.

#### **3.1 Beschreibung der Kohorte**

Die vorliegende Studie umfasste eine Kohorte von 53 Probanden. 17 Probanden waren IPS-Patienten mit rechtsseitiger Motor-Symptom-Lateralität, weitere 17 Probanden waren IPS-Patienten mit linksseitiger Motor-Symptom-Lateralität, siehe Tabelle 1.

Diese Gruppen sahen sich einer Kontrollgruppe von 19 Probanden gegenüber. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 64 Jahre, wobei die Spannweite von 41 bis 76 Jahren reichte. Die einzelnen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf Geschlecht, Alter, Händigkeit und Bildungsstand. Die beiden IPS-Gruppen zeigten zudem keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf ON/OFF Häufigkeit und Krankheitsdauer bzw. Erstmanifestation.



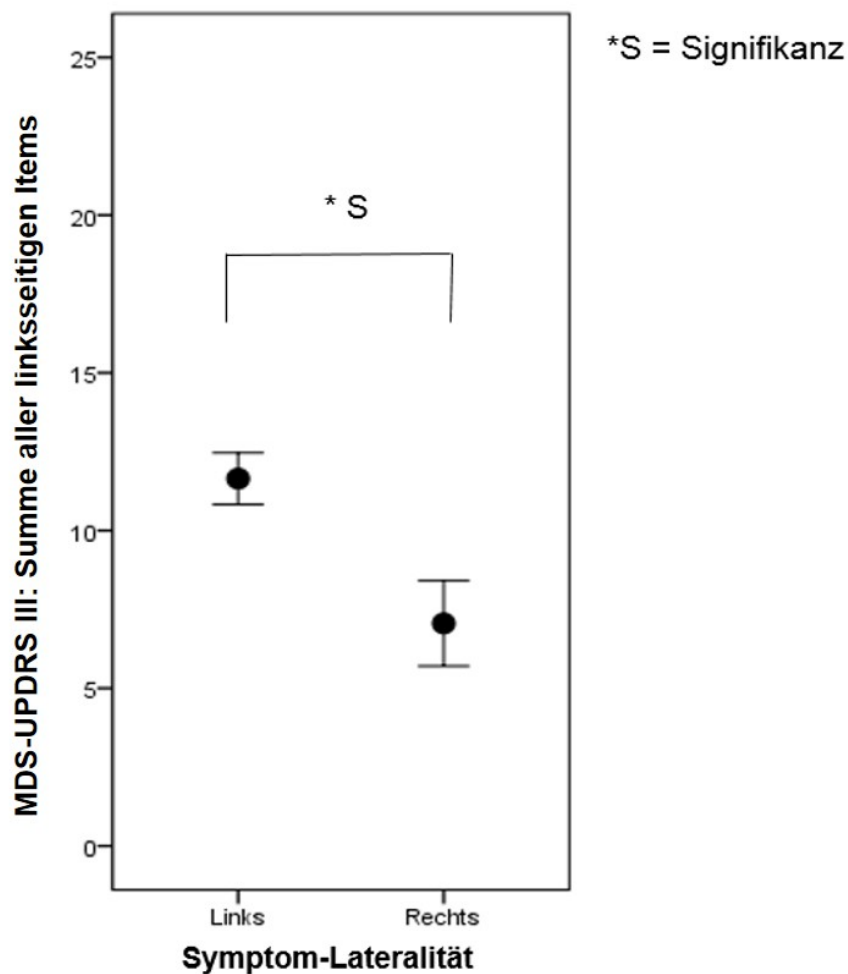
**Tabelle 1: Beschreibung der inkludierten Gruppen**

<b>Lateralität</b>	<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standard-abweichung</b>
<b>IPS linksseitig</b>	17				
<b>Weiblich</b>	7				
<b>Männlich</b>	10				
<b>Medikation (ON)</b>	4				
<b>Medikation (OFF)</b>	13				
<b>Alter</b>	17	50,52	70,53	63,95	6,13
<b>Krankheitsdauer</b>	17	0,09	7,35	3,49	2,75
<b>Erstmanifestation</b>	17	47	67	59,82	5,79
<b>Erstdiagnose</b>	17	49	69	60,47	5,82
<b>IPS rechtsseitig</b>	17				
<b>Weiblich</b>	13				
<b>Männlich</b>	4				
<b>Medikation (ON)</b>	5				
<b>Medikation (OFF)</b>	12				
<b>Alter</b>	17	41,27	76,72	64,43	8,55
<b>Krankheitsdauer</b>	17	0,12	8,12	3,75	2,8
<b>Erstmanifestation</b>	17	39	71	59,47	8,22
<b>Erstdiagnose</b>	17	40	72	60,47	8,25
<b>Kontrollgruppe</b>	19				
<b>Alter</b>		50,97	75,52	63,98	7,69
<b>Weiblich</b>	12				
<b>Männlich</b>	7				

### **3.2 Untersuchung von Hypothese 1 anhand des MDS-UPDRS III**

Nachstehend sind die Ergebnisse des MDS-UPDRS III in Hinblick auf die Schwere der Symptomausprägung der jeweils korrespondierenden Seite abgebildet. Auf Grundlage des MDS-UPDRS III wurde die Summe aller linksseitigen Items für die Versuchsgruppen mit linksbetonter (links) und rechtsbetonter (rechts) Symptom-Lateralität als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) ermittelt.

Die nachfolgende Abbildung 2 erfasst die durchschnittlich erreichte Summe der MDS-UPDRS III Untersuchungspunkte 3.3 Rigor, 3.4 Fingertippen, 3.5 Handbewegungen, 3.6 Pronations- und Supinationsbewegungen der Hände, 3.7 Vorfusstippen, 3.8 Beweglichkeit der Beine, 3.15 Haltetremor der Hände, 3.16 Bewegungstremor der Hände, 3.17 Amplitude des Tremors der Extremitäten, 3.18 Konstanz des Ruhetremors. Die Abbildung 2 stellt die durchschnittliche Endsumme aller untersuchten linksseitigen Items des MDS-UPDRS III (Y-Achse) in Abhängigkeit der IPS-Gruppen (X-Achse), die aufgrund ihrer Motor-Symptom-Lateralität eingeteilt wurden, dar. Es wurde nur die linke Körperhälfte unabhängig von der Motor-Symptom-Lateralität untersucht. Hierbei zeigt sich ein signifikantes Ergebnis ( $p < 0.001$ ), d.h. Patienten mit linksbetonter Motor-Symptom-Lateralität erreichen eine signifikant höhere Punktzahl im Vergleich zu Patienten mit rechtsseitiger Symptom-Lateralität.

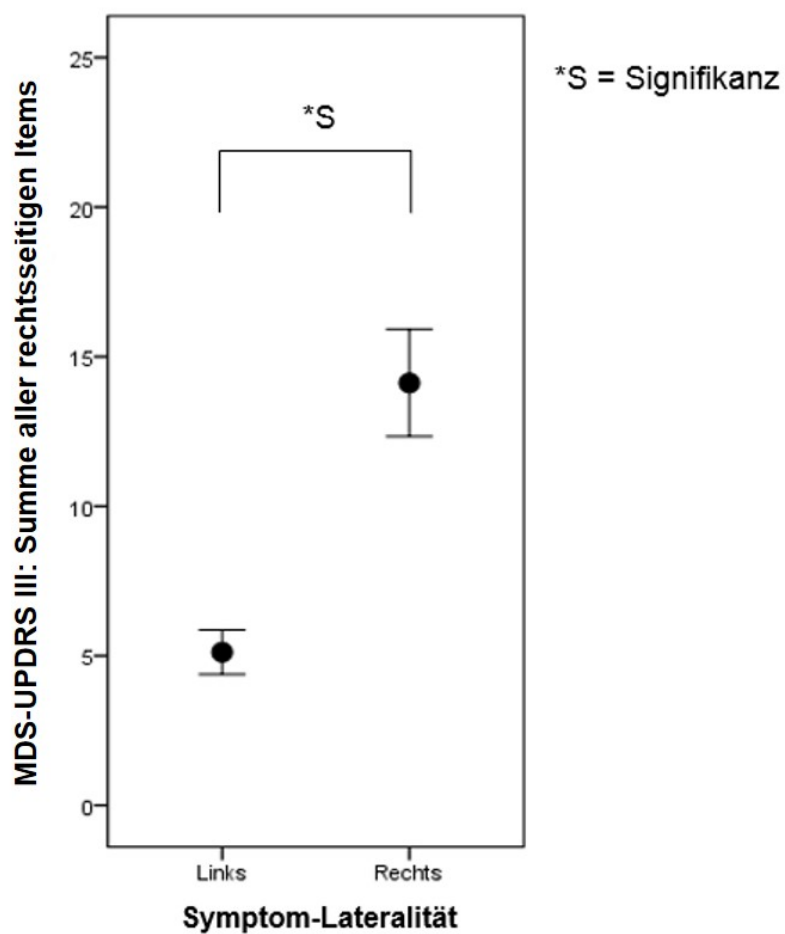


**Abbildung 2:** MDS-UPDRS III: Summe aller linksseitigen Items

Fortfolgend sind die Ergebnisse der Summe aller rechtsseitigen Items des MDS-UPDRS III in Hinblick auf die Schwere der Symptomausprägung der jeweils korrespondierenden Seite abgebildet. Auf Grundlage des MDS-UPDRS III wurde die Summe aller rechtsseitigen Items für die Versuchsgruppen mit linksbetonter (links) und rechtsbetonter (rechts) Symptom-Lateralität als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) ermittelt. Die Abbildung 3 stellt die durchschnittliche Endsumme aller untersuchten rechtsseitigen Items des MDS-UPDRS III (Y-Achse) in Abhängigkeit der IPS-Gruppen (X-Achse), die aufgrund ihrer Motor-Symptom-Lateralität eingeteilt wurden, dar. Die Abbildung umfasst die durchschnittlich erreichte Summe der Untersuchungspunkte 3.3 Rigor, 3.4

Fingertippen, 3.5 Handbewegungen, 3.6 Pronations- und Supinationsbewegungen der Hände, 3.7 Vorfusstippen, 3.8 Beweglichkeit der Beine, 3.15 Haltetremor der Hände, 3.16 Bewegungstremor der Hände, 3.17 Amplitude des Tremors der Extremitäten, 3.18 Konstanz des Ruhetremors.

Hierbei zeigt sich eine Signifikanz  $p < 0.001$  in Bezug auf die rechtsdominante Motor-Symptom-Lateralität. D.h., dass Patienten mit rechtsseitiger Motor-Symptom-Lateralität in Summe eine signifikant höhere Punktzahl erreichten als Probanden mit linksseitiger Motor-Symptom-Lateralität.



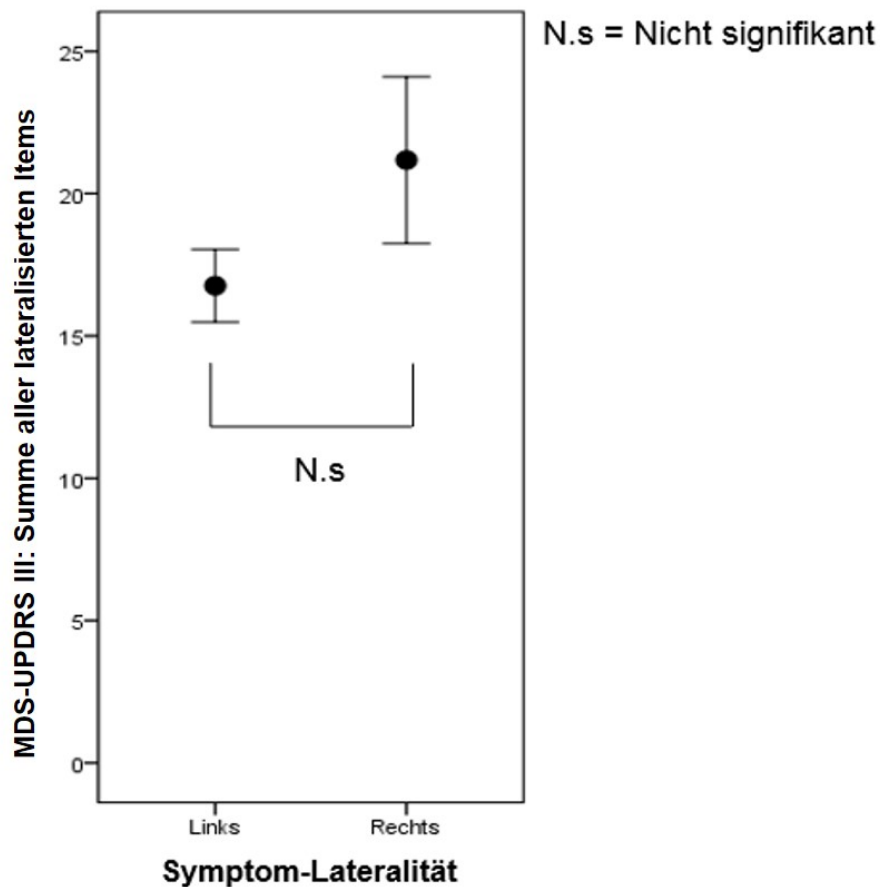
**Abbildung 3:** MDS-UPDRS III: Summe aller rechtsseitigen Items

### **3.3 Untersuchung von Hypothese 2 anhand des MDS-UPDRS III**

Nachstehend sind die Ergebnisse des MDS-UPDRS III in Hinblick auf die Schwere der Symptomausprägung zwischen linksbetonter und rechtsbetonter Motor-Symptom-Lateralität abgebildet.

Die Abbildung 4 stellt die durchschnittliche Endsumme aller untersuchten lateralisierten Items des MDS-UPDRS III (Y-Achse) in Abhängigkeit der IPS-Gruppen (X-Achse), die in ihre Motor-Symptom-Lateralität (links und rechts) unterschieden wurden, dar. Dargestellt ist jeweils der Mittelwert mit Standardabweichung (SD). Die Abbildung umfasst die durchschnittlich erreichte Summe der Untersuchungspunkte 3.3 Rigor, 3.4 Fingertippen, 3.5 Handbewegungen, 3.6 Pronations- und Supinationsbewegungen der Hände, 3.7 Vorfusstippen, 3.8 Beweglichkeit der Beine, 3.15 Haltetremor der Hände, 3.16 Bewegungstremor der Hände, 3.17 Amplitude des Tremors der Extremitäten, 3.18 Konstanz des Ruhetremors. Die Endsumme besteht aus den erreichten Untersuchungspunkten der jeweils betroffenen Körperhälfte der IPS-Patienten (linksseitige oder rechtsseitige Symptom-Lateralität).

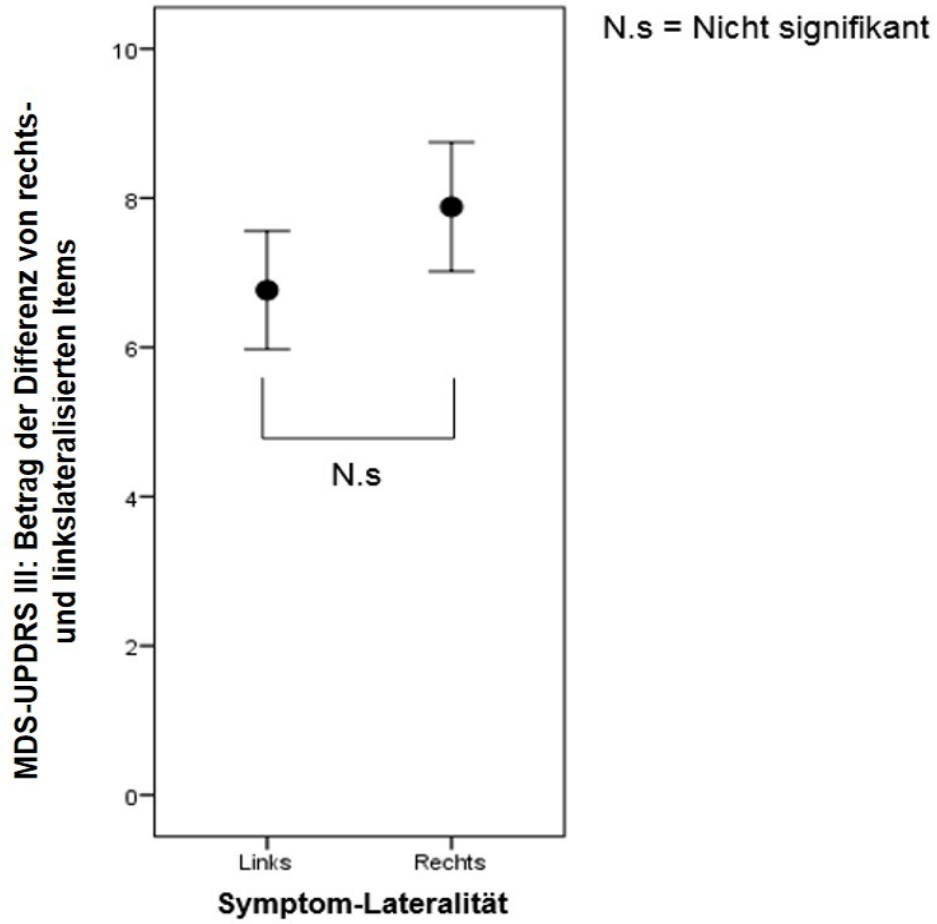
Die Gruppen, die durch ihre Motor-Symptom-Lateralität definiert sind, unterscheiden sich hierbei nicht signifikant in der Summe aller untersuchten MDS-UPDRS III Elemente. D.h. bei der klinischen Untersuchung gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen linker oder rechter Symptomschwere der untersuchten IPS-Gruppen. Die erreichten Punktzahlen unterschieden sich nicht signifikant.



**Abbildung 4:** MDS-UPDRS III: Summe aller lateralisierten Items

Ebenso nachfolgend dargestellt ist der Betrag der Differenz zwischen der linksseitig und rechtsseitig erreichten Punktzahl von IPS-Patienten mit linksbetonter oder rechtsbetonter Motor-Symptom-Lateralität. Als Grundlage diente ebenfalls der MDS-UPDRS III. Die Abbildung 5 stellt den Betrag der Differenz von allen rechts- und linkslateralisierten Items des MDS-UPDRS III (Y-Achse) in Abhängigkeit der IPS-Gruppen (X-Achse), die in ihrer Symptom-Lateralität (links, rechts) unterschieden wurden, dar. Dargestellt ist jeweils der Mittelwert mit Standardabweichung (SD). Die Abbildung umfasst die Untersuchungspunkte 3.3 Rigor, 3.4 Fingertippen, 3.5 Handbewegungen, 3.6 Pronations- und Supinationsbewegungen der Hände, 3.7 Vorfusstippen, 3.8 Beweglichkeit der Beine, 3.15 Haltetremor der Hände, 3.16 Bewegungstremor der Hände, 3.17 Amplitude des Tremors der Extremitäten, 3.18 Konstanz des Ruhetremors. Die Gruppen, die durch ihre Motor-Symptom-Lateralität definiert

waren, unterschieden sich hierbei nicht signifikant voneinander.



**Abbildung 5:** MDS-UPDRS III: Betrag der Differenz von rechts- und links lateralisierten Items

### **3.4 Untersuchung von Hypothese 1 und 2 anhand der Pegboard Leistung**

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Pegboard Leistung in Hinblick auf die Symptomschwere der betroffenen und nicht betroffenen Seite dargestellt. Die Abbildung 6 zeigt die Pegboard Performanz der Probanden beim Drehen und wieder Einsetzen der Holzstifte in Sekunden (Y-Achse) in Abhängigkeit von der Motor-Symptom-Lateralität (X-Achse). Dargestellt ist jeweils der Mittelwert mit Standardabweichung (SD). Mit abgebildet ist ebenfalls die weniger betroffene Extremität und der Betrag zwischen linker und rechter Hand des Probanden. In einem weiteren Schritt wurde ein Betrag aus der zeitlich erfassten Leistung der linken und rechten Hand gebildet, um beurteilen zu können, ob sich die Symptom-Lateralität auch auf die Ausführung der anderen Seite auswirkt.

Die Abbildung 6 zeigt die Zeit, die benötigt wurde, um mit der jeweiligen Hand insgesamt acht Holzstifte herauszunehmen, sie um 180 Grad zu wenden und in das benachbarte, leere Loch zu setzen. Auf der Y-Achse ist die benötigte Zeit in Sekunden angegeben. Auf der X-Achse wurden die IPS-Patienten gemäß ihrer Motor-Symptom-Lateralität (links, rechts) sowie die gesunden Kontrollen abgebildet. Probanden mit linksseitiger Motor-Symptom-Lateralität benötigten mit ihrer linken betroffenen Hand mehr Zeit, um die Holzstifte herauszunehmen und zu drehen als mit der rechten, dominanten, weniger betroffenen Hand.

Probanden mit rechtsbetonter Motor-Symptom-Lateralität benötigten mehr Zeit mit ihrer rechten, dominanten, aber jedoch betroffenen Hand, als mit ihrer linken weniger betroffenen Hand. Die gesunde Kontrollgruppe war mit der linken Hand fast genauso schnell wie mit der rechten, dominanten Hand. Vergleicht man beide Gruppen miteinander, so zeigt sich, dass Probanden in Hinsicht auf ihre Motor-Symptom-Lateralität bei der stärker betroffenen Seite mehr Zeit benötigten, um die Aufgabe zu bewältigen im Vergleich zur weniger betroffenen Seite. Es zeigt sich eine deutliche Verschlechterung in Sekunden bei Rechtshändern mit rechtsbetonter Motor-Symptom-Lateralität im Vergleich zu Rechtshändern mit linksdominanter Motor-Symptom-Lateralität. Vergleicht man

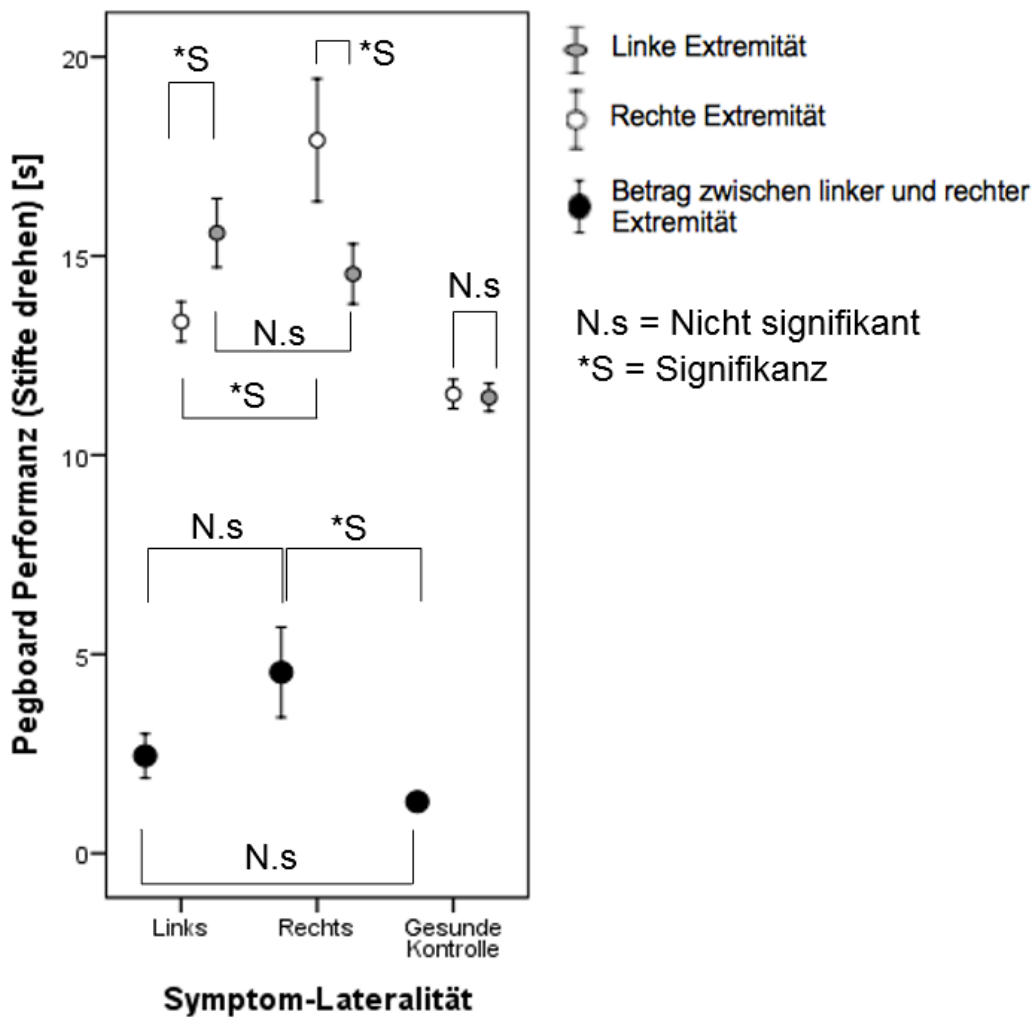


die benötigte Zeit der linken Hand von Probanden mit linksbetonter Motor-Symptom-Lateralität mit der weniger betroffenen linken Hand von Patienten mit rechtsseitiger Motor-Symptom-Lateralität, so zeigte sich keine Signifikanz. Mitabgebildet ist eine gesunde Kontrollgruppe, die in ihrer Performanz eine geringere Zeit benötigte als die IPS-Gruppen.

Um die Symptomschwere weiter zu beleuchten, wurde die Differenz zwischen linker und rechter Hand der jeweiligen Gruppen (linksseitige, rechtsseitige und gesunde Kontrollgruppe) als Betrag dargestellt und untersucht. Hierbei sieht man, dass die Kontrollgruppe die schnellste Zeit erreicht hat, gefolgt von Patienten mit linksseitiger Motor-Symptom-Lateralität. Patienten mit rechtsseitiger Motor-Symptom-Lateralität benötigten am meisten Zeit zur Bewältigung dieser Aufgabenstellung.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen linksbetonter und rechtsdominanter Motor-Symptom-Lateralität. Auch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit linksseitiger Motor-Symptom-Lateralität und der gesunden Kontrollgruppe. Jedoch zeigte sich zwischen Patienten mit rechtsdominanter Motor-Symptom-Lateralität und der gesunden Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied.

Das Herausnehmen, Wenden und Wiedereinsetzen der Klötze erfordert neben den visuell-motorischen Anforderungen auch komplexere feinmotorische Fähigkeiten. Die nachfolgenden Aufgabenstellungen (Herausnehmen und Wiedereinsetzen) sind Teilschritte der ersten Aufgabenstellung und sind weniger herausfordernd als die erste Aufgabenstellung.



**Abbildung 6:** Pegboard Performanz: Holzstifte herausnehmen und drehen

Des Weiteren sind ebenfalls die Ergebnisse der Pegboard-Leistung für das Herausnehmen der 16 Holzstifte für die Versuchsgruppen mit linker (links) und rechter (rechts) Symptom-Lateralität im Vergleich abgebildet. Die Abbildung 7 zeigt die Zeit, die benötigt wurde, um mit der jeweiligen Hand alle Holzstifte herauszunehmen und auf dem Tisch abzustellen. Auf der Y-Achse ist die erforderliche Zeit in Sekunden angegeben. Auf der X-Achse wurden die IPS-Patienten gemäß ihrer Motor-Symptom-Lateralität (links, rechts), so wie die gesunde Kontrollgruppe abgebildet. Mit dargestellt ist ebenfalls die weniger betroffene Extremität und der Betrag zwischen linker und rechter Hand des

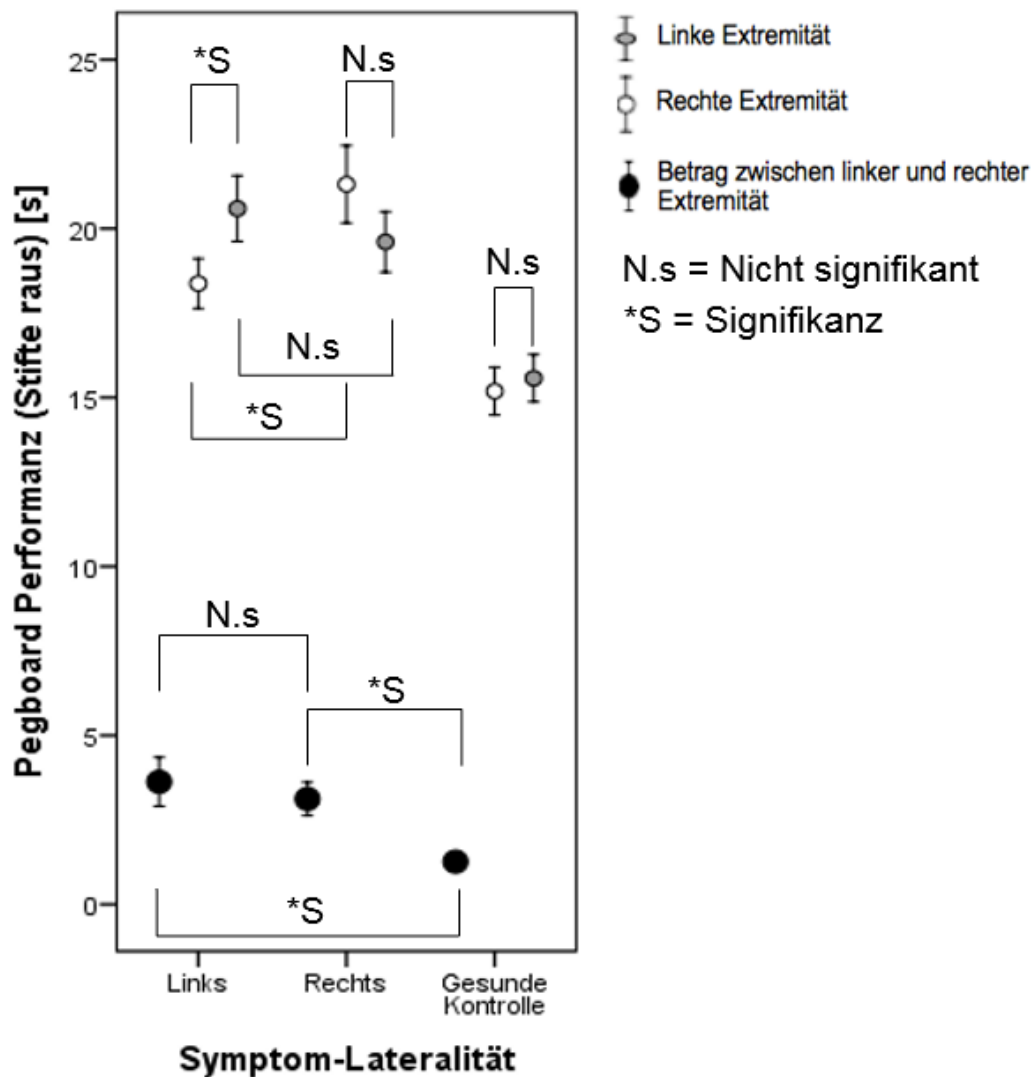
Probanden. Aufgezeigt ist jeweils der Mittelwert mit Standardabweichung (SD).

Patienten mit linksbetonter Motor-Symptom-Lateralität benötigten mit ihrer linken betroffenen Hand mehr Zeit, um die Holzstifte herauszunehmen als mit der rechten dominanten, weniger betroffenen Hand. Patienten mit rechtsdominanter Motor-Symptom-Lateralität benötigten mehr Zeit mit ihrer rechten, dominanten, aber betroffenen Hand, als mit ihrer linken, weniger betroffenen Hand. Vergleicht man beide Gruppen miteinander, so zeigt sich, dass die IPS-Patienten in Hinsicht auf ihre Motor-Symptom-Lateralität bei der betroffenen Seite mehr Zeit brauchten, um die Aufgabe zu bewältigen im Vergleich zu der weniger betroffenen Seite. Es zeigte sich eine signifikant schlechtere Zeit bei Rechtshändern mit rechtsdominanter Motor-Symptom-Lateralität im Vergleich zu Rechtshändern mit linksdominanter Motor-Symptom-Lateralität.

Vergleicht man die erforderliche Zeit der linken Hand von IPS-Patienten mit linksbetonter Motor-Symptom-Lateralität mit der weniger betroffenen linken Hand von IPS-Patienten mit rechtsbetonter Motor-Symptom-Lateralität, so zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Mitdargestellt ist eine gesunde Kontrollgruppe, die in ihrer Leistung signifikant schneller war als die IPS-Gruppen. In Hinblick auf die Schnelligkeit der rechten dominanten Hand zur linken Hand, zeigte sich bei den IPS-Patienten mit linksseitiger Symptom-Lateralität ein signifikanter Unterschied. D.h, die linke betroffene Hand war deutlich langsamer als die rechte Hand. Bei IPS-Patienten mit rechtsseitiger Motor-Symptom-Lateralität und bei der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich kein erkennbarer Unterschied zwischen linker und rechter Hand.

Auch hier wurde zur Untersuchung der Symptomausprägung die Differenz zwischen linker und rechter Hand der jeweiligen Gruppen (linksseitige, rechtsseitige Motor-Symptom-Lateralität und gesunde Kontrollgruppe) gebildet und als Betrag dargestellt. Man sieht, dass die Kontrollgruppe die schnellste Zeit erreicht hat. Die IPS-Gruppen waren annähernd gleich schnell.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen linksseitiger und rechtsseitiger Motor-Symptom-Lateralität. Beide IPS-Gruppen sind signifikant schlechter als die gesunde Kontrollgruppe.



**Abbildung 7:** Pegboard Performanz: Alle Holzstifte herausnehmen

Abschließend wurden die Resultate der Pegboard Leistung für das Einsetzen aller 16 Holzstifte im Pegboard für die Versuchsgruppen mit linker (links) und rechter (rechts) Symptom-Lateralität im Vergleich dargestellt.

Die Abbildung 8 zeigt die Zeit, die benötigt wurde, um mit der jeweiligen Hand alle Holzstifte in das Brett einzusetzen. Auf der Y-Achse ist die benötigte Zeit in Sekunden angegeben. Auf der X-Achse wurden die IPS-Patienten gemäß ihrer Motor-Symptom-Lateralität (links, rechts), so wie die gesunden Kontrollen

abgebildet. Mit dargestellt ist ebenfalls die weniger betroffene Extremität und der Betrag zwischen linker und rechter Hand des Probanden. Aufgezeigt ist jeweils der Mittelwert mit Standardabweichung (SD). IPS-Patienten mit linksbetonter Motor-Symptom-Lateralität benötigten mit ihrer linken betroffenen Hand mehr Zeit, um die Holzstifte herauszunehmen im Vergleich zur rechten weniger betroffenen Hand. IPS-Patienten mit rechtsdominanter motorischer Symptomatik benötigten mehr Zeit mit ihrer rechten betroffenen Hand, als mit ihrer linken weniger betroffenen Hand. Vergleicht man beide Gruppen miteinander, so zeigte sich, dass IPS-Patienten in Hinsicht auf ihre Motor-Symptom-Lateralität bei der stärker betroffenen Seite mehr Zeit benötigen, um die Aufgabe zu bewältigen als bei der weniger betroffenen Seite.

Bei der Durchführung der Aufgaben zeigte sich eine signifikant schlechtere Zeit bei IPS-Rechtshändern mit rechtsbetonter Motor-Symptom-Lateralität im Vergleich zu IPS-Rechtshändern mit linksbetonter Motor-Symptom-Lateralität. Vergleicht man die benötigte Zeit der linken Hand von IPS-Patienten mit linksbetonter Motor-Symptom-Lateralität mit der weniger betroffenen linken Hand von Patienten mit rechtsseitiger Motor-Symptom-Lateralität, so zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Mitabgebildet ist eine gesunde Kontrollgruppe, die in ihrer Performanz mit der linken oder rechten Hand eine signifikant geringere Zeit benötigte als die IPS-Gruppen.

Untersucht man die Schnelligkeit der rechten Hand im Vergleich zur linken Hand, so zeigt sich bei IPS-Patienten mit linksseitiger Motor-Symptom-Lateralität ein signifikanter Unterschied. D.h. die linke, betroffene Hand ist deutlich langsamer als die rechte Hand. Bei Patienten mit rechtsbetonter motorischer Seitendifferenz und bei der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen linker und rechter Hand.

Auch hier wurde die Differenz zwischen linker und rechter Hand der jeweiligen Gruppen (linksseitige, rechtsseitige und gesunde Kontrollgruppe) zur Untersuchung der Symptomausprägung als Betrag dargestellt. Man sieht, dass die Kontrollgruppe die schnellste Zeit erreicht hat. Die IPS-Gruppen sind annähernd gleich schnell. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen

linksbetonter und rechtsbetonter Motor-Symptom-Lateralität. Beide IPS-Gruppen waren signifikant schlechter als die gesunde Kontrollgruppe.

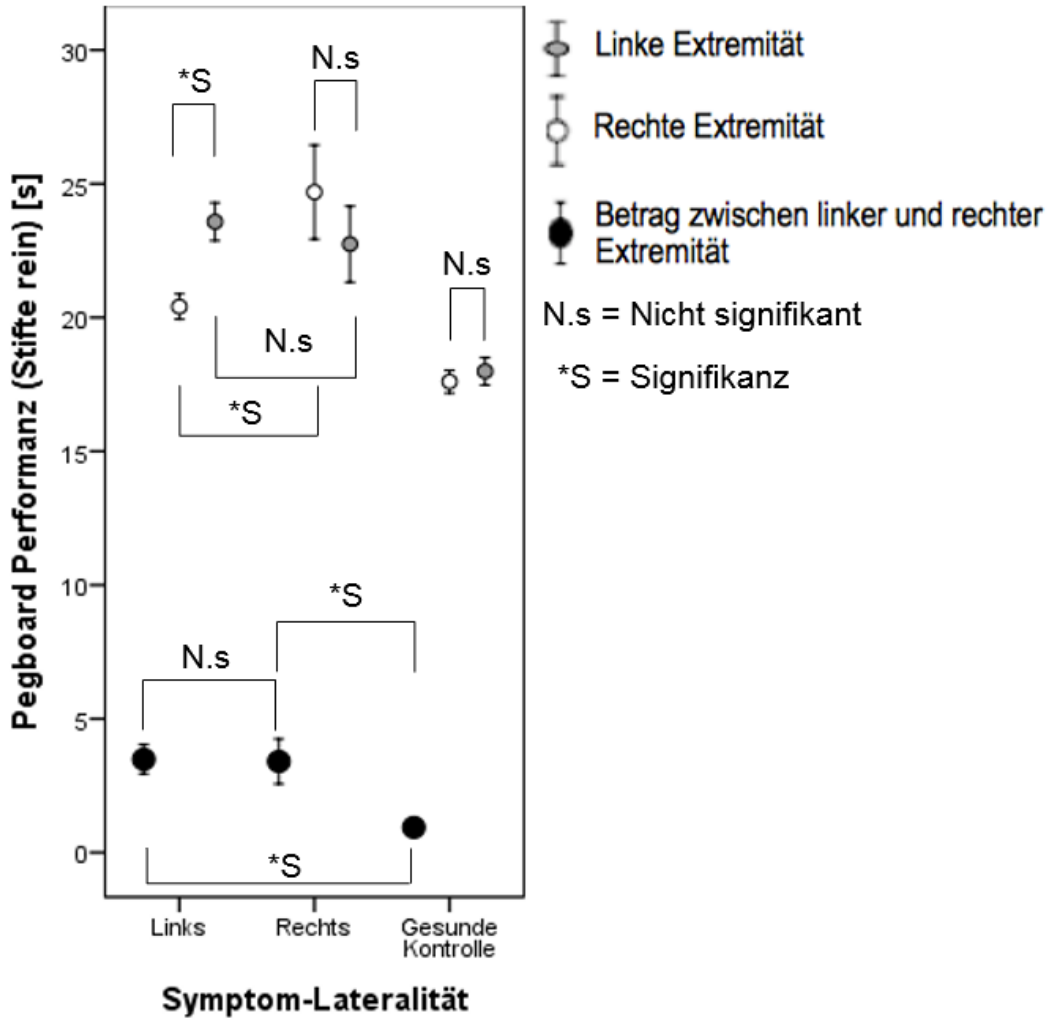


Abbildung 8: Pegboard Performanz: Alle Holzstifte einsetzen

## 4. Diskussion

Ziel der Arbeit war es, den Einfluss der Motor-Symptom-Lateralität auf klinische Parameter des IPS näher zu untersuchen. Die vorliegende Studie umfasste 34 rechtshändige Patienten mit IPS sowie 19 gesunde Kontrollprobanden. Die einzelnen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf Medikationseinnahme, Geschlecht, Alter, Händigkeit, Bildungsstand, Krankheitsdauer bzw. Erstmanifestation, sondern lediglich bzgl. ihrer Symptom-Lateralität.

Bei rechts- bzw. linksdominanter Motor-Symptom-Lateralität waren die MDS-UPDRS III Werte der betroffenen Seite, wie zu erwarten, signifikant höher (Abbildung 2 und 3).

Schaut man sich aber die Summe der lateralisierten Items gemäß ihrer Motor-Symptom-Lateralität an, d.h. die Summe aller linksseitigen Items bei Probanden mit linksbetonter Motor-Symptom-Lateralität und die Summe aller rechtsseitigen Items bei Patienten mit rechtsdominanter motorischer Symptom-Lateralität, zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Abbildung 4). Die Symptomschwere war bei unseren IPS-Gruppen also vergleichbar. Der Betrag der erreichten Punkte der linken und rechten Körperhälfte war bei beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (Abbildung 5).

Bei der klinischen Untersuchung zeigte sich daher eine ähnlich schwere Lateralität der motorischen Symptome und kein signifikant unterschiedliches Kompensationsvermögen, sei es bei links- oder rechtsbetonter Motor-Symptom-Lateralität.

Die jeweils mehr betroffene Hand der IPS-Gruppen war auch bei der Pegboard-Leistung jeweils signifikant schlechter als die weniger betroffene Hand beim Drehen und Wiedereinsetzen der Holzstifte. Bei der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen rechter Hand und linker Hand, obwohl eigentlich zu erwarten wäre, dass die rechte Hand bei Rechtshändern deutlich schneller ist als die linke Hand.

Nicht unerwartet war die Ausführung der rechten Hand bei rechtsbetonter Motor-

Symptom-Lateralität deutlich schlechter als bei linksseitiger Motor-Symptom-Lateralität. Probanden mit rechtsdominanter Motor-Symptom-Lateralität waren deutlich langsamer als IPS-Rechtshänder, die eine linksdominante Motor-Symptom-Lateralität besaßen. Interessanterweise zeigte sich kein signifikanter Unterschied, wenn dieselbe Konstellation mit linksbetonter Motor-Symptom-Lateralität betrachtet wurde. Aufgrund der höheren Komplexität der linken Hemisphäre und somit der rechten, dominanten Hand, wäre zu erwarten gewesen, dass das Kompensationsvermögen bei rechtsdominanter Motor-Symptom-Lateralität besser ist und somit die IPS-Patienten bessere Ergebnisse erzielen als bei linksbetonter Motor-Symptom-Lateralität, wie es andere Studien zeigten (Haaxma et al. 2010, Ham et al. 2015).

Das gegenteilige Ergebnis war jedoch der Fall. Patienten mit linksbetonter Motor-Symptom-Lateralität unterschieden sich bzgl. ihrer Performanz nicht signifikant von der linksseitigen Leistung von Patienten mit rechtsbetonter Motor-Symptom-Lateralität. Schaut man sich den Betrag von Patienten mit linksbetonter Motor-Symptom-Lateralität und von den gesunden Kontrollgruppen an, zeigte sich ein signifikanter Unterschied, der schon aufgrund der betroffenen Motor-Symptom-Lateralität zu erwarten gewesen wäre, nicht. Zwischen dem Betrag der rechtsbetonten Motor-Symptom-Lateralität und dem Betrag der Kontrollgruppen zeigte sich wider Erwarten ein signifikanter Unterschied. IPS-Patienten mit rechtsbetonten motorischen Symptomen schnitten unabhängig von der Hand, die sie benutzen, schlechter ab als gesunde Kontrollen. Vergleicht man die zwei IPS-Gruppen im Betrag miteinander, so war jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der Ausführung der rechten und linken Hand zu verzeichnen.

In Bezug auf die zum Einsetzen benötigte Zeit und das Herausnehmen in Abhängigkeit der Motor-Symptom-Lateralität, waren die IPS-Patienten mit rechtsdominanten motorischen Symptomen deutlich langsamer als IPS-Patienten mit linksseitiger Motor-Symptom-Lateralität. Dies widerlegt erneut die Annahme, dass IPS-Rechtshänder mit rechtsbetonter Motor-Symptom-Lateralität ein besseres Kompensationsvermögen besitzen als IPS-Patienten mit linksdominanter Motor-Symptom-Lateralität. Es zeigte sich eine signifikant



schlechtere Zeit der rechten Hand von IPS-Patienten mit rechtsdominanter Motor-Symptom-Lateralität im Vergleich zur rechten Hand von IPS-Patienten mit linksbetonten motorischen Symptomen.

Wie schon in der ersten Aufgabenstellung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der linken Hand von IPS-Patienten mit linksbetonter Motor-Symptom-Lateralität und der linken, weniger betroffenen Hand von IPS-Patienten mit rechtsdominanten motorischen Symptomen verzeichnet werden. In dieser Hinsicht war die Leistung der linken Hand, ob sie mehr oder weniger betroffen war, nicht signifikant verschlechtert, so dass man hier einen Kompensationsmechanismus vermuten könnte.

Vergleicht man in beiden Aufgabenstellungen die linke und rechte Hand der IPS-Gruppen miteinander, so findet sich bei IPS-Patienten mit linksbetonter Motor-Symptom-Lateralität eine deutlich langsamere Bewegungsausführung der linken Hand im Vergleich zur weniger betroffenen rechten Hand. Bei Patienten mit rechtsbetonter motorischer Symptom-Lateralität findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen der rechten, betroffenen Hand und der linken, weniger betroffenen Hand.

Kein signifikanter Unterschied konnte ebenfalls zwischen der Leistung der linken und rechten Hand bei gesunden Kontrollen gefunden werden. Schaut man sich die Beträge der Gruppen an, so fand sich jedoch nur in Bezug auf die gesunde Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied der beiden IPS-Gruppen. Die Leistung der Kontrollgruppen, egal ob bei linker oder rechter Hand, war deutlich besser als die der IPS-Gruppen. Dies ist bei neurologisch gesunden Hemisphären zu erwarten. Zwischen den beiden IPS-Gruppen konnte sich jedoch in Bezug auf die Beträge kein signifikanter Unterschied herauskristallisieren.

Bezüglich unserer Hypothesen ergeben sich daher unter Berücksichtigung der Datenanalyse folgende Schlussfolgerungen:

Die Symptome auf der korrespondierenden Seite waren sowohl beim MDS-UPDRS III wie auch beim Pegboard signifikant ausgeprägt. Beim Pegboard

zeigte sich bei IPS-Patienten mit linksbetonten motorischen Symptomen eine durchgehend schlechtere Performanz der linken Seite im Vergleich zur rechten Seite.

Die Leistung der rechten Hand bei IPS-Patienten mit linksbetonter Motor-Symptom-Lateralität war in den meisten Fällen annähernd so gut wie die der Kontrollgruppen. Bei IPS-Patienten mit rechtsbetonter Motor-Symptom-Lateralität zeigte sich nur bei der ersten Aufgabe ein signifikanter Unterschied zwischen der rechten und linken Hand. Dabei war die rechte, mehr betroffene und dominante Hand deutlich schlechter als die linke. Bei den beiden folgenden Aufgaben zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der dominanten, mehr betroffenen, rechten Hand und weniger betroffenen, linken Hand. Die IPS-Patienten mit rechtsdominanter Motor-Symptom-Lateralität waren aber insgesamt langsamer als IPS-Patienten mit linksbetonten motorischen Symptomen.

Dies widerlegt teilweise die Hypothese, dass die motorischen Symptome auf der korrespondierenden Seite, sei sie links oder rechtsdominant, (signifikant) stärker ausgeprägt sind, als auf der nicht betroffenen Seite (Hypothese 1).

Die zweite Hypothese, welche besagt, dass bei rechtsdominanter Motor-Symptom-Lateralität die Gesamthöhe der Symptomschwere niedriger ist als bei linksbetonter Motor-Symptom-Lateralität, wurde in der Arbeit nicht bestätigt. Eine bessere Performanz, die das Vorhandensein eines besseren Kompensationsvermögens der dominanten linken Hemisphäre nahelegen würde, zeigte sich weder bei der Aufgabenbewältigung beim Pegboard-Test noch beim MDS-UPDRS III. Es war sogar das Gegenteil der Fall. Die IPS-Patienten mit rechtsbetonten motorischen Symptomen absolvierten beim Pegboard die Aufgaben signifikant schlechter als Probanden mit linksdominanten motorischen Symptomen. Zudem war die linksseitige Performanz von Patienten mit linksbetonter Motor-Symptom-Lateralität bei der Durchführung der Aufgaben des Pegboard durchgehend nicht signifikant schlechter als die linkshändige Ausführung der Aufgaben von IPS-Patienten mit rechtsbetonter Motor-Symptom-Lateralität.

Patienten mit rechtsdominanten motorischen Symptomen brauchten insgesamt mehr Zeit, um die Aufgaben zu absolvieren als Patienten mit linksdominanten motorischen Symptomen. Dies lässt vermuten, dass eine rechtsbetonte Motor-Symptom-Lateralität eine globale Verschlechterung des motorischen Kortex, zumindest der oberen Extremität, bewirkt. Eine linksbetonte Motor-Symptom-Lateralität wirkt sich jedoch nur partiell, d.h. vor allem auf die linke Extremität und insgesamt milder auf den gesamten motorischen Kortex beider Hemisphären aus. Die im Pegboard beschriebene Leistung der rechten Hand von IPS-Patienten mit linksbetonten motorischen Symptomen war nur eine Nuance langsamer als die der gesunden Kontrollgruppe. Es ist daher zu erwägen, ob das Kompensationsvermögen auf der nicht dominanten rechten Gehirnhälfte höher ist als auf der dominanten linken Gehirnhälfte.

Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die dominante linke Gehirnhälfte, die auch für die Händigkeit verantwortlich ist, durch höhere Anforderungen einen erhöhten metabolischen Stoffwechsel und vermutlich ein komplexeres, ausgeprägteres neuronales Netzwerk als die Gegenseite besitzt. Durch erhöhten Stoffwechsel und hierdurch fortlaufenden oxidativen Stress in der dominanten Gehirnhälfte könnte eine Degeneration der dopaminergen Zellen einen größeren Einfluss auf die dominante Gehirnhälfte haben als auf die nicht dominante Gehirnhälfte.

In anderen Studien zeigte sich bereits, dass die dominante Gehirnhälfte für die Entwicklung eines IPS vulnerabler ist als die nicht dominante Gehirnhälfte. Z.B. van der Hoorn et al. 2012 aber auch Classen et al 2016 zeigten, dass die kortikalen Degenerationen vor allem in den ersten Jahren der Erkrankung vorzugsweise die linke Hemisphäre betreffen. Ihre Studien-Kohorte beinhaltete 205 Patienten, die anhand ihrer Krankheitsdauer (länger oder kürzer als 10 Jahre) in ein frühes oder spätes Stadium unterteilt wurden. Mittels MRT wurde das Maß der Gehirnatrophie zwischen den Stadien verglichen. Es zeigte sich eine ausgeprägte Atrophie des Gehirnes im Frühstadium, die nur die linke Gehirnhälfte betraf. Erst im Spätstadium zeigte sich eine Atrophie der rechten Gehirnhälfte. Bei weiteren Untersuchungen kristallisierte sich heraus, dass die

linksseitige Gehirnatrophie im Frühstadium unabhängig von der Händigkeit und der Körperhälfte war, in der die Beschwerden zuerst entstanden waren. Auch in einer anderen Studie konnte diese verstärkte Degeneration der linken Gehirnhälfte bestätigt werden (Santos et al. 2016). Heinrichs-Graham et al. stellten 2014 in ihrer Studie dar, dass Patienten mit linksbetonten motorischen Beschwerden ein „intakteres“ neuronales Netzwerk besitzen, welches Bewegungsabläufe „störungsfreier“ durchführt. In ihrer Studie wurden mittels EEG abgeleitete Beta-Wellen bei IPS-Patienten untersucht. Die IPS-Patienten wurden in Hinsicht auf ihre Motor-Symptom-Lateralität unterteilt. IPS-Patienten mit linksdominanten, motorischen Symptomen hatten demnach stärkere ereigniskorrelierende Potenziale während ihrer Bewegungen im Vergleich zu IPS-Patienten mit rechtsbetonter Motor-Symptom-Lateralität und dies unabhängig davon ob sie die betroffene Körperhälfte oder die Gegenseite verwendeten oder nicht.

Hieraus schlossen die Autoren, dass die motorischen Schleifen bei IPS-Patienten mit linksdominanter motorischer Symptomatik besser erhalten sind als bei IPS-Patienten, die rechtsseitig betroffen waren und zwar unabhängig davon, ob sie die in Hinblick auf die Motor-Symptom-Lateralität betroffene Extremität oder die nicht betroffene Extremität bewegten (Heinrichs-Graham et al. 2017).

Es lag die Vermutung nahe, dass rechtsbetonte Beschwerden einen größeren Einfluss auf den primären motorischen Kortex haben könnten als bisher gedacht (Heinrichs-Graham et al. 2017). Auch wurde in der Studie vermutet, dass die charakteristische Motor-Symptom-Lateralität, die beim IPS auftritt, in Bezug auf die neuronale Aktivität in Ruhe oder bei Bewegung weiterhin bestehen bleibt. Diese Asymmetrie beschränkt sich nicht auf die Basalganglien, sondern ist vermutlich darüber hinaus in weiteren neuronalen Netzwerken vorhanden.

Auch in den Untersuchungen der MODEP-Pilotstudie waren die IPS-Patienten, die eine linksbetonte motorische Symptom-Lateralität hatten, im Pegboard mindestens genauso gut wie IPS-Patienten mit rechtsseitiger Motor-Symptomlateralität, die linksseitig weniger Beschwerden hatten. Munhoz et al. zeigten in ihrer Studie, dass Patienten mit IPS, die nach 20 Jahren

Krankheitsdauer immer noch ambulant behandelt wurden und einen frühen Krankheitsbeginn hatten, häufig Linkshänder waren und/ oder die Symptomausprägung überwiegend auf der linken Körperhälfte hatten (Munhoz et al. 2013). Zusätzlich traten in dieser Gruppe vermehrt Psychosen auf. Interessanterweise wurde eine ausgeprägte Symptomschwere bei Linkshändern mit linksbetonten motorischen Beschwerden gefunden, sodass auch eine Assoziation mit der Händigkeit vermutet wurde.

Abschließend kann man sagen, dass sowohl der MDS-UPDRS III, wie auch das Pegboard sehr gut zur klinischen Beurteilung des Krankheitsverlaufs bzw. der motorischen Symptomausprägung bei IPS-Patienten herangezogen werden können. Der MDS-UPDRS III umfasst in seiner Gesamtheit die Rigidität, den Tremor und die Feinmotorik des zu untersuchenden Patienten. Jedoch ist er abhängig von der Erfahrung und dem Urteilsvermögen des jeweiligen Untersuchers, auch wenn durch präzise beschriebene Bewertungskriterien die Subjektivität eingeschränkt werden kann.

Im Gegensatz zum MDS-UPDRS III, der untersucherabhängig ist und einen erfahrenen Untersucher bedarf, ist durch die Verwendung des Pegboard eine objektivere Messung möglich. Es ist ein standardisiertes, objektives Messsystem, mit dem man neben der Schnelligkeit auch visuell-motorische sowie feinmotorische Fähigkeiten (Einsetzen und Herausnehmen der Holzstifte) der oberen Extremität untersuchen kann. Die Aufgabenstellungen sind leicht zu vermitteln und durchzuführen. Auch ist das Pegboard in unterschiedlichen Settings einsetzbar und kann daher definitiv zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs bei IPS-Patienten empfohlen werden.

## 5. Limitationen

In Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse dieser Dissertationsarbeit müssen einige Limitationen genannt werden. Zuerst sollte hier die relativ geringe Anzahl der Studienteilnehmer hervorgehoben werden, die für die Fragestellung unserer Studie herangezogen werden konnte. Die Untersuchung selbst fand im Rahmen einer Pilotstudie (MODEP) statt, in der aus einer Vielzahl von potentiellen Progressionsmarkern des IPS die vielversprechendsten selektiert werden sollten. Das Potential solcher Progressionsparameter soll hierbei auch schon in kleinen Kohorten anwendbar und erkennbar sein.

Ein weiterer, limitierender Faktor ist, dass unsere Studien-Kohorten bzgl. ihrer Motor-Symptom-Lateralität, nicht aber bzgl. ihrer Subtypen (Tremor-, Rigor-, Akinetischer-Typ) unterteilt wurden, sodass keine Aussage darüber getätigt werden kann, ob diese Subtypen das Verhalten beeinflussen.

Des Weiteren wurden in dieser Studienarbeit nur Rechtshänder bzgl. ihrer Symptom-Lateralität untersucht.

Es bedarf einer weiteren Untersuchung im longitudinalen Verlauf, um zu analysieren, ob sich die Resultate der IPS-Patienten mit linksseitiger Motor-Symptom-Lateralität bei Rechtshändigkeit weiterhin von den jenen unterscheidet, die auf der linken Seite weniger betroffen sind (IPS-Patienten mit rechtsseitiger Motor-Symptom-Lateralität). Auch stellt sich die Frage, ob es sich bei einfachen und herausfordernden Aufgaben ähnlich verhält. Zudem sollte man untersuchen, ob bei Linkshändern gleiche Ergebnisse erzielt werden können.

## 6. Zusammenfassung

Das IPS ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung, deren Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt. Kardinalsymptome der Erkrankung sind die motorischen Symptome Rigor, Tremor, Bradykinese, zudem spielt die posturale Instabilität eine wichtige Rolle. Hinzu kommen sehr häufig nicht-motorische Beschwerden, unter anderem neuropsychiatrische Symptome, Schlafstörungen, autonome Störungen und sensorische Störungen. Bisher sind die genauen Ursachen, die zur Krankheitsentstehung beitragen, noch nicht genau geklärt. Neben genetischen Faktoren vermutet man bisher multifaktorielle Auslöser. Gleichwohl die Entstehung nicht vollständig geklärt ist, ist allen Entstehungstheorien gemeinsam, dass es im Verlauf zu einem Untergang dopaminergener Neuronen in der Substantia nigra pars compacta und im Striatum kommt. Hierbei treten erst Symptome auf, wenn 50-60% der dopaminergen Zellen untergegangen sind.

Charakteristisch für das IPS ist die Lateralität der motorischen Symptome. Im Verlauf greifen die Symptome zwar auf die Gegenseite über, jedoch sind sie auf der initial aufgetretenen Seite fast immer über den Verlauf der Erkrankung ausgeprägter. Diese Motor-Symptom-Lateralität ist für das IPS typisch und unterscheidet es von anderen neurodegenerativen Erkrankungen. Ein Zusammenhang zwischen der Lateralität und der Qualität der auftretenden Symptome, welche eine Vorhersagekraft über den Krankheitsverlauf haben kann, wurde bereits vor etwa 40 Jahren vermutet.

In jüngsten Studien wurde eine mögliche Korrelation zwischen der Händigkeit und der Motor-Symptom-Lateralität beobachtet. Da das gesunde Gehirn bereits eine asymmetrische Aufteilung der dopaminergen Zellen zu Gunsten der linken Gehirnhälfte aufweist, wurde vermutet, dass der Untergang der dopaminergen Zellen mit den motorischen Symptomen korreliert. Dementsprechend wurde die Hypothese formuliert, dass die linke Gehirnhälfte ein größeres Kompensationsvermögen als die Gegenseite aufweist. Als Grund für diese ungleiche Verteilung der dopaminergen Zellen wurde die komplexere, ausgeprägtere neuronale Vernetzung der linken Hemisphäre erwähnt, die in den

meisten Fällen für die Sprache und Händigkeit verantwortlich ist.

Konträr zu dieser Hypothese wurde vermutet, dass sich eine rechtsbetonte Motor-Symptom-Lateralität prognostisch ungünstig auf den Krankheitsverlauf bzgl. der motorischen Symptome auswirkt. EEG-Untersuchungen zeigten, dass die Bewegungsabläufe bei Patienten mit linksseitiger Motor-Symptom-Lateralität weniger angegriffen sind. Im Gegensatz hierzu zeigte sich die rechtsseitige Motor-Symptom-Lateralität prognostisch ungünstig. In der Tat konnte in Studien, die die Krankheitsdauer untersuchten, bestätigt werden, dass Patienten, die schon seit 20 Jahren mit der Erkrankung lebten, häufig eine linksdominante Symptom-Lateralität aufwiesen. Es scheint, dass die einzigartige Spezialisierung der linken, dominanten Gehirnhälfte aufgrund dieser Präzision anfälliger für degenerative Prozesse ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der Motor-Symptom-Lateralität und Händigkeit auf klinische Parameter der Parkinson-Erkrankung untersucht. Als Untersuchungsmethoden wurden der MDS-UPDRS III und das Pegboard ausgewählt.

Bei der Auswertung waren die MDS-UPDRS III Werte bei rechtsbetonter bzw. linksbetonter Symptom-Lateralität auf der mehr betroffenen Seite entsprechend signifikant höher als auf der weniger betroffenen Seite. Der Betrag zwischen der rechten und linken Hand unterschied sich innerhalb der IPS-Gruppen mit linker oder rechter Motor-Symptom-Lateralität nicht signifikant.

Bei den Untersuchungen mit dem Pegboard waren IPS-Patienten mit einer rechtsdominanten Motor-Symptom-Lateralität signifikant langsamer als jene, die eine linksbetonte Motor-Symptom-Lateralität besaßen. Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen IPS-Patienten mit linksseitiger Motor-Symptom-Lateralität und IPS-Patienten, die weniger linksseitige Symptomausprägungen besaßen (in unserer Studie IPS-Patienten mit rechtsseitiger Motor-Symptom-Lateralität), verzeichnet werden. Man könnte hier annehmen, dass sich die linksbetonte Symptom-Lateralität nicht wesentlich auf die Leistung der jeweiligen IPS-Patienten auswirkt. Dies würde die Hypothese



bekräftigen, dass bei IPS-Patienten mit linksseitiger Motor-Symptom-Lateralität die neuronalen Bewegungsschleifen intakter sind als bei IPS-Patienten mit rechtsseitiger Motor-Symptom-Lateralität. Hieraus könnte man schlussfolgern, dass die linke, dominante Gehirnhälfte aufgrund ihres ausgeprägten und komplexen neuronalen Netzwerks anfälliger für die pathophysiologischen Prozesse des IPS im Vergleich zur Gegenseite ist.

Zukünftige Studien sollten darauf abzielen, den Unterschied und die Störanfälligkeit in Bezug auf neurodegenerative Prozesse zwischen den beiden Gehirnhemisphären zu erforschen. Es ist wichtig, die biochemischen und pathologischen Wirkungsmechanismen zu eruieren, um in Zukunft Therapien zu entwickeln. Auch sollte man weiter prüfen, ob die Atrophie der linken Gehirnhemisphäre mit der Händigkeit assoziiert ist oder ob ein anderer Wirkmechanismus hierfür verantwortlich ist. Studien-Kohorten mit Linkshändern in Vergleich zu Studien-Kohorten mit Rechtshändern mit linksdominanter Symptom-Lateralität wären hier sinnvoll. Ob die motorische Symptomqualität in Bezug auf die Motor-Symptom-Lateralität einen prognostischen Einfluss hat, sollte ebenfalls geklärt werden. Weiterhin stellt sich die Frage, ob die nicht motorischen IPS-Symptome einer Gehirnhemisphäre oder einer bestimmten Motor-Symptom-Lateralität zuzuschreiben sind.

## **7. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Beschreibung der Kohorte.....	27
--	----

## 8. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Anleitung zum Functional Dexterity Test am Pegboard (Stegink et al. 2003) .....	24
<b>Abbildung 2:</b> MDS-UPDRS III: Summe aller linksseitigen Items .....	28
<b>Abbildung 3:</b> MDS-UPDRS III: Summe aller rechtsseitigen Items.....	29
<b>Abbildung 4:</b> MDS-UPDRS III: Summe aller lateralisierten Items .....	31
<b>Abbildung 5:</b> MDS-UPDRS III: Betrag der Differenz von rechts- und links lateralisierten Items .....	32
<b>Abbildung 6:</b> Holzstifte herausnehmen und drehen .....	35
<b>Abbildung 7:</b> Alle Holzstifte herausnehmen.....	37
<b>Abbildung 8:</b> Alle Holzstifte einsetzen .....	39

## 9. Literaturverzeichnis

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A. Prevalence and Characteristics of Dementia in Parkinson Disease: An 8-Year Prospective Study. *Arch Neurol*.2003;60(3):387-392. doi:10.1001/archneur.60.3.387.

Abe K, Terakawa H, Takanashi M, Watanabe Y, Tanaka H. Proton magnetic resonance spectroscopy of patients with parkinsonism. 2000;52(6):589-595.

Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(SUPPL. 11). doi:10.1002/mds.20460.

American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.

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

Antal A, Polania R, Schmidt-Samoa C, Dechent P, Paulus W. Transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex during fMRI. *Neuroimage*.2011;55(2):590-596. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.11.085.

Baumann CR, Held U, Valko PO, Wienecke M, Waldvogel D. Body side and predominant motor features at the onset of Parkinson's disease are linked to motor and nonmotor progression. *Mov Disord*. 2014;29(2):207-213. doi:10.1002/mds.25650.

BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004

Benamer, Hani & Patterson, J & Wyper, David & Hadley, D & Macphee, Graeme & Grosset, Donald. (2000). Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 15. 692-8. 10.1002/1531-8257(200007)15:4<>1.0.CO;2-Z.

E Benarroch, E & Schmeichel, Ann & E Parisi, J. (2000). Involvement of the ventrolateral medulla in parkinsonism with autonomic failure. *Neurology*. 54. 963-8. 10.1212/WNL.54.4.963

Berg D. Biomarkers for the early detection of Parkinson's and Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis.* 2008;5(3-4):133-136. doi:10.1159/000113682.

Bernhard FP, Heinzel S, Binder G, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in Parkinson's disease: Potential as trait-, progression- and prediction marker and confounding factors. *PLoS One.* 2016;11(3):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0150552

Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Review of Two Interconnected, Episodic Phenomena. 2004;19(8):871-884. doi:10.1002/mds.20115.

Bohnen NI, Albin RL, Koeppe RA, et al. Positron emission tomography of monoaminergic vesicular binding in aging and Parkinson disease. 2006;1198-1212. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600276.

Bohnen NI, Kuwabara H, Constantine GM, Mathis CA, Moore RY. *Grooved Pegboard Test as a Biomarker of Nigrostriatal Denervation in Parkinson's Disease.* Vol 424.; 2007. doi:10.1016/j.neulet.2007.07.035.

Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the *LRRK2* Gene Associated with Autosomal Recessive Early-Onset Parkinsonism. *Science* (80- ). 2003;299(5604):256 LP - 259. doi:10.1126/science.1077209

Borreguero DGE, Larrosa O, Bravo M, Jimé A. Parkinson's disease and sleep. 2003;7(2). doi:10.1053/smr.2002.0229.

Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197-211. doi:10.1016/S0197-4580(02)000659.

Bryden PJ, Roy EA. A new method of administering the Grooved Pegboard Test: Performance as a function of handedness and sex. *Brain Cogn.* 2005;58(3):258-268. doi:10.1016/j.bandc.2004.12.004.

Burn DJ. Beyond the iron mask: Towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17(3):445-454. doi:10.1002/mds.10114.

Calne DB, Wolters EC, Donia E, Dunckley D. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2007

Cavill S, Bryden P. Development of handedness: Comparison of questionnaire and performance-based measures of preference. *Brain Cogn*. 2003;53(2):149-151. doi:10.1016/S0278-2626(03)00098-8

Caviness JN, Hentz JG, Evidente VG, et al. Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2007;13(6):348-354. doi:10.1016/j.parkreldis.2007.01.003.

Chalovich JM, Eisenberg E. NIH Public Access. *Magn Reson Imaging*. 2013;31(3):477-479. doi:10.1016/j.immuni.2010.12.017. Two-stage.

Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):235-245. doi:10.1016/S1474-4422(06)70373-8.

Chaudhuri KR, Schapira AH V. Non-motor symptoms of Parkinson ' s disease : dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):464-474. doi:10.1016/S1474-4422(09)70068-7.

Cheesman AL. Lateralisation of striatal function: evidence from 18F-dopa PET in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(9):1204-1210. doi:10.1136/jnnp.2004.055079.

Chen C, Turnbull DM, Reeve AK. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease—cause or consequence? *Biology (Basel)*. 2019;8(2):1-26. doi:10.3390/biology8020038

Cherian A, Divya KP. Genetics of Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(6):1297-1305. doi:10.1007/s13760-020-01473-5

Choe B.Y., Park J.W., Lee K.S., Son B.C., Kim M.C., Kim B.S., Suh T.S., Lee H.K., Shinn K.S. Neuronal laterality in Parkinson's disease with unilateral symptom by in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. *Investig. Radiol*. 1998;33:450–455.

Christine M. Gangbildveränderungen im Rahmen von Dual-Tasking bei Parkinson-Patienten und Gesunden vorgelegt von. 2015.

Claassen DO, Mcdonell KE, Donahue M, et al. Cortical asymmetry in Parkinson ' s disease : early susceptibility of the left hemisphere. 2016;(August):1-10. doi:10.1002/brb3.573.

Cooper CA, Mikos AE, Wood MF, et al. Does laterality of motor impairment tell us something about cognition in Parkinson disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(4):315-317. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.07.009.

Cubo E, Martín PM, Martín-Gonzalez JA, Rodríguez-Blázquez C, Kulisevsky J. Motor laterality asymmetry and nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(1):70-75. doi:10.1002/mds.22896.

de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(6):525-535. doi:10.1016/S1474-4422(06)70471-9.

Dhawan V, Healy DG, Pal S, Chaudhuri KR. Sleep-related problems of Parkinson's disease. *Age Ageing.* 2006;35(3):220-228. doi:10.1093/ageing/afj087.

Dickson DW, Braak H, Duda JE, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2009;8(12):1150-1157. doi:10.1016/S1474-4422(09)70238-8.

Diederich NJ, Raman R, Leurgans S, Goetz CG. Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2002;59(8):1249-1252. doi:10.1001/archneur.59.8.1249

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

Djaldetti R, Ziv I, Melamed E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(9):796-802. doi:10.1016/S1474-4422(06)70549-X.

Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. 2005:1314-1322. doi:10.1093/brain/awh445.

Doostzadeh J, Tetrud JW, Allen-Auerbach M, Langston JW, Schüle B. Novel features in a patient homozygous for the L347P mutation in the PINK1 gene. *Park Relat Disord.* 2007;13(6):359-361. doi:10.1016/j.parkreldis.2006.08.009.

Dubois B, Schrag A, Lang AE, et al. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Mov Disord Soc.* 2008:738-750.

Ebermant ANLI. s Point of View : Dementia in Parkinson's. *Science (80- ).* 1997;8020(97).

Emre M. Rivastigmine for the treatment of dementia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:S457-S461.

Fleming L, Mann JB, Bean J, Briggles T, Sanchez-Ramos JR. Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann Neurol*. 1994;36(1):100-103. doi:10.1002/ana.410360119

Francois JG, Vingerhoets, Schulzer M, Calne DB, Snow BJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol*. 1997;41(1):58-64. doi:10.1002/ana.410410111.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198. doi:https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6

Fullard ME, Morley JF, Duda JE. Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease. *Neurosci Bull*. 2017;33(5):515-525. doi:10.1007/s12264-017-0170-x

Gaetz W, Edgar JC, Wang DJ, Roberts TPL. Relating MEG measured motor cortical oscillations to resting  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA) concentration. *Neuroimage*. 2011;55(2):616-621. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.12.077.

Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 1999;56(1):33-39. doi:10.1001/archneur.56.1.33

Gerlach, Reichmann, Riederer Die Parkinson-Krankheit S. 27, Springer-Verlag/Wien 2007, Doi:10.1007/978-3-211-48547-,

Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry*. 1988;51(6):745 LP - 752. doi:10.1136/jnnp.51.6.745

Ginestet CE, Simmons A. Statistical parametric network analysis of functional connectivity dynamics during a working memory task. *Neuroimage*. 2011;55(2):688-704. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.11.030.

Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale Presentation and Clinimetric Testing Results. 2008;23(15):2129-2170. doi:10.1002/mds.22340

Gómez-Esteban JC, Tijero B, Ciordia R, et al. Factors influencing the symmetry of Parkinson's disease symptoms. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(4):302-305. doi:10.1016/j.clineuro.2009.12.017.



Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Horstink MWIM. Comparison of a Timed Motor Test Battery to the Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III in Parkinson's Disease. 2008;23(12):1707-1717. doi:10.1002/mds.22197

Haaxma CA, Helmich RCG, Borm GF, Kappelle AC, Horstink MWIM, Bloem BR. Side of symptom onset affects motor dysfunction in Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2010;170(4):1282-1285. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.07.030.

Ham JH, Lee JJ, Kim JS, Lee PH, Sohn YH. Is Dominant-Side Onset Associated With a Better Motor Compensation in Parkinson's Disease? *Mov Disord*. 2015;30(14):1921-1925. doi:10.1002/mds.26418.

Heinrichs-Graham E, Wilson TW, Santamaria PM, et al. Neuromagnetic evidence of abnormal movement-related beta desynchronization in Parkinson's disease. *Cereb Cortex*. 2014;24(10):2669-2678. doi:10.1093/cercor/bht121.

Heinrichs-Graham, Elizabeth & M. Santamaria, Pamela & Gendelman, Howard & Wilson, Tony. (2017). The cortical signature of symptom laterality in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*. 14. 10.1016/j.nicl.2017.02.010.

Hernandez DG, Reed X, Singleton AB. Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *J Neurochem*. October 2016;59-74. doi:10.1111/jnc.13593

Higginson CI, Lanni K, Sigvardt KA, Disbrow EA. The contribution of trail making to the prediction of performance-based instrumental activities of daily living in Parkinson's disease without dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2013;35(5):530-539. doi:10.1080/13803395.2013.798397

Hinrichs C, Singh V, Xu G, Johnson SC. Predictive markers for AD in a multi-modality framework: An analysis of MCI progression in the ADNI population. *Neuroimage*. 2011;55(2):574-589. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.081.

Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism : onset , progression , and mortality. 1967;17(May).

Holtkamp M, Buchheim K, Siegmund H, Meierkord H. Optical imaging reveals reduced seizure spread and propagation velocities in aged rat brain in vitro. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):345-353. doi:10.1016/S0197-4580(02)00100-8.

Huang Z, de la Fuente-Fernández R, Stoessl AJ. Etiology of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 2003;30 Suppl 1:S10--8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12691472>.

Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(4):368-376. doi:10.1136/jnnp.2007.131045.

Jubault T, Gagnon J-F, Karama S, et al. Patterns of cortical thickness and surface area in early Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2011;55(2):462-467. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.12.043.

Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, et al. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(2):93-101. doi:<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.06.008>

Kanthasamy AG, Kitazawa M, Kanthasamy A, Anantharam V. Dieldrin-induced neurotoxicity: Relevance to Parkinson's disease pathogenesis. *Neurotoxicology.* 2005;26(4 SPEC. ISS.):701-719. doi:10.1016/j.neuro.2004.07.010

Keeser D, Padberg F, Reisinger E, et al. Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: A standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *Neuroimage.* 2011;55(2):644-657. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.12.004.

Kumar K, Westenberger A, Grünewald A. Genetics of Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 2011;31:433-440. doi:10.1055/s-0031-1299782

Kumar KR, Lohmann K, Klein C. Genetics of Parkinson disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol.* 2012;25(4):466-474. doi:10.1097/WCO.0b013e3283547627

Landis BN. Olfaction and its impact for clinicians. *Lancet Neurol.* 2009;8(12):1093. doi:10.1016/S1474-4422(09)70319-9.

Larsen JP, Dupont E, Tandberg E. Clinical diagnosis of Parkinson's disease. Proposal of diagnostic subgroups classified at different levels of confidence. *Acta Neurol Scand.* 2009;89(4):242-251. doi:10.1111/j.1600-0404.1994.tb01674.x.

Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin.* 2016;34(4):955-965. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.012>

Lee CS, Schulzer M, Mak E, Hammerstad JP, Calne S, Calne DB. Patterns of asymmetry do not change over the course of idiopathic parkinsonism: Implications for pathogenesis. *Neurology*. 1995;45(3):435- 439. doi:10.1212/WNL.45.3.435

Maetzler W, Liepelt I, Berg D. Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1158-1171. doi:10.1016/S1474-4422(09)70291-1.

Martinu K, Nagano-Saito A, Fogel S, Monchi O. Asymmetrical effect of levodopa on the neural activity of motor regions in PD. *PLoS One*. 2014;9(11). doi:10.1371/journal.pone.0111600.

Massano J, Bhatia KP. Clinical approach to Parkinson's disease: Features, diagnosis, and principles of management. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(6):1-15. doi:10.1101/cshperspect.a008870.

Mcnamara P, Stavitsky K, Harris E, Szent-imrey O, Durso R. Mood , side of motor symptom onset and pain complaints in Parkinson ' s disease. 2010:519-524. doi:10.1002/gps.2374.

Medizin D. Feinmotorikstörungen bei Parkinson - Patienten : eine Quer - und Längsschnittstudie mit hochauflösendem Sensor. 2014.

Micó-Amigo ME, Kingma I, Heinzl S, et al. Potential markers of progression in idiopathic Parkinson's disease derived from assessment of circular gait with a single body-fixed-sensor: A 5 year longitudinal study. *Front Hum Neurosci*. 2019;13(February):1-14. doi:10.3389/fnhum.2019.00059

Micó-Amigo ME, Kingma I, Heinzl S, et al. Dual vs. Single Tasking During Circular Walking: What Better Reflects Progression in Parkinson's Disease? *Front Neurol*. 2019;10(May). doi:10.3389/fneur.2019.00372

Miller DB, O'Callaghan JP. Biomarkers of Parkinson's disease: Present and future. *Metabolism*. 2015;64(3):S40--S46. doi:10.1016/j.metabol.2014.10.030.

Molochnikov I, Cohen D. Hemispheric differences in the mesostriatal dopaminergic system. *Front Syst Neurosci*. 2014;8(June). doi:10.3389/fnsys.2014.00110.

Müller T, Schäfer S, Kuhn W, Przuntek H. Correlation between tapping and inserting of pegs in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*. 2000;27(DECEMBER):311-315. doi:10.1017/S0317167100001062.

Munhoz RP, Espay AJ, Morgante F, et al. Long-duration Parkinson's disease: Role of lateralization of motor features. *Park Relat Disord*. 2013;19(1):77-80. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.07.008.

Muzerengi S, Contrafatto D, Chaudhuri KR. Non-motor symptoms: identification and management. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13 Suppl 3:S450-6. doi:10.1016/S1353-8020(08)70048-8.

Nasreddine Z, Phillips N, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

Neurology TL. Movement disorders research: a new decade of cooperation. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1073-. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70308-4.

Nisticò R, Mehdawy B, Piccirilli S, Mercuri N. Paraquat- and rotenone-induced models of Parkinson's disease. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(2):313-322. doi:10.1177/039463201102400205

Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2009;256(SUPPL. 3):293-298. doi:10.1007/s00415-009-5240-1.

Park JS, Davis RL, Sue CM. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: New Mechanistic Insights and Therapeutic Perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(5). doi:10.1007/s11910-018-0829-3

Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. 2002:223-236.

Parsian AJ, Racette BA, Zhao JH, et al. Association of  $\alpha$ -synuclein gene haplotypes with Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2007;13(6):343-347. doi:10.1016/j.parkreldis.2006.12.006.

Pérez-Sánchez JR, Grandas F. Early Postural Instability in Parkinson's Disease: A Biomechanical Analysis of the Pull Test. Hagell P, ed. *Park Dis*. 2019;2019:6304842. doi:10.1155/2019/6304842

Pezard L, Jech R, Růžička E. Investigation of non-linear properties of multichannel EEG in the early stages of Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(1):38-45. doi:10.1016/S1388-2457(00)00512-5

Pikstra ARA, Van Der Hoorn A, Leenders KL, De Jong BM. Relation of 18-F-Dopa PET with hypokinesia-rigidity, tremor and freezing in Parkinson's disease. *NeuroImage Clin*. 2016;11:68-72. doi:10.1016/j.nicl.2016.01.010.

Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, Van Eck-Smit BLF, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004;56(2):173-181. doi:10.1002/ana.20160.

Post B, Merkus MP, De Haan RJ, Speelman JD. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: A systematic review. *Mov Disord*. 2007;22(13):1839-1851. doi:10.1002/mds.21537.

Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J. Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. 2010. doi:10.1136/jnnp.2009.174748.

Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-1601. doi:10.1002/mds.26424

Powell D, Hanson N, Threlkeld AJ, Fang X, Xia R. Enhancement of parkinsonian rigidity with contralateral hand activation. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2011;122(8):1595-1601. doi:10.1016/j.clinph.2011.01.010

Purcell JJ, Napoliello EM, Eden GF. A combined fMRI study of typed spelling and reading. *Neuroimage*. 2011;55(2):750-762. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.11.042.

Quirion R, Neuroanatomy H, Hof PR, et al. Section Editors. *In Vitro*. 2003;25(02):279-292.

Ramagopalan S V., Giovannoni G. Can we predict multiple sclerosis? *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1077-1079. doi:10.1016/S1474-4422(09)70273-X.

Reichmann H. Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*. 2010;7(5):284-290. doi:10.1159/000314478.

Remy P, Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8(3):271-276. doi:10.2466/pms.1958.8.3.271

Riederer P, Sian-H??lsmann J. The significance of neuronal lateralisation in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2012;119(8):953-962. doi:10.1007/s00702-012-0775-1.

Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1128-1139. doi:10.1016/S1474-4422(09)70293-5

Roy EA, Bryden P, Cavill S. Hand differences in pegboard performance through development. *Brain Cogn.* 2003;53(2):315-317. doi:10.1016/S0278-2626(03)00133-7.

Ruprecht-Dörfler P, Klotz P, Becker G, Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity correlates with subtle motor dysfunction in tap dancers. *Park Relat Disord.*

Santos MC, Campos LS, Guimarães RP, et al. Does Side of Onset Influence the Pattern of Cerebral Atrophy in Parkinson's Disease?. *FrontNeurol.* 2016;7:145. Published 2016 Sep 12. doi:10.3389/fneur.2016.00145

Schäffer EC. Verlauf und Diagnostik von Levodopa-induzierten Dyskinesien beim Idiopathischem Parkinsonsyndrom zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität zu Tübingen vorgelegt von Schäffer , Eva Carolin. 2016:144.

Schapira AH V. Etiology of Parkinson's disease. *Neurology.* 2006;66(10 suppl 4):S10-S23. doi:10.1212/WNL.66.10\_suppl\_4.S10.

Schmidt SL, Oliveira RM, Rocha FR, Abreu-Villaca Y. Influences of Handedness and Gender on the Grooved Pegboard Test. *Brain Cogn.* 2000;44(3):445-454. doi:10.1006/brcg.1999.1204.

Schupbach WMM, Corvol J-C, Czernecki V, et al. Segmental progression of early untreated Parkinson's disease: a novel approach to clinical rating. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(1):20-25. doi:10.1136/jnnp.2008.159699.

Seibert TM, Gimbel SI, Hagler DJ, Brewer JB. Parietal activity in episodic retrieval measured by fMRI and MEG. *Neuroimage.* 2011;55(2):788-793. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.11.078.

Serizawa K, Kamei S, Morita A, et al. Comparison of quantitative EEGs between Parkinson disease and age-adjusted normal controls. *J Clin Neurophysiol.* 2008;25(6):361-366. doi:10.1097/WNP.0b013e31818f50de

Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the Nonmotor Symptoms of Parkinson ' s Disease. 2001;16(3):507-510.

Skodda S, Rinsche H, Schlegel U. Progression of dysprosody in Parkinson's disease over time - A longitudinal study. *Mov Disord.* 2009;24(5):716-722. doi:10.1002/mds.22430

Soikkeli R, Partanen J, Soininen H, Pääkkönen A, Riekkinen P. Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991;79(3):159-165. doi:10.1016/0013-4694(91)90134-P

Stewart KC, Fernandez HH, Okun MS, Rodriguez RL, Jacobson CE, Hass CJ. *Side Onset Influences Motor Impairments in Parkinson Disease*. Vol 15.; 2009. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.02.001.

Stocchi F, Rascol O, Huyck S, et al. Randomized trial of pramipexole, given as monotherapy, in patients with early Parkinson disease On behalf of the. 2017.

Toga AW, Thompson PM. Mapping brain asymmetry. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:37

Tomer R, Levin BE, Weiner WJ. Influences Cognition in Parkinson's Disease Side of Onset of Motor Symptoms. 1993:579-584.

Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary Early-Onset Parkinson's Disease Caused by Mutations in *LRRK2*; *Science* (80- ). 2004;304(5674):1158 LP - 1160. doi:10.1126/science.1096284

Van Der Hoorn A, Bartels AL, Leenders KL, De Jong BM. Handedness and dominant side of symptoms in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2011;17:58-60. doi:10.1016/j.parkreldis.2010.10.002.

van der Hoorn A, Burger H, Leenders KL, de Jong BM. Handedness correlates with the dominant parkinson side: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2012;27(2):206-210. doi:10.1002/mds.24007.

Van Uem JMT, Walgaard S, Ainsworth E, et al. Quantitative timed-up-and-go parameters in relation to cognitive parameters and health-related quality of life in mild-to-moderate Parkinson's disease. *PLoS One*. 2016;11(4). doi:10.1371/journal.pone.0151997

Waage et al. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(1):139-148. doi:10.1016/j.neuint.2018.03.001.Current

Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, Kawachi I, Ascherio A. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(6):646-651. doi:10.1002/mds.10425.

Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. 2002:721-725.

Wu T, Hou Y, Hallett M, Zhang J, Chan P. Lateralization of brain activity pattern during unilateral movement in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(5):1878-1891. doi:10.1002/hbm.22743.

Yust-Katz S, Tesler D, Treves TA, Melamed E, Djaldetti R. Handedness as a predictor of side of onset of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(8):633-635. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.01.017.

Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(6):323-332. doi:10.1016/j.parkreldis.2006.12.014.

Zuo L, Motherwell MS. The impact of reactive oxygen species and genetic mitochondrial mutations in Parkinson's disease. *Gene.* 2013;532(1):18-23. doi:10.1016/j.gene.2013.07.085



## **10. Erklärung zum Eigenanteil**

Die Studie sowie das Konzept hierzu wurden von Frau Prof. Dr. Daniela Berg und Herrn Prof. Dr. Walter Maetzler erstellt.

Die Daten, die bei den Untersuchungen erhoben wurden, wurden teils von mir (Pegboard) und teils von Prof. Dr. Walter Maetzler (MDS-UPDRS III) ermittelt.

Während der Rekrutierungsphase versendete ich die Informationsschreiben an alle potentiellen Studienteilnehmer und kontaktierte diese im Anschluss telefonisch. Auch bestellte ich die Probanden zur Folgeuntersuchung und organisierte die Untersuchungsabläufe. Weiterhin führte ich abgesehen von der klinisch-neurologischen Untersuchung und der fakultativen Lumbalpunktion alle studienbedingten Untersuchungen durch. Mit Hilfe des medizinischen Wissenschaftlers, Dr. rer. nat. Sebastian Heinzl, wurden alle in dieser Arbeit aufgeführten statistischen Analysen bearbeitet. Die Ergebnisse wurden mit meinem Betreuer, Prof. Dr. Walter Maetzler, hinsichtlich Auswertung und Interpretation diskutiert. Ich machte Vorschläge hinsichtlich der Interpretation der Daten und brachte mich in die Konzeption der Studie mit ein. Die Literatursuche und die Diskussion wurden von mir, unter Anleitung von Prof. Dr. Walter Maetzler, selbständig erstellt.

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

Irénée Ngolela Kanyiki

Tübingen, den 21.02.2021

## **11. Danksagung**

Diese Arbeit wäre nicht ohne die zahlreiche Unterstützung von Menschen, die leider nicht alle namentlich erwähnt werden können, vervollständigt worden.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Prof. Dr. med. Walter Maetzler, der zu jeder Zeit ein offenes Ohr für mich hatte und mir durch seine engagierte, freundliche und unkomplizierte Art schnell mit Rat und Tat zur Seite stand. Auch möchte ich mich bei Fr. Dr. med. Kirsten Emmert für die Betreuung bedanken. Des Weiteren gilt mein Dank Dr. rer. nat. Sebastian Heinzel für die Unterstützung bei der Berechnung und statistischen Analyse.

Ich möchte mich zudem bei Jonathan Mall und bei Dr. med. Stanoje Stanojevic für die Motivation und die Unterstützung bei der Korrektur dieser Arbeit bedanken. Ebenfalls gilt mein Dank Fr. Prof. Dr. habil. Barbara Theilen-Willige.

Besonders danke ich meinen Eltern Lumbamba Kanyiki und Bidilukinu Bakakenga sowie meinem Bruder Christian A. Kanyiki und Christian Willige, die an mich geglaubt haben. Danke für eure beständige Investition und Unterstützung. Mein Dank gilt auch Gudula und Guido Kasch, die stets mit Rat und Triebkraft hinter mir standen.