

Aus der  
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt  
Neurodegenerative Erkrankungen

**Potential von Finger- und Fuß-Tapping zur Detektion von  
Prodromalmarkern des idiopathischen Parkinson-Syndroms:  
eine quantitative Querschnittstudie mit 822 Probanden**

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

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

**vorgelegt von**

**Lachenmaier, Sandra Nadine**

**2024**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler  
1.Berichterstatter: Professor Dr. W. Maetzler  
2.Berichterstatter: Professor Dr. D. Weiß

Tag der Disputation: 27.09.2024

# INHALTSVERZEICHNIS

|  |           |
|--|-----------|
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....  | IV        |
| TABELLENVERZEICHNIS .....  | V         |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....  | VII       |
| <b>1 EINLEITUNG .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>1.1 Das idiopathische Parkinson-Syndrom .....</b>                   | <b>1</b>  |
| 1.1.1 Geschichte.....  | 1         |
| 1.1.2 Definition.....  | 2         |
| 1.1.3 Epidemiologie .....  | 2         |
| 1.1.4 Ätiologie und Pathophysiologie .....                             | 3         |
| 1.1.5 Risikofaktoren und Prodromalmarker.....                          | 5         |
| <b>1.2 Symptomatik des IPS .....</b>                                   | <b>7</b>  |
| 1.2.1 Motorische Symptome.....   | 7         |
| 1.2.2 Nicht-motorische Symptome .....                                  | 9         |
| <b>1.3 Verlauf des IPS .....</b>                                       | <b>11</b> |
| 1.3.1 Prodromalphase .....   | 11        |
| 1.3.2 Prodromalmarker.....   | 12        |
| 1.3.3 Klinisch evidente Phase des IPS - Stadieneinteilung.....         | 14        |
| <b>1.4 Diagnostik des IPS .....</b>                                    | <b>15</b> |
| <b>1.5 Früherkennung als Schlüssel für neue Therapieansätze.....</b>   | <b>17</b> |
| <b>1.6 Bisherige Methoden zur Beurteilung der Feinmotorik .....</b>    | <b>18</b> |
| <b>1.7 Zielsetzung dieser Arbeit.....</b>                              | <b>20</b> |
| <b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>                                   | <b>21</b> |
| <b>2.1 Die TREND-Studie .....</b>                                      | <b>21</b> |
| 2.1.1 Die Studie im Überblick .....                                    | 21        |
| 2.1.2 Rekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien .....                 | 22        |
| 2.1.3 Einteilung der Gruppen .....                                     | 23        |
| 2.1.4 Aufbau der Untersuchungsrounden .....                            | 25        |
| <b>2.2 Untersuchung der Motorik im Rahmen der TREND-Studie .....</b>   | <b>31</b> |
| 2.2.1 MDS-UPDRS III.....   | 31        |
| 2.2.2 Q-Motor Testung .....  | 32        |
| 2.2.2.1 Definition und Durchführung von Tapping.....                   | 32        |
| 2.2.2.2 Speeded Finger-Tapping.....                                    | 32        |
| 2.2.2.3 Speeded Fuß-Tapping.....                                       | 35        |
| 2.2.2.4 Für die Analyse verwendete Parameter der Q-Motor Testung ..... | 37        |
| <b>2.3 Statistik.....</b>  | <b>39</b> |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>3</b> | <b>ERGEBNISSE .....</b>  | <b>40</b> |
| 3.1      | Definition der zur Berechnung herangezogenen Gruppen .....   | 40        |
| 3.2      | Analyse der klinischen und demographischen Daten.....  | 42        |
| 3.2.1    | Gruppen mit keinem oder einem Prodromalmarker .....  | 42        |
| 3.2.2    | Gruppen mit keinem oder einer Kombination von Prodromalmarkern .....   | 44        |
| 3.2.3    | Gruppen mit keinem bis einem Prodromalmarker oder einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ) ..... | 46        |
| 3.3      | Vergleich der Parameter beim Speeded Finger- und Fuß-Tapping.....  | 48        |
| 3.3.1    | Analyse der Speeded Finger-Tapping Parameter.....  | 48        |
| 3.3.1.1  | Gruppen mit keinem oder einem Prodromalmarker .....  | 48        |
| 3.3.1.2  | Gruppen mit keinem oder einer Kombination von Prodromalmarkern .....   | 50        |
| 3.3.1.3  | Gruppen mit keinem bis einem Prodromalmarker oder einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ) ..... | 51        |
| 3.3.2    | Analyse der Speeded Fuß-Tapping Parameter .....  | 52        |
| 3.3.2.1  | Gruppen mit keinem oder einem Prodromalmarker .....  | 52        |
| 3.3.2.2  | Gruppen mit keinem oder einer Kombination von Prodromalmarkern .....   | 53        |
| 3.3.2.3  | Gruppen mit keinem bis einem Prodromalmarker und einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ) .....  | 54        |
| 3.4      | Lateralität der Parameter beim Speeded Finger- und Fuß-Tapping.....  | 55        |
| 3.4.1    | Lateralität der Parameter beim Speeded Finger-Tapping.....   | 55        |
| 3.4.1.1  | Gruppen mit keinem oder einem Prodromalmarker .....  | 55        |
| 3.4.1.2  | Gruppen mit keinem oder einer Kombination von Prodromalmarkern .....   | 56        |
| 3.4.1.3  | Gruppen mit keinem bis einem Prodromalmarker oder einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ) ..... | 57        |
| 3.4.2    | Lateralität der Parameter des Speeded Fuß-Tapping.....   | 58        |
| 3.4.2.1  | Gruppen mit keinem oder einem Prodromalmarker .....  | 58        |
| 3.4.2.2  | Gruppen mit keinem oder einer Kombination von Prodromalmarkern .....   | 59        |
| 3.4.2.3  | Gruppen mit keinem bis einem Prodromalmarker oder einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ) ..... | 60        |
| 3.4.3    | Unterschied zwischen der Lateralität der oberen und unteren Extremitäten „selektive Lateralität“ .....                     | 61        |
| 3.4.3.1  | Gruppen mit keinem oder einem Prodromalmarker .....  | 61        |
| 3.4.3.2  | Gruppen mit keinem oder einer Kombination von Prodromalmarkern .....   | 62        |
| 3.4.3.3  | Gruppen mit keinem bis einem Prodromalmarker oder einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ) ..... | 64        |
| <b>4</b> | <b>DISKUSSION .....</b>  | <b>65</b> |
| 4.1      | Parameter .....  | 66        |
| 4.2      | Lateralität der Parameter .....  | 71        |
| 4.3      | Limitationen dieser Arbeit .....   | 73        |
| <b>5</b> | <b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>  | <b>75</b> |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>6</b> | <b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>      | <b>78</b> |
| <b>7</b> | <b>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL .....</b> | <b>89</b> |
| <b>8</b> | <b>DANKSAGUNG.....</b>                 | <b>90</b> |

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Schematische Verlaufsdarstellung der verschiedenen Phasen des IPS .....  | 11 |
| Abbildung 2: Übersicht über die Stationen der zweiten Untersuchungsrunde.....         | 26 |
| Abbildung 3: TREND Q-Motor Testsystem: Ausgangsposition des Speeded Finger-Tappings.  | 33 |
| Abbildung 4: Schematische Darstellung der Speeded Finger-Tapping Untersuchung.....    | 34 |
| Abbildung 5: TREND Q-Motor Testsystem: Ausgangsposition des Speeded Fuß-Tappings..... | 35 |
| Abbildung 6: Schematische Darstellung der Speeded Fuß-Tapping Untersuchung .....      | 36 |
| Abbildung 7: Parameter der Speeded Tapping Untersuchung .....                         | 38 |
| Abbildung 8: Gruppenübersicht.....  | 40 |

## TABELLENVERZEICHNIS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabelle 1</b> Demographische und klinische Daten der Gruppen mit keinem oder einem Prodromalmarker .....  | 43 |
| <b>Tabelle 2</b> Demographische und klinische Daten der Gruppen mit keinem oder einer Kombination von Prodromalmarkern .....   | 45 |
| <b>Tabelle 3</b> Demographische und klinische Daten der Gruppen mit keinem bis einem Prodromalmarker und einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ) .....  | 47 |
| <b>Tabelle 4</b> Vergleich der Parameter beim Speeded Finger-Tapping zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit Prodromalmarkern Depression, Hyposmie und RBD .....   | 49 |
| <b>Tabelle 5</b> Vergleich der Parameter beim Speeded Finger-Tapping zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit kombinierten Prodromalmarkern HYP&DEP, RBD&DEP und HYP&RBD .....  | 50 |
| <b>Tabelle 6</b> Vergleich der Parameter beim Speeded Finger-Tapping zwischen Gruppen mit keinem bis einem Prodromalmarker und der Gruppe mit einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ) .....               | 51 |
| <b>Tabelle 7</b> Vergleich der Parameter beim Speeded Fuß-Tapping zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit Prodromalmarkern Depression, Hyposmie und RBD .....  | 52 |
| <b>Tabelle 8</b> Vergleich der Parameter beim Speeded Fuß-Tapping zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit kombinierten Prodromalmarkern HYP&DEP, RBD&DEP und HYP&RBD .....   | 53 |
| <b>Tabelle 9</b> Vergleich der Parameter beim Speeded Fuß-Tapping zwischen der Gruppe mit keinem bis einem Prodromalmarker und der Gruppe mit einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ) .....               | 54 |
| <b>Tabelle 10</b> Vergleich der Lateralität der Parameter beim Speeded Finger-Tapping zwischen Gruppen mit keinem oder einem Prodromalmarker .....   | 55 |
| <b>Tabelle 11</b> Vergleich der Lateralität der Parameter des Speeded Finger-Tapping zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit kombinierten Prodromalmarkern HYP&DEP, RBD&DEP und HYP&RBD .....                                | 56 |
| <b>Tabelle 12</b> Vergleich der Lateralität der Parameter des Speeded Finger-Tapping zwischen der Gruppe mit keinem bis einem Prodromalmarker und der Gruppe mit einer Kombination von mehreren Prodromalmarkern (quantitativ) ..... | 57 |
| <b>Tabelle 13</b> Vergleich der Lateralität der Parameter beim Speeded Fuß-Tapping zwischen Gruppen mit keinem oder einem Prodromalmarker .....  | 58 |
| <b>Tabelle 14</b> Vergleich der Lateralität der Parameter des Speeded Fuß-Tapping zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit kombinierten Prodromalmarkern HYP&DEP, RBD&DEP und HYP&RBD .....                                   | 59 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabelle 15</b> Vergleich der Lateralität der Parameter des Speeded Fuß-Tapping zwischen der Gruppe mit keinem bis einem Prodromalmarker und der Gruppe mit einer Kombination von mehreren Prodromalmarkern (quantitativ) ..... | 60 |
| <b>Tabelle 16</b> Unterschied zwischen der Lateralität der oberen und unteren Extremitäten bei Gruppen mit keinem oder einem Prodromalmarker .....  | 61 |
| <b>Tabelle 17</b> Unterschied zwischen der Lateralität der oberen und unteren Extremitäten bei Gruppen mit keinem oder einer Kombination von Prodromalmarkern .....   | 63 |
| <b>Tabelle 18</b> Unterschied zwischen der Lateralität der oberen und unteren Extremitäten bei Gruppen mit keinem bis einem Prodromalmarker oder einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ) .....         | 64 |



## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

|                    |  |
|--------------------|--|
| Abb.               | Abbildung  |
| ADS                | Allgemeine Depressionsskala  |
| BDI                | Becks Depression Inventory   |
| bspw.              | beispielsweise   |
| bzw.               | beziehungsweise  |
| cCT                | cerebrale Computertomographie  |
| CERAD              | Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease   |
| CES-D              | Center for Epidemiological Studies Depression Scale  |
| cMRT               | cerebrale Magnetresonanztomographie  |
| COMT               | Catechol-O-Methyltransferase   |
| CoV                | Coefficient of Variation = Änderungskoeffizient  |
| DemTect-Test       | Demenz-Detection-Test  |
| DSM-IV             | 4.Version des Diagnostischen und Statistischen Manuals<br>psychischer Störungen                                    |
| EMG                | Elektromyographie  |
| GDS                | Geriatrische Depressionsskala  |
| Hz                 | Hertz (SI-Einheit für die Frequenz)  |
| ICD-10             | 10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der<br>Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme |
| ICSD               | International Classification of Sleep Disorders  |
| IOI                | inter onset interval   |
| IPI                | inter peak interval  |
| IPI SD             | inter peak interval standard deviation   |
| IPS                | Idiopathisches Parkinson-Syndrom   |
| ITI                | inter tap interval   |
| L-DOPA             | Levodopa   |
| MAO B              | Monoaminoxidase-B  |
| MBRS               | Modified Bradykinesia Rating Scale   |
| MMSE               | Mini-Mental State Examination  |
| MMST               | Mini-Mental-Status-Test  |
| MTI                | mid tap interval   |
| N                  | Newton   |
| NIRS               | Nahinfrarot-Spektroskopie  |
| NMDA               | N-Methyl-D-Aspartat  |
| PET                | Positronen-Emissions-Tomographie   |
| PM                 | Prodromalmarker  |
| Q-Motor Testsystem | Quantitative-Motor Testsystem  |
| RBD                | Rapid-Eye-Movement-Sleep-Behaviour-Disorder  |
| RBDSQ              | REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire  |

|           |  |
|-----------|--|
| REM       | Rapid Eye Movement                         |
| RF        | Risikofaktor                               |
| SD        | Standard deviation = Standardabweichung    |
| SPECT     | Single-Photon-Emissionscomputertomographie |
| TD        | tap duration                               |
| TF        | tap force                                  |
| TF CoV    | tap force Änderungskoeffizient             |
| UPDRS III | UPDRS Teil III: Motorische Untersuchung    |
| z.B.      | zum Beispiel                               |
| ZNS       | zentrales Nervensystem                     |

# **1 Einleitung**

## **1.1 Das idiopathische Parkinson-Syndrom**

### **1.1.1 Geschichte**

Der Symptomkomplex des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) wurde von dem Londoner Arzt James Parkinson 1817 erstbeschrieben (Goldman & Goetz, 2007). In „An Essay on the Shaking Palsy“ veröffentlichte der britische Arzt und Apotheker seine Beobachtungen vom Krankheitsverlauf von sechs Patienten, welche seiner Meinung nach an der Schüttellähmung erkrankt waren (Herzberg, 1990; J. Parkinson, 2002). In seiner Schrift ging er auf den historischen Hintergrund der Krankheit, ihre Symptomatik aus Einzelfallbeobachtungen, mögliche Differentialdiagnosen sowie die zeitgenössische Behandlung ein. Er beschrieb drei von vier motorischen Kardinalsymptomen des Krankheitsbildes: Tremor, posturale Instabilität und Bradykinese. Er berichtete von einem einseitigen Beginn des Tremors, welcher im Verlauf auch auf der Gegenseite aufträte, einer generalisierten Verlangsamung sowie einem kleinschrittigen Gangbild mit Fallneigung (Obeso et al., 2017; J. Parkinson, 2002). Den Namen „Parkinson’sche Erkrankung“ erhielt der Symptomkomplex dann im Jahre 1884 von Jean-Martin Charcot, einem bekannten französischen Neurologen. Charcot fügte den Beobachtungen von J. Parkinson umfangreiche Details hinzu und identifizierte Bradykinesie und Muskelrigor als Hauptmerkmale der Krankheit (Goetz, 1986; Obeso et al., 2017).

Erst 50 Jahre nach der Erstbeschreibung gab es einen ersten Behandlungsversuch in Paris. Leopold Ordenstein, ein Schüler von Charcot, erprobte die anticholinerge Wirkung von Tinkturen gegen das Zittern. Die Inhaltsstoffe der Tinkturen gewann er damals vor allem aus der Tollkirsche, dem Stechapfel und Bilsenkraut (Gerlach et al., 2007). Mit zunehmendem Verständnis über die biochemischen Prozesse im ZNS der Erkrankten gelang es, wirksamere Mittel zur Symptomlinderung bereitzustellen. Auf diese Weise sind in den letzten 40 Jahren, beginnend mit der Einführung von L-DOPA, große Erfolge erzielt worden. Weitere Meilensteine waren die Entwicklung der Decarboxylase-

Hemmer, der Dopamin-Agonisten, der NMDA-Rezeptorantagonisten, sowie der MAO B- und der COMT-Hemmer. Aber auch die nicht-medikamentösen Therapien zur Verbesserung der Lebensqualität spielen eine bedeutende Rolle und werden vor allem aus Patientensicht als sehr wichtig empfunden (Götz, 2006; Kempster et al., 2007; Thümler, 2002).

Der Begriff Schüttellähmung findet heutzutage nur noch umgangssprachlich Verwendung. In Deutschland werden folgende Begriffe synonym benutzt: Morbus Parkinson, primäre Parkinson-Krankheit, primäres Parkinson-Syndrom sowie idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS). Idiopathisch bedeutet in diesem Zusammenhang „ohne erkennbare Ursache“. In dieser Arbeit wird nun der Begriff „IPS“ weiterverwendet.

### **1.1.2 Definition**

Das IPS ist eine neurodegenerative Erkrankung mit progredientem Verlauf, die durch chronischen Verlust dopaminerger Nervenzellen der Substantia nigra im Mittelhirn gekennzeichnet ist. Neben den motorischen Kardinalsymptomen Ruhetremor, Bradykinese und Rigor treten auch nicht-motorische Symptome auf (de Lau et al., 2004; Postuma et al., 2015). Hierzu gehören unter anderem psychische Symptome wie Depression, sensorische Störungen wie Hyposmie und Dysästhesie, vegetative Symptome wie eine gestörte Temperaturregulation, Störungen der Blasen- und Darmfunktion sowie gesteigerte Talgsekretion und Schlafstörungen, aber auch kognitive Einschränkungen wie zum Beispiel Konzentrationsstörungen bis hin zur Demenz (Bloem et al., 2021; Muller et al., 2013; Stoessl, 2009).

### **1.1.3 Epidemiologie**

Das IPS ist vor allem eine Erkrankung des höheren Lebensalters mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Selten sind Menschen vor dem 40. Lebensjahr betroffen (Elbaz et al., 2002; Samii et al., 2004). Das IPS ist bei den über 65-Jährigen die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Demenz vom Alzheimer-Typ (de Lau & Breteler, 2006; Poewe et al., 2017). Die ansteigenden Prävalenzen mit Zunahme des Alters zeigen, dass es

sich um eine Krankheit der älteren Gesellschaft handelt (de Rijk et al., 1997). Laut einer Studie *der Neurologic Diseases in the Elderly Research Group* sind 1,8% aller 65-Jährigen, 2,4% aller 70-Jährigen und 2,6% aller über 85-Jährigen betroffen (de Rijk et al., 2000). Das IPS tritt in allen ethnischen Gruppen auf, die niedrigste Inzidenz findet man bei Asiaten und Schwarzafrikanern, die höchste Inzidenz bei Weißen (Lang & Lozano 1998). Beachtet man die Verteilung zwischen beiden Geschlechtern, so fällt eine etwas größere Prävalenz innerhalb des männlichen Geschlechts auf (Taylor et al., 2007; Wooten et al., 2004). Weltweit waren 2016 etwa 6 Millionen Personen an IPS erkrankt (Collaborators, 2018). In Deutschland schätzt man die Zahl der an IPS erkrankten Menschen auf circa 400.000 (Heinzel et al., 2018). Aufgrund des im Alter zunehmenden Risikos an IPS zu erkranken und der stetig steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung ist davon auszugehen, dass auch die Anzahl der an IPS erkrankten Patienten zukünftig weiter wachsen wird.

#### **1.1.4 Ätiologie und Pathophysiologie**

Die Ursachen des Neuronenverlustes beim IPS sind vielseitig. Die Ätiologie der Erkrankung scheint multifaktoriell bedingt und ist bislang nicht vollständig geklärt. Neben genetischen Faktoren werden als Auslöser der Kontakt mit toxischen Substanzen, entzündliche ZNS-Vorgänge, Umwelteinflüsse sowie oxidativer Stress durch Störungen in der mitochondrialen Energiegewinnung der Neuronen diskutiert (Langston, 2002; Pereira & Garrett, 2010). Charakteristisch für das IPS ist der progressive Untergang ausgewählter Neuronenpopulationen, einschließlich der dopaminergen Nervenzellen der Pars compacta der Substantia nigra, welcher zu einem Dopamindefizit im Striatum führt (Calne, 2005). Histologisches Merkmal sind intrazytoplasmatische eosinophile Einschlusskörper in Nervenzellen, die nach ihrem Entdecker, dem deutsch-amerikanischen Neurologen Frederic H. Lewy, benannt wurden. Lewykörper bestehen zum Großteil aus aggregierten Molekülen des neuronalen Proteins alpha-Synuclein und strukturell veränderten Neurofilamenten. Dieser pathologische Prozess beschränkt sich auf wenige empfängliche Nervenzelltypen im zentralen, peripheren und enterischen Nervensystem (Braak & Del Tredici, 2010). Physiologisch kommt alpha-Synuclein im ZNS vor allem in

der Substantia nigra, im frontalen Kortex, im Hippocampus, im Striatum und im Riechkolben vor. Es reguliert unter Anderem den vesikulären Transport von Neurotransmittern. Erst durch die abnorme Faltung, Anhäufung und Aggregation geht die physiologische Funktion verloren (Bras et al., 2020). Der Nervenzelluntergang betrifft neben den Basalganglien bereits in frühen Stadien auch Neurone anderer Transmittersysteme, durch deren Schädigung sich die nicht-motorischen Symptome erklären lassen. Hierzu zählen sympathische und parasympathische Ganglien, der Bulbus olfactorius, der Nucleus basalis Meynert, der Hypothalamus sowie kortikale Neurone (Lang & Lozano 1998). Erst bei einem Verlust von circa 50% der Dopamin-produzierenden Neurone der Substantia nigra kommt es zum Auftreten der typischen motorischen Beschwerden, sodass die Erkrankung eine lange prodromale Phase aufweist (Postuma & Montplaisir, 2009). Einige Ergebnisse postmortalen Studien legen nahe, dass der dem IPS zugrunde liegende pathologische Prozess innerhalb des ZNS an bestimmten Prädilektionsstellen beginnt und sich von dort in einem bestimmten zeitlichen und räumlichen Muster weiter ausbreitet. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass die Veränderungen in räumlicher Nähe zu Schleimhautbereichen mit Kontakt zu Umwelteinflüssen beginnen, wie beispielsweise (bspw.) olfaktorische und enterische Strukturen. Die Ausbreitung des Prozesses könnte dann über axonalen und transneuronalen Transport erfolgen (Del Tredici & Braak, 2016). Anhand des pathologischen Ausbreitungsmusters haben Braak und Mitarbeiter eine Stadieneinteilung der Lewy-Pathologie abgeleitet. Betroffen sind vor allem das olfaktorische, autonome, limbische und somatomotorische System (Braak et al., 2003). Bei den Prädilektionsstellen, an welchen der schädigende Prozess beginnt, handelt es sich zum einen um den Nucleus olfactorius anterior der Riechbahn und zum anderen um das dorsale motorische Kerngebiet des Nervus vagus, in welchem präganglionäre parasympathische Motoneurone liegen. In den ersten beiden Stadien finden sich schädigende Ablagerungen und Neurodegeneration vor allem in Strukturen des olfaktorischen Systems wie Bulbus und Traktus olfactorius, im dorsalen motorischen Kern des Nervus vagus und in Kerngebieten des unteren Hirnstamms, im Rückenmark und in

Nervengeflechten des Magen-Darm-Traktes. Das Gehirn ist über Axone der efferenten Fasern des dorsalen Nucleus vagus eng mit dem enterischen Nervensystem verbunden. Im Stadium 3 und 4 breitet sich der Krankheitsprozess auf die Substantia nigra, weitere Bereiche des basalen Mittel- und Vorderhirns sowie den Mesocortex aus. In dieser Phase treten erste pathologische Veränderungen in der Hirnrinde und schwerwiegende Schäden im Mittel- und Vorderhirn auf, dies kann bereits zu erkennbaren Symptomen führen. Ab Stadium 5 kommt es schließlich zu einer finalen Ausbreitung über immer größere Bereiche der Hirnrinde (Braak & Del Tredici, 2010). Braak und Tredici postulierten, dass es sich um ein gerichtetes Ausbreitungsmuster handelt. Diese Erkenntnisse ließen Braak und auch andere Wissenschaftler wie Olanow und Brundin vermuten, dass eventuell ein im Nasensekret oder im Magen-Darmtrakt vorhandenes neurotropes Pathogen der Außenwelt bei der Krankheitsentstehung des IPS eine Rolle spielen könnte (Braak et al., 2003; Olanow & Brundin, 2013). Neuere Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass die pathologischen Veränderungen beim IPS einen multizentrischen Ursprung haben. Die frühesten Läsionen im Nervensystem scheinen sich im Riechkolben, im dorsalen Kern des Vagusnervs und möglicherweise auch im peripheren autonomen Nervensystem zu entwickeln. In Anbetracht der Tatsache, dass es schwierig ist, das gesamte periphere autonome Nervensystem beim Menschen histopathologisch zu untersuchen, kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Pathologien des ZNS und des peripheren autonomen Nervensystems beim IPS parallel entwickeln (Wakabayashi, 2020). Experimentelle Studien an Tiermodellen legen nahe, dass sowohl der retrograde (vom Darm zum Gehirn) als auch der anterograde (vom Gehirn zum Darm) axonale Transport der Alpha-Synkleinopathie bei der Entwicklung des IPS eine Rolle spielen könnte (Leclair-Visonneau et al., 2020).

#### **1.1.5 Risikofaktoren und Prodromalmarker**

Zunächst müssen zum besseren Verständnis die beiden Begrifflichkeiten Risikofaktor und Prodromalmarker voneinander abgegrenzt werden.

Ein Risikofaktor (RF) erhöht die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Erkrankung, das Vorliegen eines RF bedeutet jedoch nicht zwingend, dass der Risikoträger auch erkrankt. Beim IPS zählen hierzu vor allem das Alter, eine positive Familienanamnese sowie das männliche Geschlecht (Pereira & Garrett, 2010).

Ein Prodromalmarker (PM) hingegen ist eine Art Vorbote der Erkrankung, welcher bereits Jahre vor klinisch evidenter Erkrankung nachzuweisen ist und als frühes Zeichen der Neurodegeneration gewertet werden kann. Die Suche nach PM ist wichtig, da mit Hilfe dieser gegebenenfalls eine frühere Diagnosestellung möglich wird (Gaenslen et al., 2011). Sowohl eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD), eine Depression, als auch eine Verminderung der Geruchswahrnehmung (Hyposmie) können wichtige PM für die Entwicklung eines IPS sein (Gasser, 2009).

Bislang wurde noch kein PM gefunden, welcher alleine aussagekräftig genug ist, um ein evidentes IPS sicher vorhersagen zu können, auch wenn es in letzter Zeit vielversprechende Forschungsansätze hierzu gab, wie bspw. die Analyse parkinsonspezifischer Biomarker aus peripherem Blut (Kluge et al., 2022) und bestimmter Bewegungsprofile im Alltag von Patienten im Prodromalstadium des IPS (Schalkamp et al., 2023).



## 1.2 Symptomatik des IPS

### 1.2.1 Motorische Symptome

Das klinische Bild des IPS ist gekennzeichnet durch die motorischen Kardinalsymptome Bradykinese, Ruhetremor und Rigor, welche meist mit einer Seitenbetonung beginnen bzw. bestehen (Berg et al., 2015)

**Lateralität der Symptome:** Die Symptomatik des IPS beginnt in der Regel unilateral, wohingegen bei den sekundären und atypischen Parkinson-Syndromen meist von Beginn an ein symmetrisches Beschwerdebild vorherrscht (Hoehn & Yahr, 1967; Marsili et al., 2018). Die Seitenbetonung kann somit zur Differenzierung bei der Diagnosestellung herangezogen werden. Der Pathomechanismus hinter der Seitenbetonung ist noch nicht ausreichend geklärt, es wird jedoch ein Zusammenhang mit der asymmetrischen Degeneration der dopaminergen Zellen im Striatum vermutet (Marin et al., 2015; Verreyt et al., 2011). In frühen Stadien der Erkrankung ist die Seitendifferenz meist deutlicher ausgeprägt (Maetzler et al., 2015; Uitti, Baba, Whaley, et al., 2005). Es wird diskutiert, dass die Lateralität auch mit der Ausprägung der kognitiven Einschränkungen korreliert. IPS-Patienten, bei denen die motorischen Symptome rechtsseitig vorherrschen, haben in der Regel eher Schwierigkeiten bei sprachlichen und verbalen Gedächtnisaufgaben, während Patienten mit linksseitiger Symptomdominanz hingegen eher Probleme bei visuell-räumlichen Aufgaben zeigen (Poletti et al., 2013). Die Seitendominanz bei Krankheitsbeginn kann demnach potentiell Hinweise zum zu erwartenden Symptomprofil bei IPS-Patienten geben, dies wiederum kann die Tür zu personalisierten und verbesserten Therapieansätzen öffnen (Steinbach et al., 2023).

**Bradykinese:** Die Bradykinese ist das klinische Merkmal des IPS, welches für die Diagnosestellung zwingend vorhanden sein muss. Bradykinese scheint auch das Symptom zu sein, welches am besten mit dem Grad des Dopaminmangels korreliert (Vingerhoets et al., 1997). Es umfasst Schwierigkeiten bei der Planung, Einleitung und Ausführung von Bewegungen. Unter Bradykinese versteht man die Verlangsamung der Willkürmotorik: Bewegungen wirken weniger geschmeidig und sogar gehemmt. Bei repetitiven Bewegungen kommt es

hierdurch zu einer progressiven Abnahme der Geschwindigkeit der Bewegungsausführung (Jankovic, 2008). Die Bradykinese umfasst auch die Verminderung der Bewegungsamplitude und wird häufig von Arrhythmie begleitet. Vor allem flüssige Bewegungen wie das Gehen sind betroffen, es resultiert bspw. das verminderte Mitschwingen eines Armes beim Gehen, ein kleinschrittiger Gang, sowie der Verlust spontaner Bewegungen und auch eine verminderte Gestik. Die Symptomatik betrifft nicht nur die Extremitätenmuskulatur, sondern ebenso die mimische Muskulatur. Die Probleme beim Sprechen und Schlucken, sowie beim Stand und Gang sind auch für Außenstehende oft bereits früh wahrnehmbar. Der Begriff Akinese beschreibt eine hochgradige Bewegungsstörung, welche bis zur Bewegungsunfähigkeit führen kann (Kalteis, 2006). Zur klinischen Beurteilung der Bradykinesie werden die Patienten in der Regel gebeten schnelle, sich wiederholende Bewegungen der Hand oder Füße auszuführen wie bspw. Finger- und Fuß-Tippen oder Wechsel zwischen Pronation und Supination der Hand. Hierbei wird nicht nur die Verlangsamung der Bewegungsausführung, sondern auch die abnehmende Bewegungsamplitude beobachtet (Criswell et al., 2010; Jankovic, 2008; Postuma et al., 2015).

**Ruhetremor:** Ein Ruhetremor ist definiert durch ein unwillkürliches Zittern, welches in Ruhe auftritt und bei gezielten Bewegungen meist an Intensität abnimmt. Die Zitterbewegung betrifft vor allem die distalen Extremitäten - die Hände sind jedoch häufiger symptomatisch als die Füße. Beim IPS kann der Tremor auch die Lippen, das Kinn und den Kiefer betreffen. Im Gegensatz zum essenziellen Tremor sind Nacken, Kopf und Stimme selten beteiligt (Jankovic, 2008). Meist tritt der Ruhetremor einseitig und mit einer Frequenz zwischen 4-6 Hz auf (Postuma et al., 2015). Umgangssprachlich wird er auch als Pillendreher- oder Münzenzähler-Tremor bezeichnet (Thümler, 2013). Stress, mentale Anspannung oder Aufregung können die Symptomlast verstärken. Der Ruhetremor ist das am leichtesten erkennbare Symptom des IPS. Die Bedeutsamkeit des Tremors wird auch in der ursprünglichen Namensgebung „Schüttellähmung“ durch J. Parkinson ersichtlich.

**Rigor:** Es handelt sich hierbei um eine erhöhte Muskelanspannung bis hin zur Muskelsteifheit, welche durch den gesteigerten Grundtonus der Skelettmuskulatur von Agonisten und Antagonisten entsteht. Diese Steifheit wird vom Patienten oft als sehr belastend wahrgenommen. Klinisch wird die Rigidität anhand der passiven Durchbewegung der Extremitäten beurteilt (Rodriguez-Oroz et al., 2009). In der Untersuchung zeigt sich häufig auch das mit dem Rigor vergesellschaftete Zahnradphänomen: Wird der gebeugte Arm des Patienten passiv durch den Untersucher gestreckt, so lässt sich dieser nur sakkadenartig gegen einen deutlich spürbaren Widerstand bewegen (Birkmayer & Riederer, 2013).

### **1.2.2 Nicht-motorische Symptome**

Wie bereits erwähnt, können IPS-Patienten vielfältige nicht-motorische Beschwerden aufweisen. Dazu gehören Depressionen, Schlafstörungen, Riechstörungen, kognitive Einschränkungen bis hin zur Demenz sowie autonome Dysfunktionen wie vermehrtes Schwitzen, Harndrang und Obstipation (Garcia-Ruiz et al., 2014; Poewe, 2008). Die nicht-motorischen Symptome können die Lebensqualität der IPS-Patienten erheblich beeinflussen und sind daher ebenfalls im Fokus aktueller Forschung (Lima et al., 2012). Im Vergleich zu den motorischen Symptomen des IPS sind die nicht-motorischen Beschwerden unspezifischer und damit deren Diagnose herausfordernder. Die Therapie ist meist komplex und häufig unbefriedigend (Chaudhuri et al., 2006). Die Erkenntnis über das Vorhandensein nicht-motorischer Symptome ist keinesfalls neu. Bereits 1817 schrieb James Parkinson in seinen Beobachtungen von Verdauungsproblemen, Dysphagie, Schlafstörungen, Dysarthrie, vermehrtem Speichelfluss sowie Harninkontinenz (James Parkinson, 2002). Häufig gehen diese Beschwerden den motorischen Symptomen voraus und können ein erstes Zeichen eines prodromalen IPS darstellen. Typische Frühsymptome sind Hyposmie, RBD sowie chronische Obstipation. Zudem leiden einige Betroffene unter chronischen Schmerzen, vorrangig im Schulter- und Rückenbereich (Gasser, 2009). Riechstörungen werden bei 90% der Patienten mit IPS bereits initial beobachtet, sie treten bilateral auf und können mit verschiedenen Riechtestungen nachgewiesen werden. Die olfaktorische Testung könnte

zukünftig vor allem in der Früherkennung von IPS eine wichtige Rolle spielen, da Störungen der Geruchsfunktion im Krankheitsverlauf oft zu Beginn auftreten (Huttenbrink et al., 2013). Zu den häufigsten Problemen zählen außerdem Schlafstörungen, die seitens der Patienten häufig ebenfalls als stark belastend empfunden werden. Hierzu zählt die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (REM sleep behaviour disorder, RBD), welche durch ausgeprägte Körperbewegungen während der REM-Schlafphase charakterisiert ist (Frauscher et al., 2012). Wenn eine RBD vorliegt, beträgt die Wahrscheinlichkeit in den nächsten 12 Jahren an einem klinisch evidenten IPS zu erkranken mehr als 50 Prozent (Postuma, Gagnon, Vendette, Fantini, et al., 2009). Das Spektrum der nicht-motorischen Beschwerden beim IPS ist groß und die Pathogenese der einzelnen Störungen noch nicht bis ins Detail verstanden.

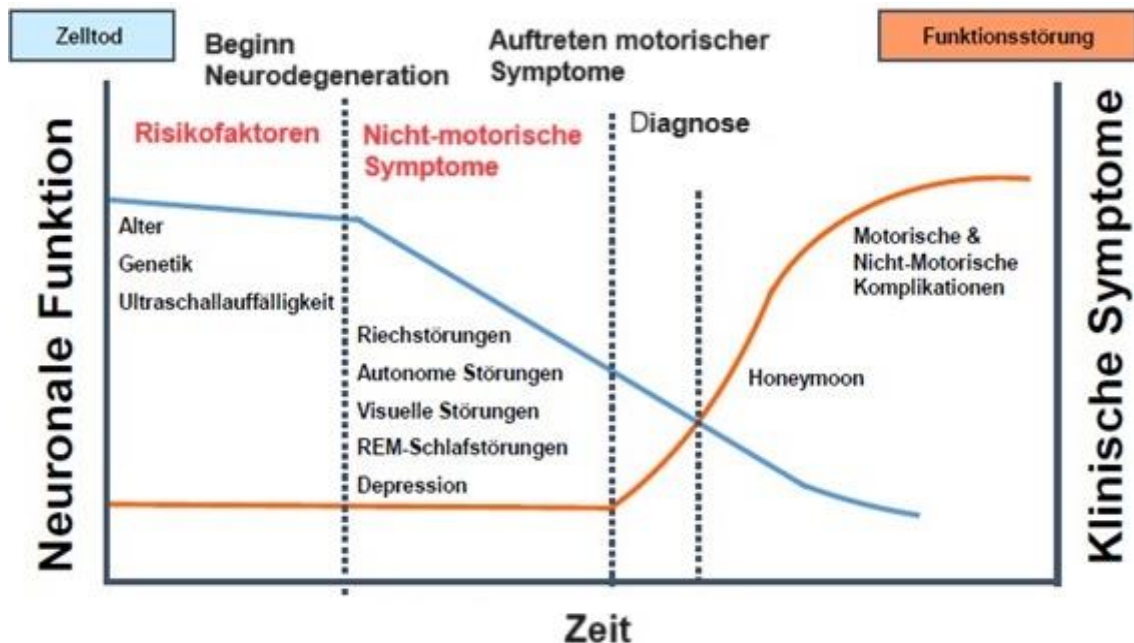
Nachfolgend findet sich eine Übersicht über die wichtigsten nicht-motorischen Symptome des IPS (Poewe, 2008):

- Neuropsychiatrische Störungen: Depression, Psychose, Angststörung, Halluzination, Apathie, Demenz, Müdigkeit
- Sensorische Störungen: Hyposmie/Anosmie
- Schlafstörungen: RBD, Restless-Legs-Syndrom, Excessive Daytime Sleepiness, Einschlaf- und Durchschlafstörung
- Autonome Dysfunktionen: orthostatische Hypotension, Obstipation, Blasenfunktionsstörung vermehrte Transpiration, urogenitale Dysfunktion
- Schmerzen: muskuloskelettale Beschwerden, besonders Schulter- und Rückenschmerzen, neuropathische Schmerzen

### 1.3 Verlauf des IPS

Das IPS ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, welche aus einer Prodromalphase und einer klinisch evidenten Phase besteht.

**Abbildung 1: schematische Verlaufsdarstellung der verschiedenen Phasen des IPS**



Quelle: Sünkel, U., 2016. Die TREND-Studie - ein Überblick über Probandenzahlen und Untersuchungen, Präsentation in der TREND Ideenwerkstatt am 04.05.2016

#### 1.3.1 Prodromalphase

Der klinisch evidenten IPS-Erkrankung und der Diagnosestellung geht eine jahre- bis jahrzehntelange Prodromalphase voraus (Bloem et al., 2021; Fereshtehnejad et al., 2019; Lerche et al., 2014; Samii et al., 2004). Die Prodromalphase beschreibt die Phase, in der frühe Symptome oder Anzeichen einer Neurodegeneration vorhanden sind, jedoch noch keine Bradykinese in Kombination mit einem der beiden anderen Kardinalsymptome zu detektieren sind, die für die Diagnosestellung zwingend vorhanden sein müssen (Postuma et al., 2015). Die Geschwindigkeit des Fortschreitens vom Prodromalstadium zum klinisch symptomatischem Stadium ist von Patient zu Patient unterschiedlich und kann nicht zuverlässig vorhergesagt werden (Berg et al., 2015).

### 1.3.2 Prodromalmarker

Neben einer genetischen Veranlagung werden eine Reihe von PM diskutiert, die viele Jahre vor der Manifestation der Krankheit auf die Entstehung eines IPS hinweisen können (Berg, 2008). Während der Prodromalphase können eine Vielzahl klinischer Symptome auftreten, es zeigen sich vorrangig nicht-motorische Symptome wie beispielsweise eine Störung der Geruchswahrnehmung, eine Beeinträchtigung des REM-Schlafs oder depressive Verstimmungen (siehe Abb. 1). Gegen Ende dieser Prodromalphase, meist 2-5 Jahre vor Diagnosestellung des IPS, treten schließlich auch vermehrt motorische Symptome auf (Maetzler & Hausdorff, 2012; Salat et al., 2016; Schalkamp et al., 2023). Die Suche nach entsprechenden PM ist von großer Bedeutung, da hierdurch gegebenenfalls eine frühere Diagnosestellung möglich wird (Gaenslen et al., 2011). Da bisher noch kein PM gefunden wurde, welcher allein aussagekräftig genug ist, um ein IPS sicher vorherzusagen zu können, sind vor allem die Kombinationen verschiedener PM Gegenstand der Forschung (Postuma et al., 2010). Einige Studien belegen, dass insbesondere das Vorliegen mehrerer PM in Kombination das Risiko einer IPS-Diagnose deutlich erhöht im Vergleich zum Vorliegen eines einzelnen PM. Ein Beispiel hierfür ist die prospektive Honolulu-Asia Aging Study (HAAS). In dieser wurden 8006 Probanden untersucht und es wurde festgestellt, dass bei Personen mit einer Kombination von mehreren PM häufiger ein IPS auftritt als bei Personen mit nur einem PM (Gaenslen et al., 2014a; Ross et al., 2012). Sowohl eine RBD, eine Depression als auch eine Hyposmie sind wichtige PM, die in hohem Maße mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines IPS assoziiert sind (Gaenslen et al., 2014a; Gasser, 2009).

Im Folgenden werden einige PM näher vorgestellt, da sie für die Definition der in dieser Arbeit vorgestellten Gruppen besonders relevant sind.

**Hyposmie:** Ein Großteil der IPS-Patienten zeigt eine Einschränkung des Geruchssinns, welche den motorischen Beschwerden viele Jahre vorausgehen kann (Dall'Antonia et al., 2018; Haehner et al., 2011). Eine Hyposmie kommt jedoch ebenso bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie

beispielsweise der Alzheimer Demenz (Berg, 2008) sowie der Lewykörperdemenz vor (Olichney et al., 2005). Zur klinischen Diagnostik einer Hyposmie wird häufig der Sniffin' Stick Test eingesetzt. Es werden hierbei allgemein bekannte Geruchsproben zur Testung des Geruchssinns unter die Nase gehalten. Werden weniger als 75 % der Geruchsproben korrekt identifiziert, so wird die Diagnose Hyposmie gestellt (Hummel et al., 2001; Hummel et al., 1997).

**REM-Schlaf-Verhaltensstörung:** Die RBD wurde von dem amerikanischen Schlafforscher Carlos Schenck im Jahr 1986 erstbeschrieben (Hu, 2020). Charakteristisch für die RBD ist, dass die ansonsten im REM-Schlaf blockierte Muskelaktivität teilweise bestehen bleibt. Durch den Verlust der Skelettmuskulatur während des REM-Schlafes kann ein Traum in Aktionen umgesetzt werden, sodass sich die Betroffenen teilweise heftig bewegen. Dies kann je nach Ausmaß bis hin zur Eigen- und/oder Fremdgefährdung führen (Schenck & Mahowald, 2002). Die Diagnostik kann über eine Polysomnographie mit Video-Aufzeichnung erfolgen (Frauscher et al., 2012). Da die Untersuchung aufwendig und im klinischen Alltag nicht immer durchführbar ist, können alternativ Fragebögen wie der RBD Screening Questionnaire (RBDSQ) verwendet werden. In Anbetracht seiner hohen Sensitivität stellt der RBDSQ ein geeignetes Instrument zur Erkennung von Personen mit RBD dar (Stiasny-Kolster et al., 2007). Die Schlafarchitektur von Patienten mit neurologischen Erkrankungen ist häufig gestört. Es ist bekannt, dass bei Patienten mit Alpha-Synukleinopathien wie IPS und Lewykörperdemenz häufig bereits während des frühen Krankheitsverlaufs eine RBD auftritt. Schenck und Kollegen berichteten 1996 erstmals, dass 38 % der Patienten mit RBD im Verlauf des Lebens ein IPS entwickelten (Schenck et al., 1996). Eine weitere Nachuntersuchung ergab jedoch, dass sogar 81 % der Patienten an IPS erkrankten (Schenck et al., 2013). RBD wird somit als einer der stärksten PM für die Entwicklung eines IPS diskutiert (Iranzo et al., 2013; Lerche & Brockmann, 2018).

**Depressionen:** Sie treten bei etwa 40-50% aller IPS-Patienten auf und können bereits viele Jahre vor den motorischen Symptomen vorhanden sein (Lemke,

2008). Das Erkrankungsrisiko für ein IPS ist bei einer an Depression leidenden Person im Vergleich zur Normalbevölkerung um das circa dreifache erhöht (Leentjens et al., 2003). Die Diagnose von Depressionen bei IPS wird durch sich überschneidende Symptome der beiden Erkrankungen erschwert. Beobachter- und Selbstbewertungsskalen wie die Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) und der Beck Depression Inventory (BDI) wurden validiert um den Schweregrad und Verlauf von Depressionen bei IPS-Patienten zu beurteilen (Lemke, 2008).

### **1.3.3 Klinisch evidente Phase des IPS - Stadieneinteilung**

Die klinische Stadieneinteilung der beiden Parkinsonforscher Hoehn und Yahr aus dem Jahre 1967 (Hoehn & Yahr, 1967) ist weit verbreitet und erfreut sich auch weiterhin noch häufiger Anwendung bspw. bei der Beschreibung der in Parkinson-Studien eingeschlossenen Patienten. In Stadium 0 liegen noch keine Anzeichen der Erkrankung vor, Stadium I ist charakterisiert durch einen einseitigen Befall, Stadium II durch einen beidseitigen Befall ohne Gleichgewichtsstörung. In Stadium III liegt ein bilateraler Befall sowie zusätzlich eine Gleichgewichtsstörung vor. In Stadium IV benötigen die IPS-Patienten Hilfe bei der Mobilität (z.B. durch einen Gehstock oder Rollator) und Stadium V beschreibt einen pflegebedürftigen, immobilen, häufig auch auf den Rollstuhl angewiesenen Patienten (Hoehn & Yahr, 2001).



## 1.4 Diagnostik des IPS

Bei typischer Ausprägung der Symptome bereitet die klinische Diagnose des IPS wenig Schwierigkeiten. Zu Beginn der Erkrankung können die Beschwerden jedoch uncharakteristisch sein sowie eindeutige Symptome fehlen, welches eine Diagnosestellung dann deutlich erschwert. Einige der IPS-Patienten werden daher im Frühstadium fehldiagnostiziert und beispielsweise bei Schulter- und Rückenschmerzen einer orthopädischen Behandlung zugeführt. Hughes und Mitarbeiter veröffentlichten 1992 die Diagnosekriterien der United Kingdom Parkinson's Disease Society (UKPDS) (Hughes et al., 1992), anhand dieser wurde auch die TREND Studie ausgerichtet. Das stetig wachsende Wissen über das IPS erforderte jedoch eine Aktualisierung der bekannten Diagnosekriterien, sodass im Jahr 2015 schließlich von der Movement Disorder Society (MDS) neue Diagnosekriterien für das IPS veröffentlicht wurden (Postuma et al., 2015). Neben einer neuen Definition der Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor und Tremor, wird die Bedeutung der nicht-motorischen Symptomatik hervorgehoben und es werden zusätzliche Untersuchungsbefunde in die Diagnosefindung miteinbezogen. Posturale Instabilität wird nicht mehr als Kardinalsymptom gewertet. In den MDS-Kriterien muss für die Diagnose eines IPS eine Bradykinese mit typischem Dekrement und Rigor und/oder Ruhetremor vorliegen. Darüber hinaus wurden erstmals Kriterien für das Vorliegen eines prodromalen IPS definiert, die eine frühere Diagnosestellung ermöglichen sollen. Hierzu zählen die nicht-motorischen Symptome wie RBD, Tagesschläfrigkeit, Hyposmie, Obstipation, Depression, symptomatische Hypotonie sowie urogenitale Symptome.

Neben Anamnese und klinischer Untersuchung beinhaltet die Routinediagnostik des IPS üblicherweise eine cerebrale Bildgebung mittels cCT oder cMRT-Untersuchung zum Ausschluss wichtiger Differentialdiagnosen wie z.B. einer Raumforderung im Gehirn, eines Schlaganfalls oder eines Normaldruckhydrozephalus. MRT und CT zeigen beim IPS hingegen einen Normalbefund, welcher bei der Abgrenzung zu symptomatischen Parkinsonformen helfen kann. Zur weiteren Diagnostik eines IPS eignen sich auch apparative Verfahren wie die Erfassung des typischen Parkinontremors

mittels EMG und die transkranielle Ultraschalluntersuchung des Hirnparenchyms, bei der IPS-Patienten typischerweise eine Hyperechogenität der Substantia nigra aufweisen. Des Weiteren kann der Verlust der dopaminergen Neurone im Striatum mit Hilfe der SPECT oder der PET veranschaulicht werden. Diese funktionell bildgebenden Verfahren machen eine in-vivo Untersuchung auf Veränderungen von Rezeptorsystemen und metabolischen Störungen möglich. Weitere Untersuchungsmethoden sind neuropsychologische Untersuchungen und autonome Funktionstests (Berg et al., 2013; Höglinger G., 2023; Postuma et al., 2015).

## 1.5 Früherkennung als Schlüssel für neue Therapieansätze

Die Zahl der IPS-Patienten ist von 1990 bis 2016 von 2,5 auf 6,1 Millionen gestiegen (Collaborators, 2018). Angesichts des demografischen Wandels in der heutigen Weltbevölkerung ist absehbar, dass die Zahl der Betroffenen zukünftig weiter wachsen wird (Rajan & Kaas, 2022). In vielen Ländern mit alternder Bevölkerung stellen neurodegenerative Erkrankungen wie das IPS eine zunehmende Belastung dar, sodass eine frühzeitige Therapie sowie der Versuch einer möglichen Krankheits-Prävention immer wichtiger werden (Berg, 2008). Bereits J. Parkinson äußerte in seiner Abhandlung über die Schüttellähmung die Ansicht, dass die Wahrscheinlichkeit des Erfolgs umso größer ist, je früher zu den Heilmitteln gegriffen würde (J. Parkinson, 2002). Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung mit dem Ziel, das Fortschreiten der Krankheit zu verhindern, war demnach bereits die Vision, die J. Parkinson für die Behandlung der nach ihm benannten Krankheit hatte und sie stellt in der heutigen Zeit weiterhin eine große Herausforderung dar. Die korrekte Diagnose sowie eine angemessene Therapie hängen in hohem Maße von der Erfahrung des Untersuchers ab (Rizzo et al., 2016). Aus diesem Grund arbeiten Forscher weltweit an einer verbesserten Frühdiagnostik und an der Entwicklung von Medikamenten, die dem Zelluntergang möglichst früh entgegenwirken können (Lang, 2015; Miglis et al., 2021; Pavese et al., 2009). Therapeutisches Ziel ist vor allem die Protektion von Neuronen und eine bestmögliche Modulation des Krankheitsverlaufes (Espay et al., 2017). Durch eine frühe Diagnose der Erkrankung wäre es eventuell sogar möglich neuroprotektive Therapieverfahren zu entwickeln, die bereits in der präklinischen Phase eingesetzt werden könnten, welche dann den neurodegenerativen Prozess verlangsamen oder sogar eindämmen könnten (Schapira, 2009). Nur mit Hilfe lang angelegter Beobachtungsstudien wird es zukünftig möglich sein die Frühdiagnostik neurodegenerativer Erkrankungen zu verbessern. Aktuell sind die Möglichkeiten der pharmakologischen Beeinflussung von neurodegenerativen Prozessen noch nicht ausgereift. Wir können daher nur hoffen, dass in absehbarer Zeit neue Erkenntnisse im Bereich der

Neuroprotektion Eingang in die Parkinsontherapie finden werden (Lang, 2010, 2011; Schrag et al.).

## **1.6 Bisherige Methoden zur Beurteilung der Feinmotorik**

Die motorischen Defizite sind bei vielen IPS-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zunächst nur geringfügig ausgeprägt. Die Medizin ist daher schon seit längerem stark daran interessiert standardisierte Testverfahren zu entwickeln, die bereits kleinste motorische Veränderungen objektiv erfassen können (Sánchez-Ferro et al., 2016). Diese sollten möglichst einfach in den klinischen Alltag zu integrieren sein. Zur Einschätzung der motorischen Beeinträchtigung von IPS-Patienten werden häufig Evaluationsskalen angewendet, welche jedoch untersucherabhängige Ergebnisse liefern (Siderow et al., 2002; "The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations," 2003). Eine aktuell in der Klinik oft verwendete Beurteilungsskala zur Einschätzung der motorischen Defizite ist die MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, dritter Teil (MDS-UPDRS III) (Goetz et al., 2007; Stebbins & Goetz, 1998). Hierbei werden die motorischen Leistungen durch den Untersucher auf einer Skala von 0-4 eingestuft, wobei 0 dem Fehlen von und 4 dem Vorliegen von schwerstmöglichen Einschränkungen entspricht. Folgende Kategorien der Motorik werden hierbei berücksichtigt:

- Sprache
- Mimik/Gesichtsausdruck
- Ruhetremor von Gesicht, Händen und Füßen
- Aktions- oder Haltungstremor der oberen distalen Extremitäten
- Rigidität durch passives Durchbewegen der großen Gelenke
- Beurteilung von Handbewegungen wie Fingerklopfen (Finger-Tapping) oder Diadochokinese
- Agilität der Beine (z.B. Fuß-Tapping)
- Gang
- Haltung und Haltungsverstabilität
- Bradykinese

Eine Beurteilung der distalen Motorik kann außerdem auch mittels der Modified Bradykinesia Rating Scale (MBRS) erfolgen. Anhand der MBRS kann der Untersucher Geschwindigkeit, Amplitude und Rhythmizität der ausgeführten Bewegungen evaluieren (Heldman et al., 2011). Die MBRS zeigt eine größere Sensitivität in der Beurteilung der Feinmotorik als der MDS-UPDRS, da sie die motorischen Funktionen detaillierter evaluiert (Kishore et al., 2007). Grundsätzlich ist aber festzuhalten, dass insbesondere für die Bestimmung von motorischen Defiziten in der Prodromalphase des IPS noch Forschungsbedarf besteht. Insbesondere Untersuchungen, die objektiv Aspekte von Bradykinese, Rigidity und Lateralität erfassen können, sind von großem Interesse.

## 1.7 Zielsetzung dieser Arbeit

Diese Arbeit verfolgt in einer Kohorte von Personen mit und ohne RF und PM für ein IPS (im Rahmen der TREND-Studie, siehe nachfolgend) folgende Fragestellungen:

1. Gibt es Assoziationen zwischen quantitativen Parametern des repetitiven Tappens der oberen / unteren Extremitäten und IPS-PM (Hyposmie, Depression und RBD bzw. deren Kombinationen)?
2. Gibt es Assoziationen zwischen quantitativen Parametern der (*selektiven*) Lateralisierung des repetitiven Tappens der oberen / unteren Extremitäten und IPS-PM (Hyposmie, Depression und RBD bzw. deren Kombinationen)?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Die TREND-Studie

#### 2.1.1 Die Studie im Überblick

TREND ist eine prospektive longitudinale Beobachtungsstudie zur Früherkennung des IPS und der Alzheimer-Demenz. Ihr Name **TREND** ist ein Akronym und steht für **T**übinger Erhebung von **R**isikofaktoren zur **E**rkennung von **N**euro**D**egeneration. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen hat die Studie beraten (90/2009B02). Sie ist ein gemeinsames Projekt der Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen der Klinik für Neurologie sowie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie. Außerdem sind das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung in Tübingen, das Center for Integrative Neuroscience (CIN), das Geriatrische Zentrum, das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen der Helmholtz Gesellschaft und die Neurologische Abteilung des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, beteiligt. Ziel der TREND-Studie ist es, Daten von Probanden mit bestimmten Früherkennungsmarkern vor dem Ausbruch der neurodegenerativen Erkrankung zu sammeln. Dazu wurden zu Beginn der Studie etwa 1200 gesunde Probanden untersucht. Folgeuntersuchungen finden bei Erstellung dieser Arbeit immer noch, im 2-Jahres-Abstand statt. Studienstart war 2009/2010. Beginn des ersten Follow-Ups, also der zweiten Untersuchungsrunde, war im Frühjahr 2011, diese wurde 2012 beendet. Die vorliegende Arbeit basiert auf den erhobenen Daten aus der zweiten Untersuchungsrunde der TREND Studie. Diese Untersuchungsrunde wurde gewählt, da sie mehr Probanden als die erste Untersuchungsrunde eingeschlossen hat.

Bei der ersten Untersuchung waren alle Teilnehmer mindestens 50 Jahre alt. Sie hatten entweder keinen, einen oder mehrere PM (RBD, Depression, Hyposmie).

### 2.1.2 Rekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien

Die Rekrutierung für die TREND-Studie erfolgte über Anzeigen in Zeitungen, Radioaufrufe, Informationsveranstaltungen, Broschüren und durch Kooperation einiger niedergelassener Neurologen und HNO-Ärzte im Raum Tübingen und Umgebung. Neben einer Kontrollgruppe, wurde gezielt nach Personen gesucht, die ein höheres Risiko aufwiesen an einem IPS oder einer Alzheimer-Demenz zu erkranken. Weitere Einschlusskriterien zur Teilnahme an der TREND-Studie waren ein Alter zwischen 50-80 Jahren, sowie das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung.

Als Ausschlusskriterien galten neurologische oder psychiatrische Erkrankungen (außer der oben beschriebenen), eine bekannte Demenz, Immobilität mit Pflegegrad >1, Hinweise auf Suchterkrankungen, die Einnahme von klassischen Neuroleptika, Valproat oder Lithium in den letzten 3 Monaten oder über einen größeren Zeitraum als ein viertel Jahr ebenso wie die Einnahme von Benzodiazepinen mit einer Äquivalenzdosis >1,5 mg Lorazepam pro Tag. Das Screening auf die Ein- sowie die Ausschlusskriterien erfolgte 2009 vor den Untersuchungen der Baseline in einem ausführlichen Telefon-Interview. In der ersten Untersuchungsrunde wurden 715 Probanden rekrutiert. Die Rekrutierung zur zweiten Untersuchungsrunde erfolgte durch schriftliche Einladung der Probanden aus der 1. Untersuchungsrunde (Baseline), hiervon konnten 647 erneut eingeschlossen werden. Bei den Probanden der 1. Untersuchungsrunde, die nicht erneut eingeschlossen werden konnten, gab es verschiedene Gründe wie Zeitmangel, Krankheit aber auch aus persönliche Anliegen. Zusätzlich wurden 427 Teilnehmer der PRIPS-Studie (**P**rospective validation of **R**isk factors for the development of **P**arkinson **S**yndromes) mitaufgenommen und 28 weitere Probanden rekrutiert. Die 2. Untersuchungsrunde umfasste damit 1102 Probanden.



### **2.1.3 Einteilung der Gruppen**

Bei Studieneinschluss wurden die Probanden durch erfahrene Neurologen anhand der PM verschiedenen Gruppen zugeteilt: Depression, Hyposmie, RBD und nach der Anzahl der PM 0-1 und 2-3 sowie in eine gesunde Kontroll-Gruppe.

#### **Depressions-Gruppe:**

Hierbei war Depression entsprechend der ICD-10 Kriterien (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) und/oder der DSM-IV Kriterien (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) als depressive Episode oder Dysthymie definiert (Association, 1994).

Die Diagnosekriterien wurden anhand spezieller Fragebögen überprüft:

- Becks Depressionsinventar (BDI) zur Erfassung des Schweregrades einer Depression
- Geriatrische Depressionsskala (GDS) zur Ermittlung von Altersdepression
- Allgemeine Depressionsskala (ADS), entspricht der deutschen Version der international verwendeten Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)

#### **Hyposmie-Gruppe:**

Diese Gruppe umfasste Probanden, bei denen in der Anamnese eine verminderte Geruchswahrnehmung festgestellt wurde. Eine somatische Ursache der Geruchsstörung musste HNO-ärztlich ausgeschlossen sein. Des Weiteren wurden Probanden aufgenommen, bei denen in den Untersuchungen im Rahmen der TREND-Studie pathologische Ergebnisse im Riechtest vorlagen. Dieser Test wurde mit den Sniffin' Sticks der Firma Burghardt Medizintechnik aus Wedel, Deutschland, durchgeführt. Als hyposmisch wurden Personen mit vermindertem Geruchsempfinden eingestuft, deren Ergebnis unterhalb der 10. Perzentile im Vergleich mit altersabhängigen Normdaten lag (Gaenslen et al., 2014b; Hummel et al., 1997).

### **RBD-Gruppe:**

Das Vorliegen einer RBD wurde anhand des Klassifikationssystems International Classification of Sleep Disorders (ICSD) beurteilt. Die Probanden mussten zusätzlich eines dieser Kriterien erfüllen:

- Potenziell gefährdendes Schlafverhalten
- Ausleben der Träume
- Unterbrechung der Schlafkontinuität (Gaenslen et al., 2014b)

Die entsprechenden Symptome wurden mittels eines speziellen Fragebogens, dem RBDSQ erhoben. Ein Ergebnis von mehr als 5 Punkten im RBDSQ wurde als Vorliegen einer RBD interpretiert (Stiasny-Kolster et al., 2007).

### **Kontroll-Gruppe:**

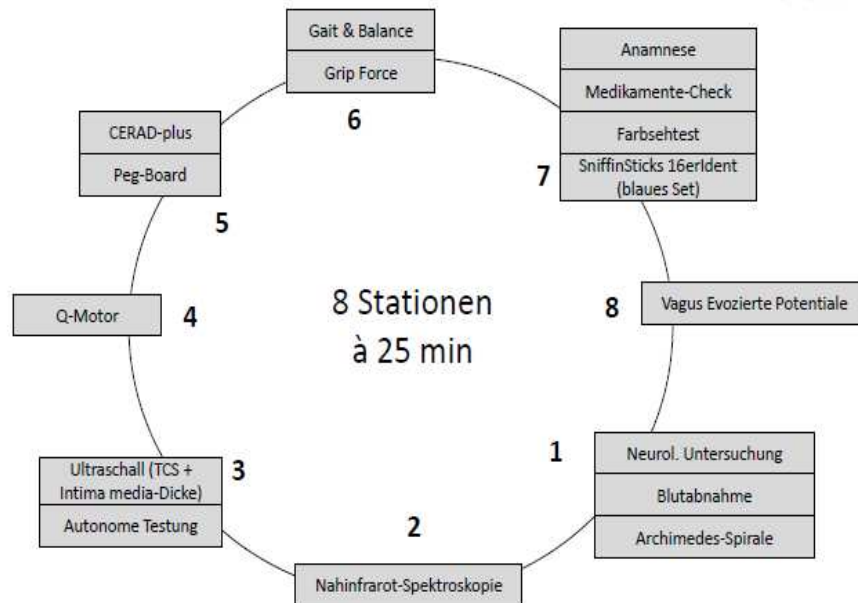
Die Probanden der Kontroll-Gruppe erfüllten nicht die Kriterien für die Prodromalmarker Hyposmie, RBD und Depression und litten ebenso nicht an IPS oder Alzheimer-Demenz.

#### **2.1.4 Aufbau der Untersuchungsrounden**

Die Untersuchungsrounden der TREND-Studie waren wie ein Zirkeltraining aufgebaut und erfolgten ambulant. In der zweiten Untersuchungsrunde gab es 8 verschiedene Stationen, die jeweils von allen Probanden durchlaufen werden mussten. Die Stationen umfassten dabei oft mehrere Testungen mit unterschiedlichem Schwerpunkt. Nach Abschluss einer Station rotierten alle Teilnehmer zur jeweils nächsten Station. Jeder Proband nahm so hintereinander an allen der 8 Stationen teil. Pro Station bestand ein Zeitfenster von 25 bis 30 Minuten, sodass die komplette Datenerhebung pro Proband circa 4 Stunden umfasste. An einem Untersuchungstag konnten so immer zwei Untersuchungsrounden mit jeweils 8 Probanden stattfinden. Die Untersuchungen liefen jeden Tag und bei jeder Untersuchungsrunde nach dem gleichen Muster ab. Die Untersucher waren weder über die Gruppenzugehörigkeit noch über die zuvor erzielten Untersuchungsergebnisse der Probanden informiert. Auch die Probanden wurden über die Leistungen, welche sie in den jeweiligen Untersuchungen erbracht hatten, nicht informiert, um einen Übungseffekt und etwaige Enttäuschungen über das erzielte Ergebnis zu vermeiden. Klinisch relevante Auffälligkeiten wurden per Brief an den jeweiligen Hausarzt übermittelt. In dringenden Fällen wurden Probanden auch direkt an die Ambulanzen der Universitätsklinik Tübingen zur weiteren Diagnostik überwiesen. Die zweite Untersuchungsrunde fand in den Räumlichkeiten der Psychiatrie und Psychotherapie der Uniklinik Tübingen statt.

## Abbildung 2: Übersicht über die Stationen der zweiten Untersuchungsrunde

### Ablaufschema 1. Follow-Up (2011/2012)



Quelle: Sünkel, U., 2016. Die TREND-Studie - ein Überblick über Probandenzahlen und Untersuchungen, Präsentation in der TREND Ideenwerkstatt am 04.05.2016.

**Folgende Untersuchungen wurden in der zweiten Untersuchungsrunde durchgeführt:**

**Station 1:**

**Klinisch-neurologische Untersuchung sowie Erfassung des MDS-UPDRS:**

An dieser Station erfolgten unter anderem die Erhebung des Hirnnervenstatus sowie die Beurteilung der Motorik, insbesondere von Gangbild, Muskelkraft, und Muskeltonus, die Untersuchung der Koordination, der Sensibilität und des Reflexstatus.

### **Blutabnahme:**

Den Probanden wurde Blut zur Untersuchung auf genetische Auffälligkeiten abgenommen.

### **Archimedes-Spirale**

Hier wurde der Proband aufgefordert eine vorgegebene Spirale mit der rechten und der linken Hand jeweils einmal nachzuzeichnen. Mit Hilfe dieser Testung kann die motorische Aktivität analysiert und verschiedene Arten von Tremor identifiziert werden.

### **Station 2:**

#### **Nahinfrarot-Spektroskopie**

Durch den Einsatz der Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) zur Messung der Gehirnaktivität können Unterschiede des Sauerstoffgehalts des Blutes durch die Schädeldecke hindurch erfasst werden. Für diese Untersuchung wurde den Probanden ein NIRS-System am Kopf angebracht und sie wurden während der Testung aufgefordert, bestimmte Worte zu sprechen.

### **Station 3:**

#### **Ultraschalluntersuchungen**

##### Transkranielle B-Mode Sonographie:

Bei der transkraniellen B-Mode-Sonographie wurde der Proband in liegender Position untersucht. Für die Messung wurde eine Ultraschallsonde an der Schläfe platziert. Diese Untersuchung stellt eine einfache und schmerzfreie Methode dar, um einzelne Gehirnstrukturen in verschiedenen Ebenen sonographisch darstellen und beurteilen zu können.

### Sonographische Messung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis:

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde mittels Sonographie die Dicke der inneren und mittleren Schicht der Gefäßwand der Halsarterie gemessen. Diese Messung steht in Zusammenhang mit dem kardiovaskulären Risiko.

### **Autonome Testung:**

Es erfolgte eine Befragung zu Inkontinenz, Obstipation und orthostatischer Dysregulation sowie eine Messung der Herzfrequenzvariabilität. Zusätzlich wurde die sympathische Hautantwort geprüft, welche nach sensorischen Reizen durch eine Stimulation der Schweißdrüsen zu einer vorübergehenden Veränderung des Potentials an der Hautoberfläche und einer Verringerung des Hautwiderstandes führt.

### **Station 4:**

#### **Feinmotorik-Testung mittels Q-Motor**

Hierbei handelt es sich um die für diese Arbeit relevanteste Station, es wird daher im Folgenden noch detaillierter darauf eingegangen. Kurz zusammengefasst wurde mit diesem Verfahren die Feinmotorik objektiv mit Hilfe eines speziellen Sensors untersucht:

Finger-Tapping: Den Probanden wurde die Anweisung gegeben mit dem Zeigefinger auf einen Sensor zu klopfen – zum einen im Takt eines Metronoms und zum anderen auch so schnell wie möglich frei nach eigenem Takt.

Fuß-Tapping: Die Probanden wurden aufgefordert, so schnell als möglich mit dem Vorfuß auf den Sensor zu klopfen, während die Ferse fest auf der Apparatur am Boden verbleibt.

Tremor-Messung: Die Probanden wurden gebeten, einen Sensor mit einem Gewicht von 250-500g mit Daumen und Zeigefinger anzuheben und anschließend ruhig zu halten.

## **Station 5**

### **Gedächtnistestung**

Es fand ein strukturiertes Gespräch statt, das verschiedene Aufgaben und Tests zur Beurteilung der kognitiven Funktionen und des Gedächtnisses umfasste. Zu den eingesetzten neuropsychologischen Testverfahren gehörten das Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), der Mini-Mental-Status-Test (MMST), der Trail-Making-Test A und B, der Uhrentest, sowie der DemTect-Test.

### **Peg-Board Perdue**

Hier handelt es sich um eine Methode zur Erfassung der Geschicklichkeit und Bewegungsgeschwindigkeit. Die Probanden wurden aufgefordert, nacheinander zunächst mit ihrer dominanten und anschließend auch mit der nicht-dominanten Hand, sowie mit beiden Händen parallel und so schnell wie möglich Stifte in die Ausbuchtungen eines Testboards zu platzieren.

## **Station 6:**

### **Sensor-basierte Mobilitätsanalyse:**

Für diese Analyse wurde ein Gürtel mit kleinem Sensor auf Höhe der unteren Lendenwirbelsäule platziert. Der Proband wurde gebeten, verschiedene Bewegungsabläufe auszuführen: Sitz-Stand-Transfer, ruhiges Stehen für einen Zeitraum von 30 Sekunden und Gehen über eine Distanz von 20 Metern. Mit Hilfe

einer Software konnte für jeden dieser Bewegungsabläufe ein individuelles Bewegungsmuster erfasst und visualisiert werden.

#### **Station 7:**

##### **Anamnese, Erhebung von Krankheitsdaten und aktueller Medikation**

##### **Farbsehtest**

##### **Testung der Riechfähigkeit mit Hilfe von Sniffin' Sticks(16er-Identifikation)**

Jedem Probanden wurden aufeinanderfolgend verschiedene Riechstifte vorgelegt. Nach jeder Präsentation wurden jeweils 4 zur Auswahl stehende mögliche Antworten demonstriert, aus denen der korrekten Duftstoff ausgewählt werden sollte.

#### **Station 8:**

##### **Vagus-evozierte Potentiale**

Diese Untersuchungsmethode dient der Erfassung frühzeitiger Veränderungen bestimmter Hirnnervenkerne im Hirnstamm. Mittels elektrischer Stimulation und begleitender Hirnstrommessungen wurde die Weiterleitung von Informationen des Nervus vagus zu seinen Kerngebieten im Hirnstamm untersucht.

Zudem wurden die Probanden angehalten, Erhebungsbögen mit Fragen zur allgemeinen Grundstimmung sowie zu ihrem Schlafverhalten auszufüllen. Diese Fragebögen wurden den Probanden bereits vor der Untersuchung postalisch zugesandt.



## **2.2 Untersuchung der Motorik im Rahmen der TREND-Studie**

Innerhalb der TREND-Studie wurde die Motorik mittels des modifizierten MDS-UPDRS III sowie der Q-Motor Testung untersucht. Im Folgenden werde ich detaillierter auf die Untersuchungen eingehen, die für diese Arbeit relevant sind:

### **2.2.1 MDS-UPDRS III**

Im Rahmen der neurologischen Untersuchung innerhalb der TREND-Studie erfolgte eine Beurteilung der Motorik mit dem MDS-UPDRS, Teil III.

Hierbei erklärt und demonstriert ein erfahrener Untersucher dem Probanden die Instruktionen der einzelnen motorischen Aufgaben und bewertet jeweils deren Durchführung. Der Untersucher soll genau das „bewerten, was er sieht“ („rate what you see“).

Der MDS-UPDRS III besteht aus vielen Items. Für diese Arbeit waren neben der Gesamtpunktzahl im dritten Teil des MDS-UPDRS im speziellen auch die Tapping Aufgaben von Fingern und Füßen von Interesse. Diese sollen nun näher beschrieben werden:

#### **Finger-Tapping (Teil 3.4 des MDS-UPDRS):**

Der Proband wird aufgefordert Zeigefinger und Daumen einer Hand schnellstmöglich und mit der maximal möglichen Amplitude zehn Mal zusammen zu führen. Bewertet wird jede Seite gesondert, der Untersucher achtet hierbei auf Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.

#### **Vorfuss-Tapping (Teil 3.7 des MDS-UPDRS):**

Der Proband nimmt auf einem Stuhl mit aufrechter Rückenlehne Platz, hierbei stehen beide Füße auf dem Boden. Anschließend wird er gebeten, mit dem Vorfuß zehn Mal mit der maximal möglichen Amplitude und in seinem schnellsten Tempo auf den Boden zu tippen. Auch hier wird jede Seite gesondert unter Berücksichtigung oben aufgeführter Kriterien bewertet.

### **2.2.2 Q-Motor Testung**

Die Untersuchung der Feinmotorik innerhalb der TREND-Studie wurde mit dem Q-Motor Testsystem durchgeführt. Ziel dieser Testung ist eine hochpräzise Aufzeichnung der Feinmotorik während bestimmter motorischer Übungen der Finger und Hände sowie der Füße. Das Q-Motor Testsystem besteht aus einem präkalibrierten und temperaturkontrollierten Drucksensor (Mini-40, ATI Industrial Automation, Apex, NC, USA). Hiermit können Druckwerte mit einer Genauigkeit von bis zu 0.025 Newton erfasst werden. Der Sensor ist rund und hat einen Durchmesser von 40 Millimetern. Zur besseren Handhabung ist seine Oberfläche mit Sandpapier beschichtet. Die Erhebung und Speicherung der Daten erfolgte mit Hilfe der Software Q-MOTOR WinSC auf einem Computer mit Betriebssystem Windows XP. Während der gesamten Untersuchung war es dem Probanden nicht möglich die Bildschirmoberfläche einzusehen, um so eine mögliche Irritation des Probanden zu vermeiden. Am Ende einer jeweiligen Erhebungsrunde wurden die Daten gesammelt an die Universitätsklinik in Münster übermittelt, wo dann, in Zusammenarbeit mit dem Team von Dr. Ralf Reilmann, verblindet die Analyse der jeweiligen Datensätze erfolgte.

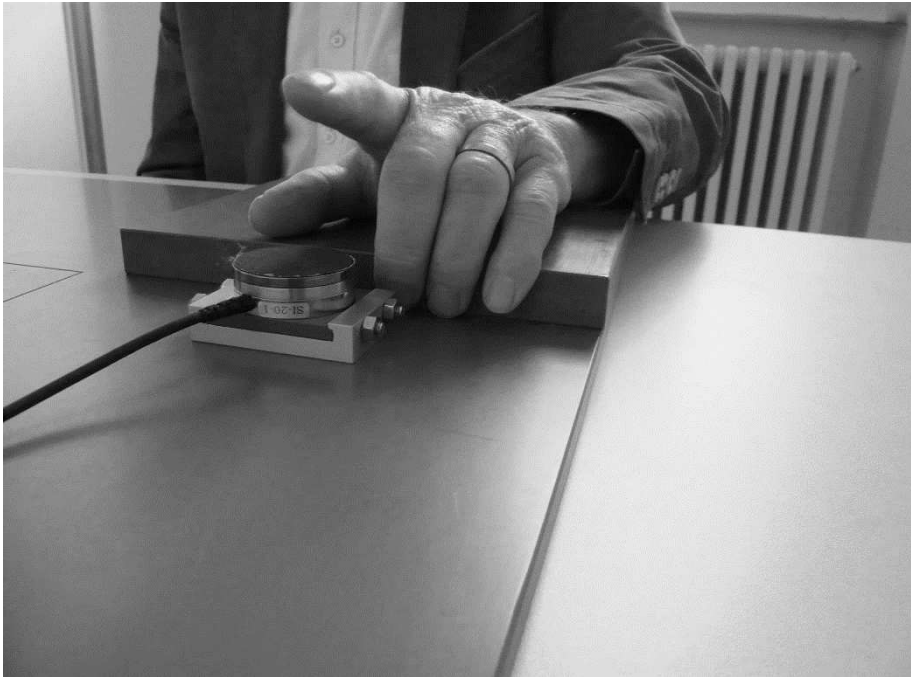
#### **2.2.2.1 Definition und Durchführung von Tapping**

Das Wort Tapping stammt aus dem Englischen und bedeutet übersetzt Klopfen bzw. Tippen eines Körperteils auf eine feste Unterlage. Das Tapping kann sowohl mit den Fingern als auch mit den Füßen durchgeführt werden. Man unterscheidet repetitives von alternierendem Tapping. Beim repetitivem Tapping klopft der Proband wiederholt mit einem Körperteil auf einen Zielpunkt z.B. einen Sensor. Beim alternierenden Tapping wird auf zwei Zielpunkte abwechselnd getippt.

#### **2.2.2.2 Speeded Finger-Tapping**

Zur objektiven Evaluation der Feinmotorik der oberen Extremitäten wurde für diese Arbeit die Speeded Finger-Tapping Untersuchung gewählt.

### Abbildung 3: TREND Q-Motor Testsystem: Ausgangsposition des Speeded Finger-Tappings

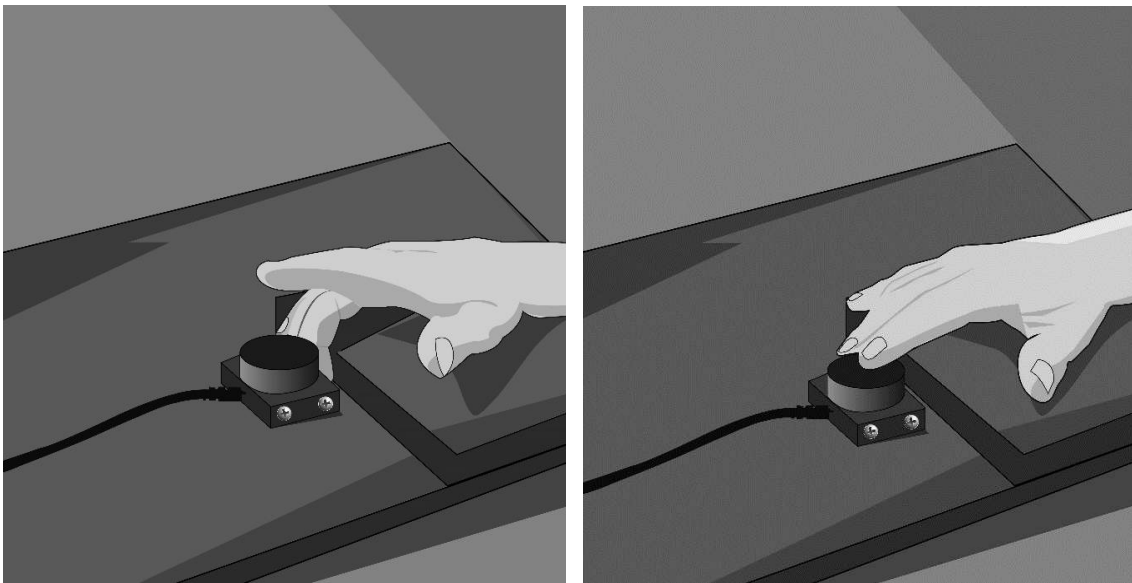


(eigene Bildaufnahme)

Beim Finger-Tapping Versuchsaufbau wurde der Drucksensor auf einer Plattform befestigt, welche wiederum auf einem Tisch fixiert war (siehe Abb. 3). Der Proband wurde aufgefordert mit aufrechtem Oberkörper direkt vor dem Versuchsaufbau Platz zu nehmen, so dass die zu untersuchende Hand und Schulter eine Linie mit dem Drucksensor bilden konnte. Anschließend erhielt der Proband die Anweisung den Unterarm der zu untersuchenden Hand auf der Platte abzulegen sowie seine Hand mit der Innenfläche nach unten zeigend so zu positionieren, dass nur der Zeigefinger gestreckt über den Sensor gehalten wurde und die übrigen Langfinger locker nach unten hingen. Es wurde Wert daraufgelegt, dass der Proband aus der beschriebenen Position den Sensor gut erreichen und komfortabel darauf klopfen konnte. Die nicht zu untersuchende Hand kam während der gesamten Messung locker auf dem Schoß des Studienteilnehmers zu liegen. Als Anfangs- und Endsignal einer Übung ertönte für die Dauer von 0.25 Sekunden ein hoher Ton. Als Beginn eines Fingertaps wurde hierbei der Druckanstieg von mehr als 0.5 N zur Grundlinie festgelegt,

wohingegen ein Abfall auf kleiner 0.5 N über der Nulllinie das Ende eines Taps definierte. Mit dem Zeigefinger der zu untersuchenden Hand sollte nach dem ersten Signalton so schnell, aber auch so regelmäßig wie möglich, wiederholt auf den Sensor geklopft werden, bis ein weiterer Ton das Ende der Übung signalisierte. Es wurden mit beiden Händen je drei Durchgänge mit einer Übungsdauer von jeweils 10 Sekunden durchgeführt.

**Abbildung 4: Schematische Darstellung der Speeded Finger-Tapping Untersuchung**



(eigene Darstellung)

### 2.2.2.3 Speeded Fuß-Tapping

Zur objektiven Beurteilung der Feinmotorik der unteren Extremitäten führten wir eine Speeded Fuß-Tapping Untersuchung durch.

#### **Abbildung 5: TREND Q-Motor Testsystem: Ausgangsposition des Speeded Fuß-Tappings**

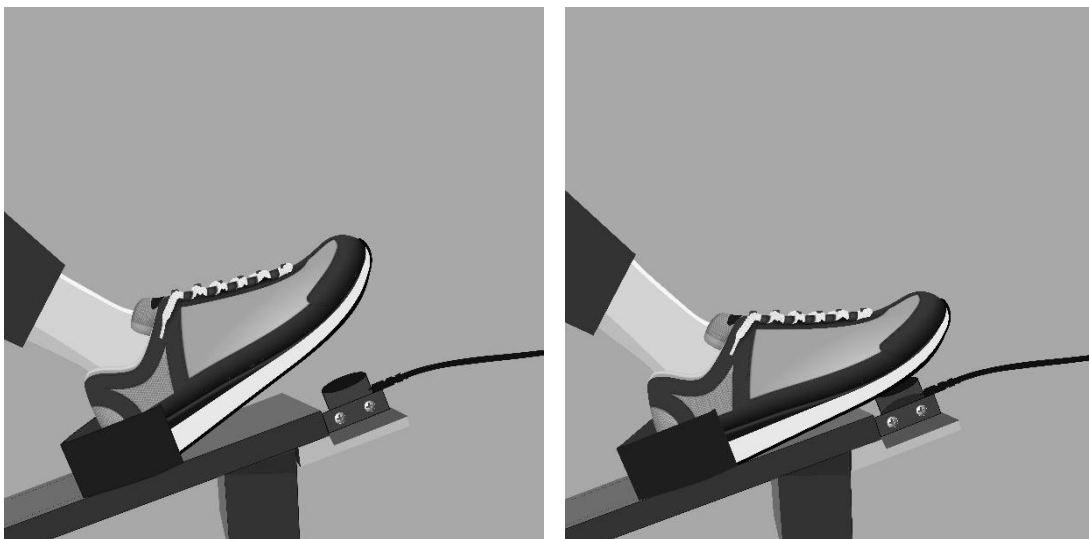


(eigene Bildaufnahme)

Beim Speeded Fuß-Tapping wurde der Proband aufgefordert mit seinem Fuß so schnell und so regelmäßig wie möglich zu tapping. In unserem Versuchsaufbau war der Sensor an einer dafür vorgesehenen Apparatur gelagert und befand sich dadurch in einem  $45^\circ$  Winkel über dem Boden. Der Proband wurde gebeten sich bequem und aufrecht auf einen Stuhl so vor dem Sensor zu platzieren, dass das zu untersuchende Bein im Knie  $90^\circ$  gebeugt werden und eine Linie mit dem Sensor bilden konnte. Hierbei musste der Fuß mit der Plantarseite nach unten so über dem Sensor ausgerichtet sein, dass beim Tapping der Ballen den Sensor gut berühren konnte. Die Brettlänge der Apparatur konnte an die Größe des Fußes angepasst werden. Das andere Bein des Probanden stand ruhig daneben

und die Hände wurden auf dem Schoß abgelegt. Wichtig war, dass der Fuß des Probanden den Sensor erst berührte, sobald der Ton die Messung startete. Dann tappte der Proband so schnell und regelmäßig wie möglich, jedoch nicht mit voller Kraft, mit dem zu untersuchenden Fuß auf den Sensor. Während der Durchführung musste die Ferse konstant in der Apparatur aufliegen und die Kippbewegung musste vor allem aus dem Sprunggelenk stammen. Die Übung endete, sobald der Ton ein zweites mal zu hören war. Aufgrund zeitlicher Vorgaben wurde die Messung mit Schuhen durchgeführt. Der Proband trug während der Übung Überschuhe aus Plastik (siehe Abb.5).

### **Abbildung 6: Schematische Darstellung der Speeded Fuß-Tapping Untersuchung**



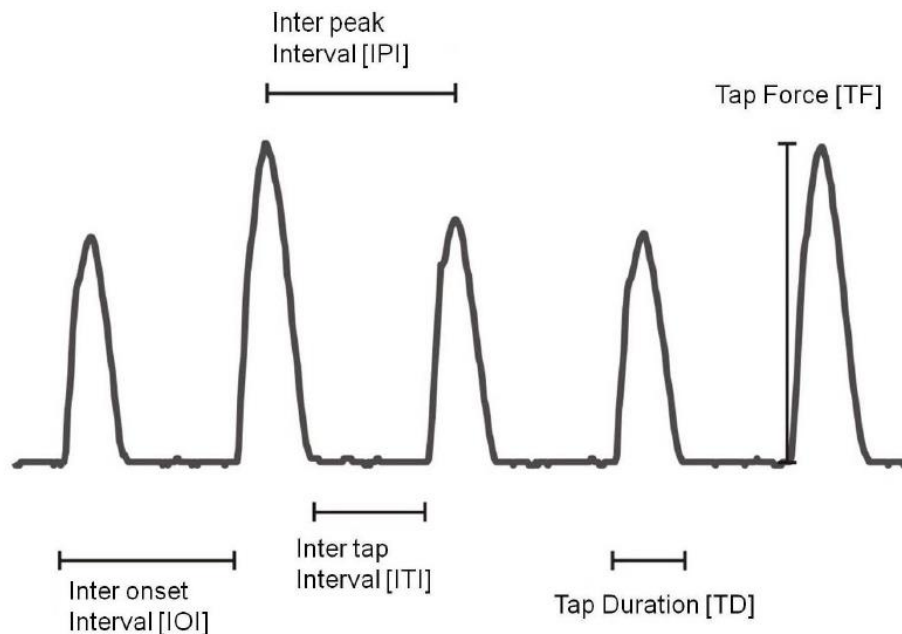
(eigene Darstellung)

#### 2.2.2.4 Für die Analyse verwendete Parameter der Q-Motor Testung

Folgende Parameter wurden aus den Daten der Speeded Tapping Untersuchungen extrahiert. Diese Analyse erfolgte im Rahmen einer Kooperation mit Dr. Ralf Reilmann, George-Huntington-Institut in Münster.

- **IPI**            **inter peak interval:**  
Die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Peaks
- **IOI**            **inter onset interval**  
Dauer zwischen dem Beginn eines Taps und dem Beginn des nächsten Taps
- **ITI**            **inter tap interval**  
Zeit zwischen Ende eines Taps und dem Beginn des darauffolgenden Taps
- **MTI**            **mid tap interval**  
Zeitpunkt zwischen der zeitlichen Mitte eines Taps und der Mitte des nächsten Taps
- **TD**            **tap duration**  
Dauer eines einzelnen Taps
- **TF**            **tap force**  
Maximaldruck eines einzelnen Taps
- **Frequenz**    Anzahl der Taps in einem vorgegeben Zeitintervall

**Abbildung 7: Parameter der Speeded Tapping Untersuchung**



Quelle: (Bechtel et al., 2010)

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende 4 Parameter des Tapping strukturiert analysiert, da sie unterschiedliche Aspekte motorischer Defizite im Zusammenhang mit IPS widerspiegeln:

**IPI mean:** die Zeit in Sekunden zwischen zwei Peaks als Marker für die Frequenz bzw. Geschwindigkeit

**TF mean:** die Kraft bzw. der Maximaldruck in Newton, der für den jeweiligen Tap aufgebracht wurde, als indirektes Maß für die Amplitude

**IPI SD:** die Standardabweichung der Zeit zwischen den jeweils größten Peaks. Sie dient als Marker für die Rhythmizität eines Bewegungsablaufs

**TF CoV:** der Änderungskoeffizient der aufbrachten Kraft (TF). Ein Marker für die Gleichmäßigkeit des erbrachten Kraftaufwandes bzw. die Variation der Amplitude



## 2.3 Statistik

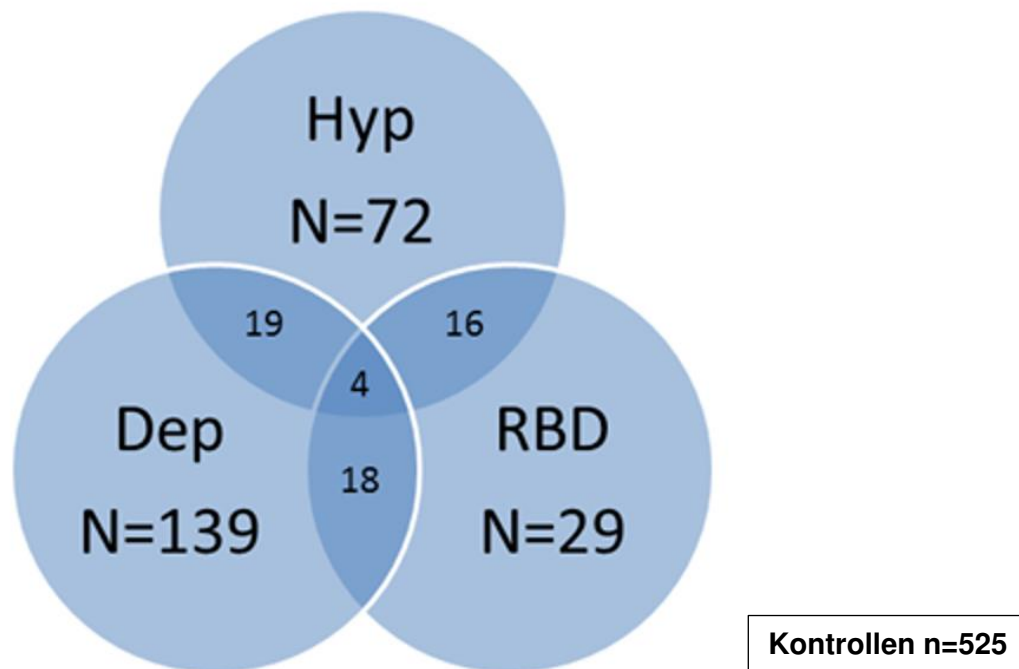
Für die statistische Auswertung wurde JMP 10.0 von SAS verwendet. Für metrische Variablen wurden deskriptive Werte als Median und Reichweite (Min-Max) angegeben, während für nominalskalierte Variablen die absolute Anzahl (n) und sowie der prozentuale Anteil (%) angegeben wurden.

Im Rahmen der Analyse von demographischen und klinisch numerischen Gruppenvariablen wurde der Kruskal-Wallis-Test und zur Analyse polytomer Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Für Einzelgruppenvergleiche wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test bzw. der Fisher-Exakt-Test verwendet. Die Analyse der Tapping-Daten wurde mittels einseitiger ANOVA bzw. ANCOVA ausgewertet, um für Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen zu korrigieren. Geschlecht, Alter, MMSE und BDI wurden in den statistischen Berechnungen berücksichtigt. Das Signifikanz-Niveau wurde mit Alpha 0.05 festgelegt. Falls sich dabei ein signifikanter Wert mit  $p < 0.05$  zeigte, wurde ein post-hoc Student's t-Test mit Bonferroni-Korrektur ( $0.05 / \text{Anzahl der Gruppen}$ ) durchgeführt. Vor der statistischen Datenauswertung wurde aus den jeweils drei Versuchsdurchläufen der jeweiligen Untersuchungen die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen jedes Parameters zur Beurteilung der Feinmotorik berechnet. Für die Berechnung der Lateralität wurde der Betrag aus der Differenz der rechten minus der linken Extremität gebildet. Um einen möglichen Unterschied zwischen der Lateralität der oberen und unteren Extremitäten zu detektieren, wurde die selektive Lateralität wie folgt bestimmt: Die Berechnung erfolgte anhand der Lateralitätswerte von Speeded Finger- und Fuß-Tapping. Hierbei wurde der Quotient aus den Werten des Fuß-Tappings und den Werten des Finger-Tappings gebildet. Je höher der Quotient, desto ungleichmäßiger verhält sich die Leistung der unteren Extremitäten zu der Leistung der oberen Extremitäten. Der Quotient kann Werte zwischen 1 und unendlich annehmen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Definition der zur Berechnung herangezogenen Gruppen

Abbildung 8: Gruppenübersicht



(eigene Darstellung)

**Es zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich der zu definierenden Gruppen:**

- 1) Kontrollen n=525
- 2) DEP: Probanden mit Depressionen n =139
- 3) HYP: Probanden mit Hyposmie n=72
- 4) RBD: Probanden mit einer REM-Schlafstörung n=29
- 5) HYP&DEP: Probanden, die sowohl an Hyposmie als auch an Depressionen leiden n=19
- 6) RBD&DEP: Probanden, die sowohl an einer REM-Schlafstörung als auch an Depressionen leiden n=18

- 7) HYP&RBD: Probanden, die sowohl an einer Hyposmie als auch an einer REM-Schlafstörung leiden n=16
- 8) 0&1 PM: Probanden, die keinen oder maximal einen Prodromalmarker wie Hyposmie, Depression oder REM-Schlafstörung aufweisen, einschließlich Kontrollen n=765
- 9) 2&3 PM: Probanden, die mindestens zwei und maximal 3 der Prodromalmarker Hyposmie, Depression oder REM-Schlafstörung aufweisen n=57

### **Ausgeschlossene Probanden:**

Von den 1102 Probanden, die an der zweiten Untersuchungsrunde der TREND-Studie teilnahmen, konnten 822 Probanden in die Berechnungen für diese Arbeit eingeschlossen werden.

Die Gründe für den Ausschluss von insgesamt 280 Probanden waren wie folgt:

fehlende Tapping Daten von Fuß sowie Finger n=102

fehlende Finger-Tapping Daten n=27

fehlende Fuß-Tapping Daten n=21

nur einseitige Finger-Tapping Daten n=10

nur einseitige Fuß-Tapping Daten n=57

Diagnose IPS n=8

Diagnose sekundäres IPS bzw. unklare neurologische Diagnose n=3

BDI II >19 n=44

MMSE <25 n=8

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

Um Unterschiede zwischen den Gruppen darzustellen, erfolgte eine klinische und demographische Datenanalyse. Insgesamt wurden 822 Individuen in die Analyse eingeschlossen. Die einzelnen Gruppen wurden bezüglich ihres Alters, ihrer Bildungsjahre und der Ergebnisse in MMSE, BDI, MDS-UPDRS III, MDS-UPDRS Fuß-Tapping und MDS-UPDRS Finger-Tapping verglichen.

### **3.2.1 Gruppen mit keinem oder einem Prodromalmarker**

Die Spannweite des Alters reichte von 51 bis 83 Jahre. Es gab hierbei einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen: Probanden der Gruppe HYP und RBD waren älter im Vergleich zu den Probanden der Gruppen DEP und Kontrollen (HYP vs. DEP,  $p=0.002$ ; HYP vs. Kontrollen  $p=0.043$ ; RBD vs. DEP  $p=0.003$ , RBD vs. Kontrollen  $p=0.036$ ). In der HYP- und RBD-Gruppe waren im Vergleich zur DEP-Gruppe weniger Frauen vertreten. Im Bereich Bildungsjahre zeigten sich keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Bezüglich der Ergebnisse im MMSE erzielte die RBD-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe und zur DEP-Gruppe weniger Punkte (RBD vs. Kontrollen  $p=0.006$ ; RBD vs. DEP  $p=0.003$ ). Der BDI war bei Probanden mit Depression erwartet höher als bei der Kontroll-, Hyposmie- und RBD-Gruppe (DEP vs. Kontrollen  $p<0.001$ , DEP vs. HYP  $p<0.001$ , DEP vs. RBD  $p=0.005$ ). Vergleicht man die HYP- und RBD-Gruppe miteinander, so erzielten die Probanden der RBD-Gruppe höhere Werte im BDI (RBD vs. HYP  $p=0.048$ ). Bezüglich der Ergebnisse in MDS-UPDRS III und MDS-UPDRS Finger- und Fuß-Tapping ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Die nachfolgende Tabelle 1 veranschaulicht diese Ergebnisse.

**Tabelle 1 Demographische und klinische Daten der Gruppen mit keinem oder einem Prodromalmarker**

Die statistischen Vergleiche wurden mit Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, Kruskal-Wallis-Test, Fisher's Exact Test oder dem Qui Square Pearson Test mit Bonferroni-Korrektur berechnet. Die Daten werden mit Median und Spannweite dargestellt.

\*p<0.05; \*\*p<0.01, \* im Vergleich zur Kontrollgruppe; # im Vergleich zur Gruppe der Depressiven; \* im Vergleich zur Gruppe der Hyposmiker; † im Vergleich zur RBD-Gruppe

**BDI II**, Becks Depression Inventory; **DEP**, Depression; **HYP**, Hyposmie; **MDS-UPDRS III**, Motorischer Abschnitt der Unified Parkinson's Disease Rating Scale. **MDS-UPDRS III Finger-Tapping**, Finger-Tapping Score der Unified Parkinson's Disease Rating Scale **MDS-UPDRS III Fuß-Tapping**, Fuß-Tapping Score der Unified Parkinson's Disease Rating Scale; **MMSE**, Mini-Mental State Examination; **RBD**, REM-Schlafstörung

|   | Kontrollen    | DEP            | HYP              | RBD              | p-Wert |
|---|---------------|----------------|------------------|------------------|--------|
| <b>Probandenanzahl</b><br>(Frauenanteil in %) | 525<br>(46)   | 139<br>(69)    | 72<br>(38#)      | 29<br>(34##)     | <0.001 |
| <b>Alter [Jahre]</b>                          | 64<br>(51-83) | 63*<br>(51-80) | 65###<br>(52-82) | 67*##<br>(52-78) | 0.002  |
| <b>Bildungsjahre [Jahre]</b>                  | 13<br>(9-21)  | 13<br>(9-22)   | 15<br>(10-21)    | 13<br>(11-20)    | 0.43   |
| <b>MMSE (0-30)</b>                            | 29<br>(25-30) | 29<br>(25-30)  | 28<br>(25-30)    | 28*##<br>(26-30) | 0.009  |
| <b>BDI II (0-63)</b>                          | 3<br>(0-16)   | 8**<br>(0-18)  | 4##<br>(0-18)    | 5*##◆◆<br>(0-17) | <0.001 |
| <b>MDS-UPDRS III (0-132)</b>                  | 0<br>(0-14)   | 0<br>(0-19)    | 0<br>(0-12)      | 0<br>(0-14)      | 0.60   |
| <b>MDS-UPDRS III<br/>Finger-Tapping (0-8)</b> | 0<br>(0-3)    | 0<br>(0-3)     | 0<br>(0-2)       | 0<br>(0-3)       | 0.73   |
| <b>MDS-UPDRS III<br/>Fuß-Tapping (0-8)</b>    | 0<br>(0-2)    | 0<br>(0-2)     | 0<br>(0-0)       | 0<br>(0-3)       | 0.38   |

### **3.2.2 Gruppen mit keinem oder einer Kombination von Prodromalmarkern**

Die Gruppen mit keinem und einer Kombination von Prodromalmarkern unterschieden sich nicht im Hinblick auf Alter und Bildungsjahre. Im MMSE erreichte die HYP&RBD-Gruppe weniger Punkte im Vergleich zur Kontrollgruppe und zur RBD&DEP-Gruppe (HYP&RBD vs. Kontrollen  $p=0.0043$ ; HYP&RBD vs. RBD&DEP  $p=0.014$ ). Die Gruppen RBD&DEP sowie HYP&DEP erreichten eine höhere Punktzahl im BDI II als die Kontrollgruppe und die HYP&RBD Gruppe (Kontrollen vs. HYP&DEP  $p<0.001$ ; Kontrollen vs. RBD&DEP  $p<0.001$ ; HYP&RBD vs. HYP&DEP  $p=0.032$ ; HYP&RBD vs. RBD&DEP  $p=0.043$ ). Die Gruppen HYP&DEP und HYP&RBD zeigten im Vergleich zu den Kontrollen sowie zur RBD&DEP-Gruppe höhere Punktzahlen im MDS-UPDRS III (HYP&DEP vs. Kontrolle  $p=0.006$ ; HYP&DEP vs. RBD&DEP  $p=0.004$ ; HYP&RBD vs. Kontrolle  $p=0.008$ ; HYP&RBD vs. RBD&DEP  $p=0.005$ ). Die HYP&RBD Gruppe zeigte auch im MDS-UPDRS Finger-Tapping im Vergleich zur Kontrollgruppe und der RBD&DEP-Gruppe höhere Werte (HYP&RBD vs. Kontrollen  $p=0.002$ ; HYP&RBD vs. RBD&DEP  $p=0.002$ ).

Die nachfolgende Tabelle 2 veranschaulicht diese Ergebnisse.

**Tabelle 2 Demographische und klinische Daten der Gruppen mit keinem oder einer Kombination von Prodromalmarkern**

Die statistischen Vergleiche wurden mit Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, Kruskal-Wallis-Test, Fisher's Exact Test oder dem Qui Square Pearson Test mit Bonferroni-Korrektur berechnet. Die Daten werden als Median aufgeführt, in Klammern findet sich die Spannweite der Ergebnisse. \*p<0.05; \*\*p<0.01; \* im Vergleich zur Kontrollgruppe; ° im Vergleich zur RBD&DEP-Gruppe; + im Vergleich zur HYP&DEP-Gruppe; § im Vergleich zur HYP&RBD-Gruppe;

**BDI II**, Becks Depression Inventory; **DEP** Depression; **HYP**, Hyposmie; **MDS-UPDRS III**, Motorischer Abschnitt der Unified Parkinson's Disease Rating Scale. **MDS-UPDRS III Finger-Tapping**, Finger-Tapping Score der Unified Parkinson's Disease Rating Scale **MDS-UPDRS III Fuß-Tapping**, Fuß-Tapping Score der Unified Parkinson's Disease Rating Scale; **MMSE**, Mini-Mental State Examination; **RBD**, REM-Schlafstörung

|   | Kontrollen      | HYP&DEP         | RBD&DEP        | HYP&RBD           | p-Wert           |
|---|-----------------|-----------------|----------------|-------------------|------------------|
| <b>Probandenanzahl</b><br>(Frauenanteil in %) | 525<br>(46)     | 19<br>(58)      | 18<br>(50)     | 16<br>(19)        | 0.11             |
| <b>Alter [Jahre]</b>                          | 64<br>(51-83)   | 67<br>(55-74)   | 65<br>(53-77)  | 69<br>(55-82)     | 0.08             |
| <b>Bildungsjahre [Jahre]</b>                  | 13<br>(9-21)    | 15<br>(12-19)   | 16<br>(9-21)   | 13<br>(12-18)     | 0.45             |
| <b>MMSE (0-30)</b>                            | 29<br>(25-30)   | 29<br>(25-30)   | 29<br>(27-30)  | 28***°<br>(26-30) | <b>0.040</b>     |
| <b>BDI II (0-63)</b>                          | 3<br>(0-16)     | 9**<br>(2-17)   | 10**<br>(0-18) | 6°+<br>(0-15)     | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>MDS-UPDRS III (0-132)</b>                  | 0++§§<br>(0-14) | 2***°°<br>(0-7) | 0++§§<br>(0-9) | 2***°°<br>(0-9)   | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>MDS-UPDRS III Finger-Tapping (0-8)</b>     | 0<br>(0-3)      | 0<br>(0-2)      | 0+<br>(0-0)    | 0***°°<br>(0-2)   | <b>0.004</b>     |
| <b>MDS-UPDRS III Fuß-Tapping (0-8)</b>        | 0<br>(0-2)      | 0<br>(0-0)      | 0<br>(0-0)     | 0<br>(0-0)        | 0.85             |

### **3.2.3 Gruppen mit keinem bis einem Prodromalmarker oder einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ)**

Im Vergleich der Gruppe mit 0&1 PM mit der Gruppe 2&3 PM zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Bildungsjahre, Ergebnisse im MMSE, BDI II sowie im MDS-UPDRS Finger- und Fuß-Tapping. Die Gruppe 2&3PM hatte jedoch einen höheren BDI als die Gruppe 0&1PM ( $p < 0.001$ ) sowie eine höhere Punktzahl im MDS-UPDRS III ( $p = 0.046$ )

Die nachfolgende Tabelle 3 veranschaulicht diese Ergebnisse.



**Tabelle 3 Demographische und klinische Daten der Gruppen mit keinem bis einem Prodromalmarker und einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ)**

Die statistischen Vergleiche wurden mit Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, Kruskal-Wallis-Test, Fisher's Exact Test oder dem Qui Square Pearson Test mit Bonferroni-Korrektur berechnet. Die Daten werden als Median aufgeführt, in Klammern findet sich die Spannweite der Ergebnisse.

**BDI**, Becks Depression Inventory; **MDS-UPDRS III**, Motorischer Abschnitt der Unified Parkinson's Disease Rating Scale ; **MDS-UPDRS III Finger-Tapping**, Finger-Tapping Score der Unified Parkinson's Disease Rating Scale **MDS-UPDRS III Fuß-Tapping**, Fuß-Tapping Score der Unified Parkinson's Disease Rating Scale ; **MMSE**, Mini-Mental State Examination; **0&1PM**, Probanden mit keinem oder einem der Prodromalmarker Hyposmie, Depression oder REM-Schlafstörung; **2&3PM**, Probanden mit zwei bis drei der Prodromalmarker Hyposmie, Depression oder REM-Schlafstörung.

|  | <b>0&amp;1 PM</b> | <b>2&amp;3PM</b> | <b>p-Wert</b>    |
|--|-------------------|------------------|------------------|
| <b>Probandenanzahl<br/>(Frauenanteil in %)</b> | 765<br>(49)       | 57<br>(44)       | 0.45             |
| <b>Alter [Jahre]</b>                           | 64<br>(51-83)     | 66<br>(53-82)    | 0.13             |
| <b>Bildungsjahre [Jahre]</b>                   | 13<br>(9-22)      | 15<br>(9-21)     | 0.30             |
| <b>MMSE (0-30)</b>                             | 29<br>(25-30)     | 28<br>(25-30)    | 0.06             |
| <b>BDI II (0-63)</b>                           | 4<br>(0-18)       | 9<br>(9-18)      | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>UPDRS III (0-132)</b>                       | 0<br>(0-19)       | 0<br>(0-9)       | 0.46             |
| <b>MDS-UPDRS III<br/>Finger-Tapping (0-8)</b>  | 0<br>(0-3)        | 0<br>(0-2)       | 0.21             |
| <b>MDS-UPDRS III<br/>Fuß-Tapping (0-8)</b>     | 0<br>(0-3)        | 0<br>(0-0)       | 0.32             |

### **3.3 Vergleich der Parameter beim Speeded Finger- und Fuß-Tapping**

#### **3.3.1 Analyse der Speeded Finger-Tapping Parameter**

##### **3.3.1.1 Gruppen mit keinem oder einem Prodromalmarker**

Die RBD-Gruppe zeigte beim Speeded Finger-Tapping im Vergleich zur Kontroll- und zur DEP-Gruppe eine höhere TF mean (RBD vs. Kontrollen  $p=0.008$ ; RBD vs. DEP  $p=0.001$ ) und im Vergleich zu allen Gruppen mit je einem PM auch einen höheren TF CoV (RBD vs. Kontrollen  $p<0.001$ ; RBD vs. DEP  $p<0.001$ ; RBD vs. HYP  $p=0.032$ ). Die HYP-Gruppe hatte im Vergleich zur DEP-Gruppe einen höhere TF mean ( $p=0.020$ ).

Die Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede für die Parameter IPI mean und IPI SD.

Details sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4 Vergleich der Parameter beim Speeded Finger-Tapping zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit einem Prodromalmarker wie Depression, Hyposmie und RBD**

Die Daten sind als Mittelwert und mit der Standardabweichung in Klammer aufgeführt. Die Berechnung erfolgte mit einseitiger ANOVA und post-hoc Student's t-Test. Die Daten wurden korrigiert für Geschlecht, Alter, MMSE und BDI.

\*p<0.05; \*\*p<0.01; \* im Vergleich zur Kontrollgruppe; # im Vergleich zur Gruppe der Depressiven; \* im Vergleich zur Gruppe der Hyposmiker; † im Vergleich zur RBD-Gruppe.

**CoV**, coefficient of variation/Variationskoeffizient; **DEP**, Depression; **HYP**, Hyposmie; **IPI**, interpeak interval; **mean**, Mittelwert; **N**, Newton; **RBD**, REM-Schlafstörung; **s**, Sekunden; **SD**, standard deviation/ Standardabweichung; **TF**, tap force.

|                     | <b>Kontrollen</b> | <b>DEP</b>     | <b>HYP</b>      | <b>RBD</b>          | <b>p-Wert</b> |
|---------------------|-------------------|----------------|-----------------|---------------------|---------------|
| <b>IPI mean [s]</b> | 0.23<br>(0.06)    | 0.23<br>(0.07) | 0.22<br>(0.03)  | 0.22<br>(0.04)      | 0.52          |
| <b>IPI SD [s]</b>   | 0.03<br>(0.02)    | 0.03<br>(0.01) | 0.03<br>(0.03)  | 0.03<br>(0.02)      | 0.89          |
| <b>TF mean [N]</b>  | 1.69<br>(1.07)    | 1.51<br>(0.98) | 1.91#<br>(1.59) | 2.28***#<br>(2.03)  | <b>0.005</b>  |
| <b>TF CoV</b>       | 0.45<br>(0.28)    | 0.42<br>(0.30) | 0.51<br>(0.43)  | 0.66***#*<br>(0.57) | <b>0.002</b>  |

### 3.3.1.2 Gruppen mit keinem oder einer Kombination von Prodromalmarkern

Der Vergleich der Parameter beim Speeded Finger-Tapping zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit kombinierten PM HYP&DEP, RBD&DEP und HYP&RBD zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Details sind in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5 Vergleich der Parameter beim Speeded Finger-Tapping zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit kombinierten Prodromalmarkern HYP&DEP, RBD&DEP und HYP&RBD**

Die Daten sind als Mittelwert und mit der Standardabweichung in Klammer aufgeführt. Die Berechnung erfolgte mit einseitiger ANOVA und post-hoc Student's t-Test. Die Daten wurden korrigiert für Geschlecht, Alter, MMSE und BDI.

\*p<0.05; \*\*p<0.01 \* im Vergleich zur Kontrollgruppe; ° im Vergleich zur RBD&DEP-Gruppe; + im Vergleich zur HYP&DEP-Gruppe; § im Vergleich zur HYP&RBD-Gruppe.

**CoV**, coefficient of variation/ Variationskoeffizient; **DEP**, Depression; **HYP**, Hyposmie; **IPI**, interpeak interval; **mean**, Mittelwert; **N**, Newton; **RBD**, REM-Schlafstörung; **s**, Sekunden; **SD**, standard deviation/ Standardabweichung; **TF**, tap force.

|                     | Kontrollen     | HYP&DEP        | RBD&DEP        | HYP&RBD        | p-Wert |
|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------|
| <b>IPI mean [s]</b> | 0.23<br>(0.06) | 0.22<br>(0.03) | 0.22<br>(0.05) | 0.21<br>(0.04) | 0.45   |
| <b>IPI SD [s]</b>   | 0.03<br>(0.02) | 0.02<br>(0.01) | 0.02<br>(0.01) | 0.03<br>(0.01) | 0.92   |
| <b>TF mean [N]</b>  | 1.69<br>(1.07) | 1.51<br>(1.12) | 1.45<br>(0.98) | 1.66<br>(0.95) | 0.71   |
| <b>TF CoV</b>       | 0.45<br>(0.28) | 0.40<br>(0.22) | 0.37<br>(0.24) | 0.52<br>(0.27) | 0.37   |

### 3.3.1.3 Gruppen mit keinem bis einem Prodromalmarker oder einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ)

Der Vergleich der Parameter beim Speeded Finger-Tapping zwischen der Gruppe mit keinem bis einem PM und der Gruppe mit einer Kombination von mindestens zwei und maximal drei PM erbrachte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Details siehe Tabelle 6.

**Tabelle 6 Vergleich der Parameter beim Speeded Finger-Tapping zwischen Gruppen mit keinem bis einem Prodromalmarker und der Gruppe mit einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ)**

Die Daten sind als Mittelwert und mit der Standardabweichung in Klammer aufgeführt. Die Berechnung erfolgte mit einseitiger ANOVA und post-hoc Student's t-Test. Die Daten wurden korrigiert für Geschlecht, Alter, MMSE und BDI.

\*p<0.05; \*\*p<0.01;

**CoV**, coefficient of variation/ Variationskoeffizient; **IPI**, interpeak interval; **mean**, Mittelwert; **N**, Newton; **s**, Sekunden; **SD**, standard deviation/Standardabweichung; **TF**, tap force; **0&1PM**, Probanden, die keinen oder maximal einen Prodromalmarker wie Hyposmie, Depression oder REM-Schlafstörung aufweisen; **2&3PM**, Probanden, die mindestens zwei und maximal drei Prodromalmarker Hyposmie, Depression oder REM-Schlafstörung aufweisen

|                     | <b>0&amp;1PM</b> | <b>2&amp;3PM</b> | <b>p-Wert</b> |
|---------------------|------------------|------------------|---------------|
| <b>IPI mean [s]</b> | 0.23<br>(0.06)   | 0.22<br>(0.04)   | 0.15          |
| <b>IPI SD [s]</b>   | 0.03<br>(0.02)   | 0.03<br>(0.01)   | 0.75          |
| <b>TF mean [N]</b>  | 1.70<br>(1.17)   | 1.52<br>(0.99)   | 0.28          |
| <b>TF CoV</b>       | 0.46<br>(0.32)   | 0.43<br>(0.24)   | 0.49          |

### 3.3.2 Analyse der Speeded Fuß-Tapping Parameter

#### 3.3.2.1 Gruppen mit keinem oder einem Prodromalmarker

Die Gruppe der Hyposmiker zeigte im Speeded Fuß-Tapping eine längere IPI SD als die Kontrollgruppe und die Gruppe der Depressiven (HYP vs. DEP  $p=0.006$ ; HYP vs. Kontrollen  $p=0.004$ ). Zwischen den Gruppen Kontrollen, DEP, HYP und RBD gab es in Bezug auf die weiteren Parameter IPI mean, TF mean und TF CoV keine signifikanten Unterschiede.

Details siehe Tabelle 7.

**Tabelle 7 Vergleich der Parameter beim Speeded Fuß-Tapping zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit einem Prodromalmarker wie Depression, Hyposmie und RBD**

Die Daten sind als Mittelwert und mit der Standardabweichung in Klammer aufgeführt. Die Berechnung erfolgte mit einseitiger ANOVA und post-hoc Student's t-Test. Die Daten wurden korrigiert für Geschlecht, Alter, MMSE und BDI.

\* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$ ; \* im Vergleich zur Kontrollgruppe; # im Vergleich zur Gruppe der Depressiven; \* im Vergleich zur Gruppe der Hyposmiker; † im Vergleich zur RBD-Gruppe;

**CoV**, coefficient of variation/Variationskoeffizient; **DEP**, Depression; **HYP**, Hyposmie; **IPI**, interpeak interval; **mean**, Mittelwert; **N**, Newton; **RBD**, REM-Schlafstörung; **s**, Sekunden; **SD**, standard deviation/ Standardabweichung; **TF**, tap force.

|                     | Kontrollen       | DEP              | HYP               | RBD              | p-Wert      |
|---------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------|
| <b>IPI mean [s]</b> | 0.32<br>(0.20)   | 0.31<br>(0.10)   | 0.32<br>(0.12)    | 0.31<br>(0.07)   | 0.90        |
| <b>IPI SD [s]</b>   | 0.10<br>(0.18)   | 0.09<br>(0.18)   | 0.17***<br>(0.34) | 0.10<br>(0.08)   | <b>0.03</b> |
| <b>TF mean [N]</b>  | 22.45<br>(11.14) | 22.31<br>(10.75) | 23.74<br>(11.08)  | 22.90<br>(12.75) | 0.81        |
| <b>TF CoV</b>       | 7.98<br>(3.78)   | 7.85<br>(3.60)   | 8.56<br>(3.78)    | 8.56<br>(4.63)   | 0.50        |

### 3.3.2.2 Gruppen mit keinem oder einer Kombination von Prodromalmarkern

Im Vergleich der Speeded Fuß-Tapping Parameter zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit kombinierten PM HYP&DEP, RBD&DEP und HYP&RBD waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Details siehe Tabelle 8.

**Tabelle 8 Vergleich der Parameter beim Speeded Fuß-Tapping zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit kombinierten Prodromalmarkern HYP&DEP, RBD&DEP und HYP&RBD**

Die Daten sind als Mittelwert und mit der Standardabweichung in Klammer aufgeführt. Die Berechnung erfolgte mit einseitiger ANOVA und post-hoc student's t-Test. Die Daten wurden korrigiert für Geschlecht, Alter, MMSE und BDI.

\*p<0.05; \*\*p<0.01; \* im Vergleich zur Kontrollgruppe; ° im Vergleich zur RBD&DEP-Gruppe; + im Vergleich zur HYP&DEP-Gruppe; § im Vergleich zur HYP&RBD-Gruppe.

**CoV**, coefficient of variation/Variationskoeffizient; **DEP**, Depression; **HYP**, Hyposmie; **IPI**, interpeak interval; **mean**, Mittelwert; **N**, Newton; **RBD**, REM-Schlafstörung; **s**, Sekunden; **SD**, standard deviation/ Standardabweichung; **TF**, tap force.

|                     | Kontrollen       | HYP&DEP         | RBD&DEP          | HYP&RBD         | p-Wert |
|---------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|--------|
| <b>IPI mean [s]</b> | 0.32<br>(0.20)   | 0.31<br>(0.17)  | 0.36<br>(0.24)   | 0.35<br>(0.24)  | 0.78   |
| <b>IPI SD [s]</b>   | 0.10<br>(0.18)   | 0.14<br>(0.18)  | 0.18<br>(0.36)   | 0.17<br>(0.24)  | 0.11   |
| <b>TF mean [N]</b>  | 22.45<br>(11.14) | 19.09<br>(9.87) | 23.36<br>(13.39) | 19.52<br>(8.98) | 0.42   |
| <b>TF CoV</b>       | 7.98<br>(3.78)   | 7.92<br>(4.02)  | 8.44<br>(3.58)   | 8.53<br>(3.77)  | 0.90   |

### 3.3.2.3 Gruppen mit keinem bis einem Prodromalmarker und einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ)

Ein Trend zeigte sich bei IPI SD im Vergleich der Gruppen 0&1PM und 2&3PM, bei dem die 2&3PM-Gruppe einen höheren Wert in IPI SD aufwies.

In den Gruppen 0&1PM und 2&3PM gab es für die Parameter der Speeded Fuß-Tapping Untersuchung ansonsten keine signifikanten Unterschiede.

Details siehe Tabelle 9.

**Tabelle 9 Vergleich der Parameter beim Speeded Fuß-Tapping zwischen der Gruppe mit keinem bis einem Prodromalmarker und der Gruppe mit einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ)**

Die Daten sind als Mittelwert und mit der Standardabweichung in Klammer aufgeführt. Die Berechnung erfolgte mit einseitiger ANOVA und post-hoc Student's t-Test. Die Daten wurden korrigiert für Geschlecht, Alter, MMSE und BDI. \*p<0.05; \*\*p<0.01

**CoV**, coefficient of variation/ Variationskoeffizient; **IPI**, interpeak interval; **mean**, Mittelwert; **N**, Newton; **s**, Sekunden; **SD**, standard deviation/Standardabweichung; **TF**, tap force; **0&1PM**, Probanden, die keinen oder maximal einen Prodromalmarker wie Hyposmie, Depression oder REM-Schlafstörung aufweisen; **2&3PM**, Probanden, die mindestens zwei und maximal 3 Prodromalmarker Hyposmie, Depression oder REM-Schlafstörung aufweisen.

|                     | <b>0&amp;1 PM</b> | <b>2&amp;3 PM</b> | <b>p-Wert</b> |
|---------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| <b>IPI mean [s]</b> | 0.32<br>(0.17)    | 0.34<br>(0.21)    | 0.30          |
| <b>IPI SD [s]</b>   | 0.11<br>(0.20)    | 0.16<br>(0.26)    | 0.06          |
| <b>TF mean [N]</b>  | 22.56<br>(11.11)  | 20.94<br>(10.82)  | 0.29          |
| <b>TF CoV</b>       | 8.03<br>(3.78)    | 8.19<br>(3.71)    | 0.76          |



### 3.4 Lateralität der Parameter beim Speeded Finger- und Fuß-Tapping

#### 3.4.1 Lateralität der Parameter beim Speeded Finger-Tapping

##### 3.4.1.1 Gruppen mit keinem oder einem Prodromalmarker

Die RBD-Gruppe hatte eine ausgeprägtere Lateralisierung bei TF mean gegenüber den anderen Gruppen (RBD vs. Kontrollen  $p < 0.001$ ; RBD vs. DEP  $p < 0.001$ ; RBD vs. HYP  $p = 0.049$ ). Die HYP-Gruppe hatte mehr Lateralisierung bei der TF mean als die DEP-Gruppe ( $p = 0.037$ ). Die einzelnen Gruppen unterschieden sich bezüglich der Parameter IPI mean, IPI SD und TF CoV nicht signifikant voneinander. Details siehe Tabelle 10.

**Tabelle 10 Vergleich der Lateralität der Parameter beim Speeded Finger-Tapping zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit einem Prodromalmarker wie Depression, Hyposmie und RBD**

Die Datenberechnung erfolgte als Betrag aus der Differenz der Parameter der rechten minus der linken Hand. Die Standardabweichung ist jeweils in Klammer aufgeführt. Die Berechnung erfolgte mit einseitiger ANOVA und post-hoc student's t-Test. Die Daten wurden korrigiert für Geschlecht, Alter, MMSE und BDI. Ein Wert von 0 bedeutet rechte und linke Seite verhalten sich für diesen Aspekt gleich, je größer der Wert desto ungleicher verhalten sich die Extremitäten. Der Wert ist immer positiv da der Betrag des Mittelwertes verwendet wurde. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; # im Vergleich zur Kontrollgruppe; # im Vergleich zur Gruppe der Depressiven; \* im Vergleich zur Gruppe der Hyposmiker; † im Vergleich zur RBD-Gruppe. **CoV**, coefficient of variation/Variationskoeffizient; **DEP**, Depression; **HYP**, Hyposmie; **IPI**, interpeak interval; **Lat**, Lateralität; **mean**, Mittelwert; **N**, Newton; **RBD**, REM-Schlafstörung; **s**, Sekunden; **SD**, standard deviation/ Standardabweichung; **TF**, tap force

|                         | Kontrollen       | DEP              | HYP               | RBD                   | p-Wert       |
|-------------------------|------------------|------------------|-------------------|-----------------------|--------------|
| <b>Lat IPI mean [s]</b> | 0.025<br>(0.027) | 0.026<br>(0.027) | 0.028<br>(0.024)  | 0.021<br>(0.019)      | 0.73         |
| <b>Lat IPI SD [s]</b>   | 0.015<br>(0.024) | 0.014<br>(0.014) | 0.018<br>(0.040)  | 0.016<br>(0.017)      | 0.72         |
| <b>Lat TF mean [N]</b>  | 0.539<br>(0.626) | 0.481<br>(0.493) | 0.700#<br>(1.076) | 1.013***#*<br>(1.644) | <b>0.001</b> |
| <b>Lat TF CoV</b>       | 0.191<br>(0.207) | 0.173<br>(0.192) | 0.184<br>(0.202)  | 0.217<br>(0.372)      | 0.70         |

### 3.4.1.2 Gruppen mit keinem oder einer Kombination von Prodromalmarkern

Bezüglich der Lateralität der Parameter des Speeded Finger-Tapping zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit kombinierten PM HYP&DEP, RBD&DEP und HYP&RBD zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Details siehe Tabelle 11.

**Tabelle 11 Vergleich der Lateralität der Parameter des Speeded Finger-Tapping zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit kombinierten Prodromalmarkern HYP&DEP, RBD&DEP und HYP&RBD**

Die Datenberechnung erfolgte als Betrag aus der Differenz der Parameter der rechten minus der linken Hand. Die Standardabweichung ist jeweils in Klammer aufgeführt. Die Berechnung erfolgte mit einseitiger ANOVA und post-hoc student's t-Test. Die Daten wurden korrigiert für Geschlecht, Alter, MMSE und BDI. Ein Wert von 0 bedeutet rechte und linke Seite verhalten sich für diesen Aspekt gleich, je größer der Wert desto ungleicher verhalten sich die Extremitäten. Der Wert ist immer positiv da der Betrag des Mittelwertes verwendet wurde.

\*p<0.05; \*\*p<0.01; \* im Vergleich zur Kontrollgruppe; ° im Vergleich zur RBD&DEP-Gruppe; + im Vergleich zur HYP&DEP-Gruppe; § im Vergleich zur HYP&RBD-Gruppe.

**CoV**, coefficient of variation/ Variationskoeffizient; **DEP**, Depression; **HYP**, Hyposmie; **IPI**, interpeak interval; **Lat**, Lateralität; **mean**, Mittelwert; **N**, Newton; **RBD**, REM-Schlafstörung; **s**, Sekunden; **SD**, standard deviation/ Standardabweichung; **TF**, tap force.

|                         | Kontrollen       | HYP&DEP          | RBD&DEP          | HYP&RBD          | p-Wert |
|-------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------|
| <b>Lat IPI mean [s]</b> | 0.025<br>(0.027) | 0.019<br>(0.018) | 0.029<br>(0.050) | 0.023<br>(0.020) | 0.73   |
| <b>Lat IPI SD [s]</b>   | 0.015<br>(0.024) | 0.011<br>(0.013) | 0.012<br>(0.009) | 0.015<br>(0.012) | 0.82   |
| <b>Lat TF mean [N]</b>  | 0.539<br>(0.626) | 0.440<br>(0.527) | 0.542<br>(0.701) | 0.697<br>(0.649) | 0.68   |
| <b>Lat TF CoV</b>       | 0.191<br>(0.207) | 0.208<br>(0.208) | 0.126<br>(0.143) | 0.210<br>(0.188) | 0.56   |

### 3.4.1.3 Gruppen mit keinem bis einem Prodromalmarker oder einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ)

In der Vergleichsanalyse der Lateralität der Parameter des Speeded Fingertappings zwischen der Gruppe mit keinem bis einem PM und der Gruppe mit einer Kombination von zwei und drei PM ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

Details siehe Tabelle 12.

**Tabelle 12 Vergleich der Lateralität der Parameter des Speeded Fingertapping zwischen der Gruppe mit keinem bis einem Prodromalmarker und der Gruppe mit einer Kombination von mehreren Prodromalmarkern (quantitativ)**

Die Datenberechnung erfolgte als Betrag aus der Differenz der Parameter der rechten minus der linken Hand. Die Standardabweichung ist jeweils in Klammer aufgeführt. Die Berechnung erfolgte mit einseitiger ANOVA und post-hoc student's t-Test. Die Daten wurden korrigiert für Geschlecht, Alter, MMSE und BDI. Ein Wert von 0 bedeutet rechte und linke Seite verhalten sich für diesen Aspekt gleich, je größer der Wert desto ungleicher verhalten sich die Extremitäten. Der Wert ist immer positiv da der Betrag des Mittelwertes verwendet wurde.

**CoV**, coefficient of variation/ Variationskoeffizient; **IPI**, interpeak interval; **Lat**, Lateralität; **mean**, Mittelwert; **N**, Newton; **s**, Sekunden; **SD**, standard deviation/ Standardabweichung; **TF**, tap force; **0&1PM**, Probanden, die keinen oder maximal einen Prodromalmarker wie Hyposmie, Depression oder REM-Schlafstörung aufweisen; **2&3PM**, Probanden, die mindestens zwei und maximal drei Prodromalmarker Hyposmie, Depression oder REM-Schlafstörung aufweisen

|                         | <b>0&amp;1PM</b> | <b>2&amp;3PM</b> | <b>p-Wert</b> |
|-------------------------|------------------|------------------|---------------|
| <b>Lat IPI mean [s]</b> | 0.025<br>(0.026) | 0.024<br>(0.032) | 0.72          |
| <b>Lat IPI SD [s]</b>   | 0.015<br>(0.025) | 0.013<br>(0.012) | 0.61          |
| <b>Lat TF mean [N]</b>  | 0.562<br>(0.728) | 0.540<br>(0.606) | 0.83          |
| <b>Lat TF CoV</b>       | 0.188<br>(0.212) | 0.178<br>(0.178) | 0.73          |

### 3.4.2 Lateralität der Parameter des Speeded Fuß-Tapping

#### 3.4.2.1 Gruppen mit keinem oder einem Prodromalmarker

Bei den Berechnungen zur Lateralität der Parameter des Speeded Fuß-Tappings stellten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen dar. Lediglich bei Lat IPI SD fand sich ein Trend für höhere Werte bei der Gruppe der Hyposmiker im Vergleich zur Kontroll-, DEP- und RBD-Gruppe.

Details siehe Tabelle 13.

**Tabelle 13 Vergleich der Lateralität der Parameter beim Speeded Fuß-Tapping zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit einem Prodromalmarker wie Depression, Hyposmie und RBD**

Die Datenberechnung erfolgte als Betrag aus der Differenz der Parameter der rechten minus der linken Hand. Die Standardabweichung ist jeweils in Klammer aufgeführt. Die Berechnung erfolgte mit einseitiger ANOVA und post-hoc student's t-Test. Die Daten wurden korrigiert für Geschlecht, Alter, MMSE und BDI Ein Wert von 0 bedeutet rechte und linke Seite verhalten sich für diesen Aspekt gleich, je größer der Wert desto ungleicher verhalten sich die Extremitäten. Der Wert ist immer positiv da der Betrag des Mittelwertes verwendet wurde.

\*p<0.05; \*\*p<0.01; \* im Vergleich zur Kontrollgruppe; # im Vergleich zur Gruppe der Depressiven; \* im Vergleich zur Gruppe der Hyposmiker; † im Vergleich zur RBD-Gruppe.

**CoV**, coefficient of variation/Variationskoeffizient; **DEP**, Depression; **HYP**, Hyposmie; **IPI**, interpeak interval; **Lat**, Lateralität; **mean**, Mittelwert; **N**, Newton; **RBD**, REM-Schlafstörung; **s**, Sekunden; **SD**, standard deviation/ Standardabweichung; **TF**, tap force

|                         | Kontrollen     | DEP            | HYP            | RBD            | p-Wert      |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------|
| <b>Lat IPI mean [s]</b> | 0.09<br>(0.35) | 0.05<br>(0.14) | 0.09<br>(0.19) | 0.04<br>(0.05) | 0.45        |
| <b>Lat IPI SD [s]</b>   | 0.10<br>(0.33) | 0.09<br>(0.34) | 0.22<br>(0.66) | 0.08<br>(0.10) | <b>0.06</b> |
| <b>Lat TF mean [N]</b>  | 7.12<br>(5.99) | 7.73<br>(6.94) | 7.99<br>(7.96) | 7.85<br>(9.43) | 0.58        |
| <b>Lat TF CoV</b>       | 2.79<br>(2.57) | 2.84<br>(2.19) | 3.24<br>(2.41) | 2.75<br>(2.84) | 0.55        |

### 3.4.2.2 Gruppen mit keinem oder einer Kombination von Prodromalmarkern

Die Kontrollgruppe und die Gruppen mit einer Kombination von je 2 PM unterschieden sich in Bezug auf die Lateralität beim Speeded Fuß-Tapping nicht signifikant für die Parameter IPI mean, IPI SD, TF mean und TF CoV.

Details siehe Tabelle 14.

**Tabelle 14 Vergleich der Lateralität der Parameter des Speeded Fuß-Tapping zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit kombinierten Prodromalmarkern HYP&DEP, RBD&DEP und HYP&RBD**

Die Datenberechnung erfolgte als Betrag aus der Differenz der Parameter der rechten minus der linken Hand. Die Standardabweichung ist jeweils in Klammer aufgeführt. Die Berechnung erfolgte mit einseitiger ANOVA und post-hoc student's t-Test. Die Daten wurden korrigiert für Geschlecht, Alter, MMSE und BDI. Ein Wert von 0 bedeutet rechte und linke Seite verhalten sich für diesen Aspekt gleich, je größer der Wert desto ungleicher verhalten sich die Extremitäten. Der Wert ist immer positiv da der Betrag des Mittelwertes verwendet wurde.

\*p<0.05; \*\*p<0.01; \* im Vergleich zur Kontrollgruppe; ° im Vergleich zur RBD&DEP-Gruppe; + im Vergleich zur HYP&DEP-Gruppe; § im Vergleich zur HYP&RBD-Gruppe.

**CoV**, coefficient of variation/ Variationskoeffizient; **DEP**, Depression; **HYP**, Hyposmie; **IPI**, interpeak interval; **Lat**, Lateralität; **mean**, Mittelwert; **N**, Newton; **RBD**, REM-Schlafstörung; **s**, Sekunden; **SD**, standard deviation/ Standardabweichung; **TF**, tap force.

|                         | Kontrollen     | HYP&DEP        | RBD&DEP        | HYP&RBD        | p-Wert |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------|
| <b>Lat IPI mean [s]</b> | 0.09<br>(0.35) | 0.13<br>(0.31) | 0.11<br>(0.24) | 0.19<br>(0.49) | 0.73   |
| <b>Lat IPI SD [s]</b>   | 0.10<br>(0.33) | 0.16<br>(0.31) | 0.12<br>(0.41) | 0.22<br>(0.51) | 0.44   |
| <b>Lat TF mean [N]</b>  | 7.12<br>(5.99) | 8.12<br>(8.99) | 8.03<br>(5.78) | 5.46<br>(5.40) | 0.55   |
| <b>Lat TF CoV</b>       | 2.79<br>(2.57) | 2.29<br>(2.05) | 3.07<br>(2.71) | 2.68<br>(2.16) | 0.81   |

### 3.4.2.3 Gruppen mit keinem bis einem Prodromalmarker oder einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ)

Auch im Vergleich der Lateralität der Parameter des Speeded Fuß-Tapping zwischen der Gruppe mit keinem bis einem PM und der Gruppe mit einer Kombination von zwei bis drei PM ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die Parameter IPI mean, IPI SD, TF mean und TF CoV.

Details siehe Tabelle 15.

**Tabelle 15 Vergleich der Lateralität der Parameter des Speeded Fuß-Tapping zwischen der Gruppe mit keinem bis einem Prodromalmarker und der Gruppe mit einer Kombination von mehreren Prodromalmarkern (quantitativ)**

Die Datenberechnung erfolgte als Betrag aus der Differenz der Parameter der rechten minus der linken Hand. Die Standardabweichung ist jeweils in Klammer aufgeführt. Die Berechnung erfolgte mit einseitiger ANOVA und post-hoc Student's t-Test. Die Daten wurden korrigiert für Geschlecht, Alter, MMSE und BDI. Ein Wert von 0 bedeutet rechte und linke Seite verhalten sich für diesen Aspekt gleich, je größer der Wert desto ungleicher verhalten sich die Extremitäten. Der Wert ist immer positiv da der Betrag des Mittelwertes verwendet wurde.

**CoV**, coefficient of variation/ Variationskoeffizient; **IPI**, interpeak interval; **Lat**, Lateralität; **mean**, Mittelwert; **N**, Newton; **s**, Sekunden; **SD**, standard deviation/ Standardabweichung; **TF**, tap force; **0&1PM**, Probanden, die keinen oder maximal einen Prodromalmarker wie Hyposmie, Depression oder REM-Schlafstörung aufweisen; **2&3PM**, Probanden, die mindestens zwei und maximal drei Prodromalmarker Hyposmie, Depression oder REM-Schlafstörung aufweisen

|                         | 0&1PM          | 2&3PM          | p-Wert |
|-------------------------|----------------|----------------|--------|
| <b>Lat IPI mean [s]</b> | 0.08<br>(0.30) | 0.14<br>(0.34) | 0.20   |
| <b>Lat IPI SD [s]</b>   | 0.11<br>(0.37) | 0.16<br>(0.39) | 0.27   |
| <b>Lat TF mean [N]</b>  | 7.34<br>(6.53) | 7.16<br>(6.77) | 0.84   |
| <b>Lat TF CoV</b>       | 2.84<br>(2.50) | 2.62<br>(2.24) | 0.52   |

### 3.4.3 Unterschied zwischen der Lateralität der oberen und unteren Extremitäten „selektive Lateralität“

#### 3.4.3.1 Gruppen mit keinem oder einem Prodromalmarker

Vergleicht man die Ausprägung der Lateralität der oberen mit der, der unteren Extremitäten beim Speeded-Tapping miteinander zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit einzelnen Prodromalmarkern wie Depression, Hyposmie und RBD bezüglich der Parameter IPI mean, IPI SD, TF mean und TF CoV. Details siehe Tabelle 16.

**Tabelle 16 Unterschied zwischen der Lateralität der oberen und unteren Extremitäten zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit einem Prodromalmarker wie Depression, Hyposmie und RBD**

Die Berechnung erfolgte anhand der Lateralitätswerte des Speeded-Tapping von oberen und unteren Extremitäten. Hierbei wurde der Quotient aus den Werten des Fuß-Tappings und den Werten des Finger-Tappings gebildet. Je höher der Quotient, desto ungleichmäßiger verhält sich die Leistung der unteren Extremitäten zu der, der oberen Extremitäten. Der Quotient kann Werte zwischen 1 und unendlich annehmen. Die Standardabweichung ist jeweils in Klammer aufgeführt. Die Berechnung erfolgte mit einseitiger ANOVA und post-hoc student's t-Test. Die Daten wurden korrigiert für Geschlecht, Alter, MMSE und BDI.

\*p<0.05; \*\*p<0.01; \* im Vergleich zur Kontrollgruppe; # im Vergleich zur Gruppe der Depressiven; \* im Vergleich zur Gruppe der Hyposmiker; † im Vergleich zur RBD-Gruppe. **CoV**, coefficient of variation; **IPI**, interpeak interval; **DEP**, Depression; **HYP**, Hyposmie; **Lat**, Lateralität; **RBD**, REM-Schlafstörung; **SD**, standard deviation/ Standardabweichung; **TF**, tap force.

|                     | Kontrollen | DEP       | HYP      | RBD      | p-Wert |
|---------------------|------------|-----------|----------|----------|--------|
| <b>Quotient</b>     | 33.48      | 14.23     | 36.29    | 5.17     | 0.92   |
| <b>Lat IPI mean</b> | (455.28)   | (59.39)   | (9.131)  | (9.13)   |        |
| <b>Quotient</b>     | 29.35      | 24.14     | 46.24    | 41.92    | 0.81   |
| <b>Lat IPI SD</b>   | (181.96)   | (117.33)  | (169.22) | (176.06) |        |
| <b>Quotient</b>     | 143.27     | 1157.36   | 68.25    | 257.55   | 0.15   |
| <b>Lat TF mean</b>  | (1550.9)   | (10694.4) | (198.7)  | (898.1)  |        |
| <b>Quotient</b>     | 69.26      | 59.51     | 85.22    | 79.57    | 0.89   |
| <b>Lat TF CoV</b>   | (257.78)   | (122.81)  | 214.98   | (168.20) |        |

### **3.4.3.2 Gruppen mit keinem oder einer Kombination von Prodromalmarkern**

Vergleicht man die Gruppen mit kombinierten PM bezüglich der Lateralität der oberen und unteren Extremität beim Speeded Tapping erzielte die HYP&DEP Gruppe einen höheren Lateralitätsquotienten bei IPI SD im Vergleich zur Kontroll- ( $p=0.004$ ) und zur HYP&RBD-Gruppe ( $p=0.039$ ), d. h. die untere Extremitäten hatte für den Parameter IPI SD eine größere Lateralität als die oberen Extremitäten in der HYP&DEP Gruppe. Die Vergleiche der anderen Parameter ergaben keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lateralität von oberen und unteren Extremitäten zwischen den untersuchten Gruppen. Details siehe Tabelle 17.



**Tabelle 17 Unterschied zwischen der Lateralität der oberen und unteren Extremitäten bei Gruppen mit keinem oder einer Kombination von Prodromalmarkern**

Die Berechnung erfolgte anhand der Lateralitätswerte des Speeded-Tapping von oberer und unterer Extremität. Hierbei wurde der Quotient aus den Werten des Fuß-Tappings und den Werten des Finger-Tappings gebildet. Je höher der Quotient, desto ungleichmäßiger verhält sich die Leistung der unteren Extremität zu der oberen Extremität. Der Quotient kann Werte zwischen 1 und unendlich annehmen. Die Standardabweichung ist jeweils in Klammer aufgeführt. Die Berechnung erfolgte mit einseitiger ANOVA und post-hoc student's t-Test. Die Daten wurden korrigiert für Geschlecht, Alter, MMSE und BDI.

\*p<0.05; \*\*p<0.01; \* im Vergleich zur Kontrollgruppe; ° im Vergleich zur RBD&DEP-Gruppe; + im Vergleich zur HYP&DEP-Gruppe; § im Vergleich zur HYP&RBD-Gruppe.

**CoV**, coefficient of variation; **IPI**, interpeak interval; **DEP**, Depression; **HYP**, Hyposmia; **Lat**, Lateralität; **RBD**, rapid eye movement sleep behavioral disorder; **SD**, standard deviation; **TF**, tap force.

|                     | Kontrollen | HYP&DEP   | RBD&DEP | HYP&RBD | p-Wert      |
|---------------------|------------|-----------|---------|---------|-------------|
| <b>Quotient</b>     | 33.48      | 24.40     | 10.08   | 10.08   | 0.99        |
| <b>Lat IPI mean</b> | (455.28)   | (70.38)   | (20.56) | (18.18) |             |
| <b>Quotient</b>     | 29.35      | 176.14**§ | 45.95   | 25.32   | <b>0.04</b> |
| <b>Lat IPI SD</b>   | (181.96)   | (695.00)  | (179.5) | (39.13) |             |
| <b>Quotient</b>     | 143.27     | 71.24     | 38.34   | 19.65   | 0.97        |
| <b>Lat TF mean</b>  | (1550.91)  | (97.93)   | (36.19) | (29.37) |             |
| <b>Quotient</b>     | 69.26      | 34.73     | 39.70   | 29.96   | 0.82        |
| <b>Lat TF CoV</b>   | (257.78)   | (53.49)   | (38.37) | (52.12) |             |

### 3.4.3.3 Gruppen mit keinem bis einem Prodromalmarker oder einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ)

In den Gruppen, die nach der Anzahl der PM 0&1 und 2&3 verglichen wurden, ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Lateralität der oberen und unteren Extremitäten beim Speeded-Tapping.

Details siehe Tabelle 18.

**Tabelle 18 Unterschied zwischen der Lateralität der oberen und unteren Extremitäten bei Gruppen mit keinem bis einem Prodromalmarker oder einer Kombination von zwei bis drei Prodromalmarkern (quantitativ)**

Die Berechnung erfolgte anhand der Lateralitätswerte des Speeded-Tapping von oberer und unterer Extremität. Hierbei wurde der Quotient aus den Werten des Fuß-Tappings und den Werten des Finger-Tappings gebildet. Je höher der Quotient, desto ungleichmäßiger verhält sich die Leistung der unteren Extremität zu der der oberen Extremität. Der Quotient kann Werte zwischen 1 und unendlich annehmen. Die Standardabweichung ist jeweils in Klammer aufgeführt. Die Berechnung erfolgte mit einseitiger ANOVA und post-hoc student's t-Test. Die Daten wurden korrigiert für Geschlecht, Alter, MMSE und BDI.

**CoV**, coefficient of variation; **IPI**, interpeak interval; **Lat**, Lateralität; **SD**, standard deviation; **TF**, tap force. **0&1PM**, Probanden, die keinen oder maximal einen Prodromalmarker wie Hyposmie, Depression oder REM-Schlafstörung aufweisen; **2&3PM**, Probanden, die mindestens zwei und maximal 3 Prodromalmarker Hyposmie, Depression oder REM-Schlafstörung aufweisen.

|                     | <b>0&amp;1 PM</b> | <b>2&amp;3 PM</b> | <b>p-Wert</b> |
|---------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| <b>Quotient Lat</b> | 26.91             | 14.31             | 0.80          |
| <b>IPI mean</b>     | (378.19)          | (43.19)           |               |
| <b>Quotient Lat</b> | 30.46             | 80.84             | 0.06          |
| <b>IPI SD</b>       | (170.38)          | (412.56)          |               |
| <b>Quotient Lat</b> | 324.80            | 43.38             | 0.66          |
| <b>TF mean</b>      | (4743.06)         | (64.86)           |               |
| <b>Quotient</b>     | 69.38             | 41.15             | 0.36          |
| <b>Lat TF CoV</b>   | (231.68)          | (73.52)           |               |

## 4 Diskussion

Aufgrund der langen prodromalen Phase beim IPS bietet es sich an nach geeigneten Verfahren zur Früherkennung zu suchen, damit zukünftig eine Behandlung mit neuroprotektiven Substanzen frühzeitig etabliert werden kann. Die in der TREND Studie erhobenen Daten können helfen ein besseres Verständnis über mögliche PM sowie geeignete Untersuchungsverfahren zur Früherkennung eines IPS zu entwickeln.

Die Diagnose und Differentialdiagnose des IPS erfolgt in erster Linie klinisch durch eine sorgfältige Anamneseerhebung, neurologische Untersuchung sowie klinische Beobachtung zur Feststellung der typischen motorischen Leitsymptomatik. Die Bewertung der motorischen Symptome basiert auf der Beobachtung durch den Untersucher und dessen Einschätzung der Schwere der Symptomlast. Der derzeit meistverwendete Standard für die Bewertung dieser Symptome ist die MDS-UPDRS III. Hier erfolgt eine qualitative Bewertung der Ausprägung der Symptome auf einer Skala von 0 bis 4. Diese Bewertung kann jedoch von Prüfer zu Prüfer unterschiedlich ausfallen (Dai et al., 2015). Aus diesem Grund wird nach objektiveren Methoden zur Diagnostik von IPS gesucht. Um die Objektivität zu optimieren, haben sich viele Forschungsgruppen mit der quantitativen Analyse mit Hilfe von Computersystemen und Bewegungssensoren wie bspw. Magnetsensoren, Gyroskopen und Beschleunigungsmessgeräten beschäftigt (Heldman et al., 2012; Kim et al., 2011; Maetzler et al., 2015; Salarian et al., 2007; Shima et al., 2008). Um die Motorik speziell im Bereich der oberen Extremitäten objektiv zu messen, wurde z.B. das Q-Motor Testsystem mit einem hochpräzisen Drucksensor entwickelt. Dies wurde auch in der TREND-Studie eingesetzt. Das Q-Motor Testsystem fand bis dato v.a. Anwendung in der Verlaufs- und Therapieevaluation der Chorea Huntington (Bechtel et al., 2010; Michell et al., 2008; Reilmann et al., 2001; Tabrizi et al., 2009; Tabrizi et al., 2013).

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Assoziationen zwischen quantitativen Parametern des repetitiven Tappings der oberen und unteren Extremitäten und den IPS-PM Hyposmie, Depression und RBD und deren

Kombinationen bestehen. Da das IPS nicht nur durch das Vorhandensein von motorischen Kardinalsymptomen, sondern auch durch das asymmetrische Auftreten dieser Symptome gekennzeichnet ist, wurde ebenfalls das Ausmaß der Seitenbetonung untersucht. Zusätzlich wurden klinische und demographische Daten analysiert, um Unterschiede zwischen den Gruppen aufzuzeigen und für potenziell bestehende demographische und klinische Unterschiede in den Analysen korrigieren zu können. Hierbei wurden die einzelnen Gruppen bezüglich ihres Alters, ihrer Bildungsjahre sowie der Ergebnisse von MMSE, BDI II, MDS-UPDRS III, MDS-UPDRS Fuß-Tapping und MDS-UPDRS Finger-Tapping verglichen.

Die erhobenen Ergebnisse werden in folgendem Kapitel genauer beleuchtet und diskutiert.

#### **4.1 Parameter**

Es wurden Parameter der Q-Motor-Messung definiert, die eine möglichst präzise Beurteilung von Bradykinese erlauben. Die Bradykinese wurde als Zielsymptom gewählt, da es das wichtigste Kardinalsymptom des IPS darstellt: Es ist das einzige Symptom, das zwingend für die Diagnose eines IPS vorhanden sein muss (Postuma et al., 2015). Durch die Parameter IPI mean, IPI SD, TF mean und TF CoV können die Geschwindigkeit, der Kraftaufwand sowie die Rhythmizität der durchgeführten Bewegung beurteilt werden. Alle hier aufgeführten Parameter sind mit Bradykinese beim IPS nach der aktuellen Definition assoziiert, da diese sowohl die Verlangsamung als auch die fortschreitende Verringerung der Bewegungsamplitude und -geschwindigkeit bei der Ausführung sich wiederholender Bewegungen umfassen (Bologna et al., 2023; Postuma et al., 2015).

**IPI mean:** Die IPI mean gilt als Maß für die Geschwindigkeit des Tappings und gibt die durchschnittliche Zeit in Sekunden an, die zwischen zwei aufeinanderfolgenden Taps (Druckimpulsen) liegt. Je kürzer die IPI mean, desto schneller wird vom Probanden getappt. Umgekehrt kann eine verlängerte IPI mean auf eine Bradykinese hindeuten. IPS-Patienten waren bereits in einer

Untersuchung von Yahalom et al. beim Speeded Finger-Tapping auf einer digitalen Schalttafel langsamer als die Kontrollgruppe (Yahalom et al., 2004).

In der in dieser Arbeit durchgeführten Analyse konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in der IPI mean sowohl beim Speeded Finger- als auch beim Speeded Fuß-Tapping zwischen den untersuchten Gruppen und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Angesichts dieser Resultate scheint die IPI mean kein vielversprechender Parameter zur Unterscheidung zwischen gesunder Kontrollgruppe und Probanden mit einem oder mehreren Prodromalmarkern zu sein.

**IPI SD:** Dieser Parameter entspricht der Rhythmizität und somit der Regelmäßigkeit der Bewegungsabläufe beim Finger- und Fuß-Tapping. Je größer dieser Wert ist, desto größer ist die Abweichung in der Dauer zwischen den einzelnen Tap-Abständen und desto geringer die Rhythmizität. Bei IPS-Patienten ist die Rhythmizität im Allgemeinen herabgesetzt (Yahalom et al., 2004).

In dieser Arbeit ließ sich in der Gruppe der Hyposmiker im Vergleich zu den anderen Gruppen eine signifikante Abweichung bezüglich der Rhythmizität beim Speeded Fuß-Tapping durch das Q-Motor Testsystem detektieren. Die HYP-Gruppe wies eine hochsignifikant höhere IPI SD im Vergleich zur Kontroll- und DEP-Gruppe auf, sodass bei den Hyposmikern von einer signifikant schlechteren Rhythmusfähigkeit der unteren Extremität ausgegangen werden kann. Studien belegen, dass bei einem Großteil der IPS-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose eine Hyposmie vorliegt und oft bereits Jahre vor der Diagnose eines IPS nachweisbar ist (Dall'Antonia et al., 2018; Haehner et al., 2011; Morgan et al., 2010; Ross et al., 2012). Durch den Neuropathologen Braak wurde eine frühe Ablagerung von Alpha-Synuklein Aggregaten bei IPS-Patienten im Nukleus olfactocrius anterior nachgewiesen, dies unterstützt die Annahme, dass die Hyposmie als wichtiger PM angesehen werden kann (Braak & Del Tredici, 2010). Der Verlust der Rhythmizität wurde bereits für IPS-Patienten in Studien mehrfach belegt (Baltadjieva et al., 2006; Maetzler et al., 2015). IPS-Patienten neigen dazu, eine sich wiederholende Bewegung gut zu beginnen, aber nach kurzer Zeit kann

schließlich der Rhythmus nicht mehr aufrechterhalten werden und die Bewegung wird dysrhythmisch (Konczak et al., 1997). Insgesamt kann demnach angenommen werden, dass die Hyposmie, wie bereits in der Literatur beschrieben, neben anderen Prodromalmarkern relevant in der Diagnostik des IPS sein wird (Haehner et al., 2007; Postuma & Montplaisir, 2009).

Welche Gründe für die hier beobachteten Unterschiede in IPI SD verantwortlich sind, sollte in zukünftigen Studien evaluiert werden, ebenso sollte der Frage nachgegangen werden, ob eine größere IPI SD potenziell die Wahrscheinlichkeit des späteren Auftretens eines klinisch evidenten IPS erhöht.

**TF mean:** Die TF mean gibt den Maximaldruck eines einzelnen Taps an und kann, zumindest indirekt, mit der Höhe der Amplitude bei einer Bewegung assoziiert werden, welche bei der Bradykinese eine relevante Rolle spielt (Kim et al., 2011). Obwohl die Amplitude in der Q-Motor Testung der TREND-Studie nicht direkt untersucht wurde, kann sie zumindest teilweise durch die Tap Force widerspiegelt werden, da angenommen werden kann, dass das Ausmaß der Amplitude mit dem der eingesetzten Kraft korreliert. Im Rahmen der Speeded Tapping Untersuchungen bei TREND erhielten die Probanden keine Vorgabe bezüglich der eingesetzten Kraft für die Tapping-Aufgabe, da es herauszufinden galt, ob die verschiedenen Gruppen einen unterschiedlichen Kraftaufwand beim Tappen aufweisen und ob mögliche Gemeinsamkeiten existieren.

In der hier vorgestellten Analyse zeigte die RBD-Gruppe beim Speeded Finger-Tapping im Vergleich zur Kontroll- und zur DEP-Gruppe eine höhere TF mean. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte sein, dass RBD-Patienten von den hier vorgestellten PM-Gruppen das höchste Risiko haben, ein klinisch evidentes IPS zu entwickeln und die RBD-Patienten bereits Veränderungen im dopaminergen System und den Basalganglien aufweisen (Postuma et al., 2010). So konnte dies beispielsweise Rollinski und Kollegen in einer Studie zur funktionellen MRT-Diagnostik belegen (Rolinski et al., 2016). Postuma et al. fanden heraus, dass die Ausführung komplexer motorischer Aufgaben wie unter anderem das Finger-Tapping bei RBD-Patienten beeinträchtigt waren (Postuma, Gagnon, Vendette, & Montplaisir, 2009; Postuma et al., 2006). RBD wird in der Literatur zudem als

einer der stärksten Prodromalmarker für die Entwicklung eines IPS diskutiert (Iranzo et al., 2013; Lerche & Brockmann, 2018; Postuma, 2014; Schenck et al., 2013). Aufgrund der geschilderten Beobachtungen erscheint es durchaus möglich, dass RBD-Patienten innerhalb der untersuchten PM-Gruppen am meisten Schwierigkeiten aufzeigen präzise repetitive Bewegungen durchzuführen. Interessant ist an dieser Stelle, dass IPS-Patienten gegenüber Kontrollen in vergleichbaren Untersuchungen eher einen erniedrigten Maximaldruck aufwiesen (Costa et al., 2010; Djurić-Jovičić et al., 2016; Maetzler et al., 2015; Okuno et al., 2007). Auch eine Pilotstudie von Espay et al. ergab, dass Patienten mit IPS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen mit einer kleineren Amplitude und reduzierter Geschwindigkeit beim repetitiven Finger-Tapping klopften (Espay et al., 2009). Diese Diskrepanz könnte dadurch erklärt werden, dass RBD-Patienten das bestehende dopaminerge und funktionell-motorische Defizit überkompensieren und dadurch zu viel Kraft entwickeln, was sich im klinisch evidenten IPS-Stadium durch das weiter fortschreitende dopaminerge Defizit und die zunehmend aufgebrauchten Kompensationsmechanismen dann umkehrt (Nandhagopal et al., 2011; Whone et al., 2003). Diese Hypothese sollte in zukünftigen Arbeiten detaillierter untersucht werden. In einigen Studien konnten bereits Kompensationsmechanismen zur Aufrechterhaltung der motorischen Funktion in frühen Stadien des IPS wie die Hochregulierung der Dopaminsynthese und -freisetzung sowie die Herunterregulierung des Dopamintransporters belegt werden (Lee et al., 2000; Nandhagopal et al., 2011). Das Resultat der kompensatorischen Reaktion ist die initiale Aufrechterhaltung eines annähernd normalen synaptischen Dopaminspiegels (Sossi et al., 2002). Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es schließlich jedoch zum Verlust dieser Kompensationsfähigkeit (Nandhagopal et al., 2011; Whone et al., 2003).

Die Ergebnisse der Speeded Tapping Untersuchung der unteren Extremitäten zeigten bezüglich der TF mean keine signifikanten Gruppenunterschiede. Dies könnte z.B. dadurch erklärt werden, dass beim IPS die oberen Extremitäten im Erkrankungsverlauf früher als die unteren Extremitäten vom dopaminergen Defizit betroffen sind und dadurch initial die Hände größere motorische

Einschränkungen aufweisen. Bei Patienten mit IPS wurde bereits in Bewegungsanalysen festgestellt, dass die motorische Beeinträchtigung vor allem in frühen Krankheitsphasen in den Händen und Armen stärker ausgeprägt ist als in den Beinen (Monje et al., 2021; Uitti, Baba, Wszolek, et al., 2005). Zudem gehen einige Wissenschaftler davon aus, dass die dopaminerge Degeneration des nigrostriatalen Systems einem somatotopem Muster folgt (Taha et al., 1996), beginnend mit den Bereichen, die die oberen Gliedmaßen repräsentieren (Pineda-Pardo et al., 2022). Dies konnte bildgebend mittels  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET-Scans und MRT-Diagnostik belegt werden. Das Muster der Verringerung der  $^{18}\text{F}$ -DOPA-Aufnahmerate besteht initial in der somatotopem Zone der oberen Extremitäten und betrifft die angrenzenden dorsalen und ventralen Bereiche, welche unter anderem für die unteren Extremitäten stehen, erst sekundär (Pineda-Pardo et al., 2022). Das oben beschriebene „Befallsmuster“ der motorischen Auffälligkeiten kann auch bei der Abgrenzung zu anderen Parkinsonformen wie bspw. dem vaskulären Parkinsonismus helfen, bei dem vor allem die Motorik der unteren Extremitäten eingeschränkt ist und die Patienten vornehmlich durch Gangstörungen auffallen (Bänzner et al., 2005; FitzGerald & Jankovic, 1989).

**TF CoV:** Dieser Parameter steht für die Gleichmäßigkeit des Kraftaufwandes während der repetitiven Bewegung. Er kann somit den Verlauf der Rhythmizität der Kraftentwicklung abbilden. Der Verlust der Rhythmik und die Zunahme der Variabilität bei sich wiederholenden Bewegungen ist ein bekanntes Merkmal bei IPS-Patienten (Costa et al., 2010; Yahalom et al., 2004). Bradykinese resultiert aus Beeinträchtigungen der Geschwindigkeit und Amplitude der Bewegung, sodass auch TF CoV im weiteren Sinne als Bradykinese-Parameter verstanden werden kann.

Die RBD-Gruppe zeigte signifikant höhere TF-CoV Werte als alle anderen untersuchten Gruppen, sodass bei der RBD-Gruppe von einer geringeren Gleichmäßigkeit des Krafteinsatzes beim Speeded Finger-Tapping auszugehen ist. Trotz der höheren Werte bei TF mean, welche im Rahmen einer übermäßigen Kompensation zu erklären sind, zeigt sich nun ein unregelmäßigeres Verhalten



in Bezug auf den Kräfteinsatz bei repetitiven Bewegungsabläufen im Vergleich zu den anderen Gruppen. Dies könnte darin begründet liegen, dass die Kompensationsmechanismen in der RBD-Gruppe im Verlauf des Bewegungsablaufs verloren gehen. Die Priorisierung der Kompensation liegt hier vor allem auf dem eingesetzten Kraftaufwand, nicht aber auf der Gleichmäßigkeit der eingesetzten Kraft bei sich wiederholenden Bewegungen bzw. übersteigt die eingesetzten Kompensationsmechanismen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass gemeinsam mit der TF mean, der TF CoV ein interessanter Parameter für zukünftige Studien im Bereich der IPS-PM Entwicklung sein dürfte, insbesondere wenn die hier vorgestellten Ergebnisse auch in weiteren observationalen und pathophysiologisch orientierten Studien bestätigt werden können.

## **4.2 Lateralität der Parameter**

Die Seitenbetonung beim IPS ist vor allem zu Beginn der Erkrankung ausgeprägt, in höheren Krankheitsstadien zeigt sie sich rückläufig (Louie et al., 2009). Dies wurde auch in einer longitudinalen Finger-Tapping-Studie mit dem Q-Motor System bei IPS dargestellt (Maetzler et al., 2015). Ebenso zeigte sich in der Studie von Uitti et al. mit mehr als 1.000 IPS-Patienten eine signifikant negative Korrelation zwischen der Lateralisierung der Symptome und der Krankheitsdauer (Uitti, Baba, Whaley, et al., 2005). Während der initial bestehenden Symptomdominanz einer Seite beim IPS, zeigt das Gehirn eine zunehmende Degeneration in der kontralateralen Hemisphäre (Booij et al., 1997; Choe et al., 1998; Wang et al., 2015). Mit dem Fortschreiten der Krankheit wird die Neurodegeneration dann diffuser (Zarei et al., 2013), die Lateralisierung somit geringer ausgeprägt. Auch in der Einteilung des Schweregrades der Erkrankung nach Hoehn & Yahr wird die Lateralisierung in Stadium 1 berücksichtigt (Hoehn & Yahr, 1967). Die Seitenbetonung scheint somit vor allem ein interessanter Parameter in der Früherkennung eines IPS darzustellen.

In dieser Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob eine Assoziation von Lateralisierung bei repetitivem Tappen mit den PM für ein IPS wie Hyposmie, Depression und RBD bzw. deren Kombinationen vorliegt. Um die Seitenbetonung zu ermitteln wurde der Betrag aus der Differenz der einzelnen Q-Motor Parameter der rechten minus der linken Hand bzw. Fuß gebildet. Hierdurch können Aussagen über das Ausmaß der Seitenbetonung getroffen werden, unabhängig davon, welche Hand bzw. welcher Fuß schlechtere oder bessere Leistungen erbracht hat.

Die RBD-Gruppe zeigte im Finger-Tapping größere Seitenunterschiede in Bezug auf die Kraft des einzelnen Taps (TF mean) als die anderen Gruppen. Dies liegt vermutlich darin begründet, dass ein Großteil der Menschen, die an RBD leiden im Verlauf auch an einem IPS erkranken und gegebenenfalls somit auch deren Motorik bereits früh eine Seitenbetonung aufweist. Miyamoto und Kollegen wiesen in ihrer Studie eine Hemisphärendominanz der Neurodegeneration bei rechtshändigen RBD-Patienten bildgebend nach, insbesondere bei Patienten die im longitudinalen Verlauf ein IPS entwickelten, zeigte sich eine ausgeprägtere Degeneration im linken Striatum (Miyamoto et al., 2022). Auch Stavitsky et al. fanden einen Zusammenhang zwischen asymmetrischer Basalganglienfunktion und dem Auftreten von Schlafstörungen bei IPS-Patienten (Stavitsky et al., 2008). Diese Erkenntnisse könnten ein Erklärungsansatz dafür sein, weshalb die RBD-Gruppe in unserer Analyse des Speeded Finger-Tappings eine ausgeprägtere Lateralisierung zeigt.

Bei den Berechnungen zur Lateralität der Parameter des Speeded Fuß-Tappings stellten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen dar. Dies ist insofern interessant, da auch hier wieder die Arme offensichtlich früher Unterschiede bezüglich der motorischen Einschränkungen anzeigen als die Beine.

Um der Frage der „selektiven Lateralität“ noch etwas genauer nachzugehen, wurde ein Quotient aus den Lateralitätswerten des Tappings der unteren und oberen Extremitäten gebildet. Hierbei fiel auf, dass die HYP&DEP Gruppe für IPI SD höhere Werte aufwies als die anderen Gruppen, d. h. obere und untere

Extremitäten verhielten sich in Bezug auf die Lateralität von IPI SD ungleichmäßiger als bei den anderen Parametern – in anderen Worten: Im Speeded Fuß-Tapping zeigte sich in der HYP/DEP-Gruppe eine ausgeprägtere Seitenbetonung für IPI SD als im Finger-Tapping. Lateralisierung betrifft in diesem Fall somit nicht in gleicher Ausprägung die oberen und unteren Extremitäten. Weshalb ausgerechnet die Gruppe mit den kombinierten PM Hyposmie und Depression im Vergleich zu den anderen PM-Gruppen eine größere Lateralisierung der unteren Extremitäten für den Parameter IPI SD aufwies, ist unklar und bedarf weiterer Studien.

### **4.3 Limitationen dieser Arbeit**

In Bezug auf diese Dissertationsschrift müssen einige Limitationen genannt werden.

Aufgrund unvollständiger Datensätze der Tapping-Untersuchungen konnten insgesamt 217 Probanden der zweiten Erhebungsrunde von TREND in der Analyse für diese Arbeit nicht berücksichtigt werden. Zudem sind in der vorliegenden Analyse deutliche Unterschiede in den Gruppengrößen zu verzeichnen. Dies lässt sich aufgrund des Studienaufbaus von TREND nicht vermeiden, jedoch wurde insgesamt eine große Zahl an Probanden im Rahmen dieser Studie für die Analysen herangezogen. Im Rahmen der Fortsetzung der TREND-Studie erscheint es durchaus möglich, dass es in Zukunft zu einer Verschiebung der Gruppengrößen kommt und somit weitere Analysen mit ausgeglicheneren Gruppen durchgeführt werden können.

Da Feinmotorik durch viele Parameter beeinflusst werden kann, wurde versucht so viele Störgrößen wie möglich auszuschließen: Geschlecht, Alter, MMSE und BDI wurden in unseren statistischen Berechnungen berücksichtigt. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass weitere extrinsische als auch intrinsische Faktoren wie z.B. orthopädische Erkrankungen, das Tragen von unterschiedlicher Kleidung, Schmuck und Schuhwerk einen Einfluss auf die Ergebnisse der Q-Motor-Messungen hatte. Da z.B. aus Zeitgründen die Fuß-Tapping Aufgabe mit

Schuhen erfolgte und auch nicht nach der Beschaffenheit der Schuhe eingestuft wurde, ist es möglich, dass die untersuchten Parameter durch bspw. den Härtegrad der Schuhsohlen mitbeeinflusst wurde.

Zudem gilt es zu nennen, dass in dieser Arbeit die Befunde einer Erhebungsrunde von TREND berücksichtigt wurden. Es wäre daher sicherlich interessant, die hier vorgestellten Hypothesen in einer zukünftigen Arbeit auch mit (den bereits vorliegenden) Longitudinaldaten zu betrachten.

## 5 Zusammenfassung

Das IPS, eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen weltweit, zeichnet sich durch eine lange prodromale Phase aus. Die klinische Diagnose erfolgt oft erst durch das Vorhandensein typischer motorischer Symptome, wenn mehr als 50 Prozent der dopaminergen Neurone des nigrostriatalen Systems zerstört sind. Es ist bekannt, dass eine Reihe von nicht-motorischen Merkmalen den motorischen Manifestationen des IPS vorausgehen. Es gibt demnach einen Zeitraum, in dem der pathologische Prozess begonnen hat, aber die für die klinische Diagnose erforderlichen motorischen Zeichen fehlen. Eine frühzeitige Diagnose, idealerweise in der Prodromalphase, wird immer bedeutsamer, insbesondere im Hinblick auf die potenzielle Entwicklung von neuroprotektiven Substanzen und deren frühzeitigen Einsatz.

Die vorliegende Arbeit untersuchte im Rahmen der TREND-Studie mit Hilfe eines hochpräzisen Drucksensors des Q-Motor Testsystems die Feinmotorik beim Speeded-Tapping der oberen und unteren Extremitäten. Es wurden 822 Probanden verglichen, hiervon 297 mit mindestens einem der Prodromalmarker für ein IPS wie Depression, Rapid Eye Movement Behavior Disorder und Hyposmie bzw. deren Kombinationen.

Es wurde untersucht, ob Assoziationen zwischen ausgesuchten Parametern der Q-Motor Testung und den Gruppen bestehen, bzw. ob diese bereits bei Probanden mit den genannten Prodromalmarkern für ein IPS verändert sind. Die untersuchten Parameter stehen hierbei für die Geschwindigkeit, die Rhythmizität, die Kraft bzw. die Bewegungsamplitude und deren Gleichmäßigkeit sowie die Seitendominanz der ausgeführten Bewegung. Die durchgeführte Analyse der Querschnittsdaten der Feinmotorik-Untersuchung zeigte signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen in Bezug auf eingesetzte Kraft (TF mean) und deren Gleichmäßigkeit (TF CoV), Rhythmizität (IPI SD) und Lateralität. So konnten folgende Assoziationen zwischen den nachfolgend genannten Parametern des repetitiven Tappens und IPS-Prodromalmarkern gefunden werden:

In Bezug auf die Gleichmäßigkeit der eingesetzten Kraft, gemessen durch TF CoV, im Speeded Finger-Tapping zeigte die RBD-Gruppe höhere Werte im Vergleich zu den anderen Gruppen mit jeweils einem Prodromalmarker. Da bekannt ist, dass IPS-Patienten ebenfalls eine erhöhte Variabilität in ihren Bewegungsabläufen aufweisen, scheint der TF CoV ein geeigneter Parameter zu sein, um zwischen den verschiedenen Prodromal-Gruppen zu differenzieren.

Die RBD-Gruppe zeigte jedoch auch eine höhere TF mean im Vergleich zu der Kontroll- und zur DEP-Gruppe. Interessanterweise wird in der Literatur bei IPS-Patienten bei vergleichbaren Bewegungsanalysen ein erniedrigter Maximaldruck und Amplitude beschrieben (Costa et al., 2010; Djurić-Jovičić et al., 2016; Espay et al., 2009; Maetzler et al., 2015; Okuno et al., 2007). Möglicherweise lässt sich dieser Sachverhalt damit erklären, dass Patienten mit RBD im Prodromalstadium des IPS das vorhandene dopaminerge und funktionell-motorische Defizit überkompensieren und dadurch eine erhöhte Kraft entwickeln. Im späteren klinisch erkennbaren Stadium des IPS kehrt sich dieser Effekt um, da das dopaminerge Defizit weiter voranschreitet und die Kompensationsmechanismen zunehmend erschöpft sind.

In der Untersuchung des Speeded Fuß-Tapping konnte in der Gruppe der Hyposmikier eine höhere Standardabweichung bezüglich der IPI im Vergleich zur Kontroll- und DEP-Gruppe detektiert werden, sodass bei den Hyposmikern von einer schlechteren Rhythmusfähigkeit der unteren Extremitäten ausgegangen werden kann. Es kann angenommen werden, dass die Hyposmie, wie bereits in der Literatur beschrieben, neben anderen Prodromalmarkern relevant in der Früherkennung des IPS sein wird. Ebenso scheint der Parameter IPI SD geeignet zu sein, um Gruppen mit möglichen Prodromalmarkern für ein IPS unterscheiden zu können. Dies wird durch die bereits bekannte Annahme, dass IPS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine erhöhte Arrhythmizität aufweisen, unterstrichen.

Eine auf eine Bradykinese hinweisende langsamere Tapping-Geschwindigkeit konnte in den untersuchten Gruppen weder beim Finger- noch beim Fuß-Tapping festgestellt werden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass IPI mean kein

geeigneter Parameter zur Unterscheidung zwischen gesunder Kontrollgruppe und Probanden mit einem oder mehreren Prodromalmarkern darstellt.

In dieser Arbeit wurde zudem der Frage nachgegangen, ob eine Assoziation von Lateralisierung bei repetitivem Tappen mit den Prodromalmarkern für ein IPS bzw. deren Kombinationen vorliegt. Die RBD-Gruppe hatte auch hier erneut die größten Auffälligkeiten: Im Finger-Tapping zeigte sie größere Seitenunterschiede in Bezug auf die eingesetzte Kraft des einzelnen Taps (TF mean) als die anderen Gruppen. Dies liegt vermutlich darin begründet, dass ein Großteil der Menschen, die an RBD leiden im Verlauf auch an einem IPS erkranken und gegebenenfalls somit auch deren Motorik bereits früh eine Seitenbetonung aufweist. Ob Lateralisierung als Prodromalmarker im Rahmen der Früherkennung des IPS geeignet ist, kann im Rahmen der Querschnittsanalyse aus der zweiten Erhebungsrunde nicht ausreichend geklärt werden, allerdings sollte diesem Sachverhalt im weiteren Verlauf der TREND-Studie durch den Vergleich longitudinal erhobener Q-Motor-Daten nachgegangen werden.

Insgesamt fiel auf, dass das Fuß-Tapping weniger signifikante Ergebnisse, als das Finger-Tapping lieferte. Dies könnte in den beim IPS oft an den oberen Extremitäten früher auftretenden motorischen Einschränkungen begründet liegen (Monje et al., 2021; Uitti, Baba, Wszolek, et al., 2005). Es wird angenommen, dass die dopaminerge Degeneration des nigrostriatalen Systems einem somatotopen Muster folgt, beginnend mit den Bereichen, die für die Arme und Hände stehen (Pineda-Pardo et al., 2022).

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass nicht nur die quantitative Anzahl von Prodromalmarkern, sondern auch deren Art von Bedeutung ist. Besondere Aufmerksamkeit sollten nach den Erkenntnissen dieser Arbeit vor allem auf die Prodromalmarker Hyposmie und RBD gelegt werden. Es sind unabhängige Studien in diesem Bereich notwendig, um die präsentierten Ergebnisse zu bestätigen und zusätzliche Erkenntnisse über die klinische Relevanz der genannten Auffälligkeiten zu erlangen.

## 6 Literaturverzeichnis

- Association, A. P. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition. *Washington DC: American Psychiatric Association.*
- Baltadjieva, R., Giladi, N., Gruendlinger, L., Peretz, C., & Hausdorff, J. M. (2006). Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*, *24*(6), 1815-1820. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05033.x>
- Bäzner, H., Schanz, J., Blahak, C., Grips, E., Wöhrle, J. C., & Hennerici, M. (2005). Differential pattern of hand-tapping compromise in vascular versus idiopathic parkinsonism: a study based on computerized movement analysis. *Mov Disord*, *20*(4), 504-508. <https://doi.org/10.1002/mds.20372>
- Bechtel, N., Scahill, R. I., Rosas, H. D., Acharya, T., van den Bogaard, S. J., Jauffret, C., Say, M. J., Sturrock, A., Johnson, H., Onorato, C. E., Salat, D. H., Durr, A., Leavitt, B. R., Roos, R. A., Landwehrmeyer, G. B., Langbehn, D. R., Stout, J. C., Tabrizi, S. J., & Reilmann, R. (2010). Tapping linked to function and structure in premanifest and symptomatic Huntington disease. *Neurology*, *75*(24), 2150-2160. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182020123>
- Berg, D. (2008). Biomarkers for the early detection of Parkinson's and Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*, *5*(3-4), 133-136. <https://doi.org/10.1159/000113682>
- Berg, D., Lang, A. E., Postuma, R. B., Maetzler, W., Deuschl, G., Gasser, T., Siderowf, A., Schapira, A. H., Oertel, W., Obeso, J. A., Olanow, C. W., Poewe, W., & Stern, M. (2013). Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. *The Lancet Neurology*, *12*(5), 514-524. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70047-4](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70047-4)
- Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A. E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M., & Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*, *30*(12), 1600-1611. <https://doi.org/10.1002/mds.26431>
- Birkmayer, W., & Riederer, P. (2013). *Die Parkinson-Krankheit: Biochemie, Klinik, Therapie.* Springer-Verlag.
- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *Lancet*, *397*(10291), 2284-2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
- Bologna, M., Espay, A. J., Fasano, A., Paparella, G., Hallett, M., & Berardelli, A. (2023). Redefining Bradykinesia. *Mov Disord*, *38*(4), 551-557. <https://doi.org/10.1002/mds.29362>
- Booij, J., Tissingh, G., Boer, G. J., Speelman, J. D., Stoof, J. C., Janssen, A. G., Wolters, E. C., & van Royen, E. A. (1997). [123I]FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *62*(2), 133-140. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.2.133>
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2010). [Pathophysiology of sporadic Parkinson's disease]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, *78 Suppl 1*, S2-4. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245179> (Pathophysiologie des sporadischen Morbus Parkinson.)
- Braak, H., Rub, U., Gai, W. P., & Del Tredici, K. (2003). Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm (Vienna)*, *110*(5), 517-536. <https://doi.org/10.1007/s00702-002-0808-2>



- Bras, I. C., Xylaki, M., & Outeiro, T. F. (2020). Mechanisms of alpha-synuclein toxicity: An update and outlook. *Prog Brain Res*, 252, 91-129. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2019.10.005>
- Calne, D. (2005). A definition of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 11, Supplement 1, S39-S40. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.01.008>
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 5(3), 235-245. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70373-8)
- 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. (1998). Neuronal laterality in Parkinson's disease with unilateral symptom by in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. *Invest Radiol*, 33(8), 450-455. <https://doi.org/10.1097/00004424-199808000-00005>
- Collaborators, G. B. D. P. s. D. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 17(11), 939-953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)
- Costa, J., González, H. A., Valldeoriola, F., Gaig, C., Tolosa, E., & Valls-Solé, J. (2010). Nonlinear dynamic analysis of oscillatory repetitive movements in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord*, 25(15), 2577-2586. <https://doi.org/10.1002/mds.23334>
- Criswell, S., Sterling, C., Swisher, L., Evanoff, B., & Racette, B. A. (2010). Sensitivity and specificity of the finger tapping task for the detection of psychogenic movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord*, 16(3), 197-201. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.11.007>
- Dai, H., Lin, H., & Lueth, T. C. (2015). Quantitative assessment of parkinsonian bradykinesia based on an inertial measurement unit. *Biomed Eng Online*, 14, 68. <https://doi.org/10.1186/s12938-015-0067-8>
- Dall'Antonia, I., Šonka, K., & Dušek, P. (2018). Olfaction and Colour Vision: What Can They Tell Us about Parkinson's Disease? *Prague Med Rep*, 119(2-3), 85-96. <https://doi.org/10.14712/23362936.2018.8>
- de Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5(6), 525-535. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9)
- de Lau, L. M., Giesbergen, P. C., de Rijk, M. C., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. (2004). Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology*, 63(7), 1240-1244. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000140706.52798.be>
- de Rijk, M. C., Launer, L. J., Berger, K., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Baldereschi, M., Fratiglioni, L., Lobo, A., Martinez-Lage, J., Trenkwalder, C., & Hofman, A. (2000). Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54(11 Suppl 5), S21-23.
- de Rijk, M. C., Tzourio, C., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Amaducci, L., Lopez-Pousa, S., Manubens-Bertran, J. M., Alperovitch, A., & Rocca, W. A. (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62(1), 10-15. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.1.10>
- Del Tredici, K., & Braak, H. (2016). Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of alpha-synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 42(1), 33-50. <https://doi.org/10.1111/nan.12298>
- Djurić-Jovičić, M., Petrović, I., Ječmenica-Lukić, M., Radovanović, S., Dragašević-Mišković, N., Belić, M., Miler-Jerković, V., Popović, M. B., & Kostić, V. S.

- (2016). Finger tapping analysis in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *J Clin Neurosci*, 30, 49-55. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.10.053>
- Elbaz, A., Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K., Peterson, B. J., Ahlskog, J. E., Schaid, D. J., & Rocca, W. A. (2002). Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol*, 55(1), 25-31.
- Espay, A. J., Beaton, D. E., Morgante, F., Gunraj, C. A., Lang, A. E., & Chen, R. (2009). Impairments of speed and amplitude of movement in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord*, 24(7), 1001-1008. <https://doi.org/10.1002/mds.22480>
- Espay, A. J., Brundin, P., & Lang, A. E. (2017). Precision medicine for disease modification in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 13(2), 119-126. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.196>
- Fereshtehnejad, S. M., Yao, C., Pelletier, A., Montplaisir, J. Y., Gagnon, J. F., & Postuma, R. B. (2019). Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain*, 142(7), 2051-2067. <https://doi.org/10.1093/brain/awz111>
- FitzGerald, P. M., & Jankovic, J. (1989). Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. *Mov Disord*, 4(3), 249-260. <https://doi.org/10.1002/mds.870040306>
- Frauscher, B., Iranzo, A., Gaig, C., Gschliesser, V., Guaita, M., Raffelseder, V., Ehrmann, L., Sola, N., Salamero, M., Tolosa, E., Poewe, W., Santamaria, J., & Hogl, B. (2012). Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 35(6), 835-847. <https://doi.org/10.5665/sleep.1886>
- Gaenslen, A., Swid, I., Liepelt-Scarfone, I., Godau, J., & Berg, D. (2011). The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26(4), 653-658. <https://doi.org/10.1002/mds.23499>
- Gaenslen, A., Wurster, I., Brockmann, K., Huber, H., Godau, J., Faust, B., Lerche, S., Eschweiler, G. W., Maetzler, W., & Berg, D. (2014a). Prodromal features for Parkinson's disease--baseline data from the TREND study. *Eur J Neurol*, 21(5), 766-772. <https://doi.org/10.1111/ene.12382>
- Gaenslen, A., Wurster, I., Brockmann, K., Huber, H., Godau, J., Faust, B., Lerche, S., Eschweiler, G. W., Maetzler, W., & Berg, D. (2014b). Prodromal features for Parkinson's disease – baseline data from the TREND study. *Eur J Neurol*, 21(5), 766-772. <https://doi.org/10.1111/ene.12382>
- Garcia-Ruiz, P. J., Chaudhuri, K. R., & Martinez-Martin, P. (2014). Non-motor symptoms of Parkinson's disease A review...from the past. *J Neurol Sci*, 338(1-2), 30-33. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.01.002>
- Gasser, T. (2009). Frühdiagnose von Parkinsonsyndromen – Nicht ganz trivial, aber prognostisch und therapeutisch relevant [Early diagnosis of Parkinson's disease syndromes – Not quite trivial, but prognostically and therapeutically relevant]. *Notfall & Hausarztmedizin*, 35(11), 537-542. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1243756>
- Gerlach, M., Reichmann, H., Riederer, P., Dietmaier, O., Götz, W., Laux, G., & Storch, A. (2007). Die Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Die Parkinson-Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie*, 197-262.
- Goetz, C. G. (1986). Charcot on Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 1(1), 27-32. <https://doi.org/10.1002/mds.870010104>
- Goetz, C. G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Stern, M. B., Tilley, B. C., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., Olanow, C. W., . . . LaPelle, N. (2007). Movement Disorder Society-sponsored

- revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*, 22(1), 41-47. <https://doi.org/10.1002/mds.21198>
- Goldman, J. G., & Goetz, C. G. (2007). History of Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol*, 83, 107-128. [https://doi.org/10.1016/s0072-9752\(07\)83005-3](https://doi.org/10.1016/s0072-9752(07)83005-3)
- Götz, W. (2006). Geschichte der Therapie des Morbus Parkinson: Fast 200 Jahre keine kausale Therapie. *Pharmazie in unserer Zeit*, 35(3), 190-196. <https://doi.org/10.1002/pauz.200600166>
- Haehner, A., Hummel, T., Hummel, C., Sommer, U., Junghanns, S., & Reichmann, H. (2007). Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22(6), 839-842. <https://doi.org/10.1002/mds.21413>
- Haehner, A., Hummel, T., & Reichmann, H. (2011). Olfactory loss in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2011, 450939. <https://doi.org/10.4061/2011/450939>
- Heinzel, S., Berg, D., Binder, S., Ebersbach, G., Hickstein, L., Herbst, H., Lorrain, M., Wellach, I., Maetzler, W., Petersen, G., Schmedt, N., Volkmann, J., Woitalla, D., & Amelung, V. (2018). Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany? *Front Neurol*, 9, 500. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00500>
- Heldman, D. A., Filipkowski, D. E., Riley, D. E., Whitney, C. M., Walter, B. L., Gunzler, S. A., Giuffrida, J. P., & Mera, T. O. (2012). Automated motion sensor quantification of gait and lower extremity bradykinesia. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2012, 1956-1959. <https://doi.org/10.1109/embc.2012.6346338>
- Heldman, D. A., Giuffrida, J. P., Chen, R., Payne, M., Mazzella, F., Duker, A. P., Sahay, A., Kim, S. J., Revilla, F. J., & Espay, A. J. (2011). The modified bradykinesia rating scale for Parkinson's disease: Reliability and comparison with kinematic measures. *Movement Disorders*, 26(10), 1859-1863. <https://doi.org/10.1002/mds.23740>
- Herzberg, L. (1990). An essay on the shaking palsy: reviews and notes on the journals in which they appeared. *Mov Disord*, 5(2), 162-166. <https://doi.org/10.1002/mds.870050213>
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427-442. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (2001). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*, 57(10 Suppl 3), S11-26.
- Höglinger G., T. C. e. a. (2023). *Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie*, in: *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien)
- Hu, M. T. (2020). REM sleep behavior disorder (RBD). *Neurobiol Dis*, 143, 104996. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104996>
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(3), 181-184.
- Hummel, T., Konnerth, C. G., Rosenheim, K., & Kobal, G. (2001). Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 110(10), 976-981. <https://doi.org/10.1177/000348940111001015>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). 'Sniffin'sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses*, 22(1), 39-52.
- Huttenbrink, K. B., Hummel, T., Berg, D., Gasser, T., & Hahner, A. (2013). Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative

- disease. *Dtsch Arztebl Int*, 110(1-2), 1-7, e1.  
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0001>
- Iranzo, A., Tolosa, E., Gelpi, E., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Serradell, M., Sanchez-Valle, R., Vilaseca, I., Lomena, F., Vilas, D., Llado, A., Gaig, C., & Santamaria, J. (2013). Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 12(5), 443-453.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70056-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70056-5)
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), 368-376.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Kalteis, M. K. (2006). Bewegungsstörungen. In *Klinische Neuropsychologie* (pp. 255-268). Springer.
- Kempster, P. A., Hurwitz, B., & Lees, A. J. (2007). A new look at James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. *Neurology*, 69(5), 482-485.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000266639.50620.d1>
- Kim, J. W., Lee, J. H., Kwon, Y., Kim, C. S., Eom, G. M., Koh, S. B., Kwon, D. Y., & Park, K. W. (2011). Quantification of bradykinesia during clinical finger taps using a gyrosensor in patients with Parkinson's disease. *Med Biol Eng Comput*, 49(3), 365-371. <https://doi.org/10.1007/s11517-010-0697-8>
- Kishore, A., Espay, A. J., Marras, C., Al-Khairalla, T., Arenovich, T., Asante, A., Miyasaki, J., & Lang, A. E. (2007). Unilateral versus bilateral tasks in early asymmetric Parkinson's disease: differential effects on bradykinesia. *Mov Disord*, 22(3), 328-333. <https://doi.org/10.1002/mds.21238>
- Kluge, A., Bunk, J., Schaeffer, E., Drobny, A., Xiang, W., Knacke, H., Bub, S., Lückstädt, W., Arnold, P., Lucius, R., Berg, D., & Zunke, F. (2022). Detection of neuron-derived pathological  $\alpha$ -synuclein in blood. *Brain*, 145(9), 3058-3071.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awac115>
- Konczak, J., Ackermann, H., Hertrich, I., Spieker, S., & Dichgans, J. (1997). Control of repetitive lip and finger movements in Parkinson's disease: influence of external timing signals and simultaneous execution on motor performance. *Mov Disord*, 12(5), 665-676. <https://doi.org/10.1002/mds.870120507>
- Lang, A. E. (2010). Clinical trials of disease-modifying therapies for neurodegenerative diseases: the challenges and the future [10.1038/nm.2220]. *Nat Med*, 16(11), 1223-1226. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2220>
- Lang, A. E. (2011). A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: Potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. *Movement Disorders*, 26(5), 775-783. <https://doi.org/10.1002/mds.23609>
- Lang, A. E. (2015). In pursuit of prodromal Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 14(1), 27-28. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70230-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70230-3)
- Lang, A. E., & Lozano, A. M. (1998). Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, 339(15), 1044-1053.  
<https://doi.org/doi:10.1056/NEJM199810083391506>
- Langston, J. W. (2002). Parkinson's Disease: Current and Future Challenges. *NeuroToxicology*, 23(4-5), 443-450.  
[https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0161-813X\(02\)00098-0](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0161-813X(02)00098-0)
- Leclair-Visonneau, L., Neunlist, M., Derkinderen, P., & Lebouvier, T. (2020). The gut in Parkinson's disease: Bottom-up, top-down, or neither? *Neurogastroenterol Motil*, 32(1), e13777. <https://doi.org/10.1111/nmo.13777>
- Lee, C. S., Samii, A., Sossi, V., Ruth, T. J., Schulzer, M., Holden, J. E., Wudel, J., Pal, P. K., de la Fuente-Fernandez, R., Calne, D. B., & Stoessl, A. J. (2000). In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in

- presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 47(4), 493-503. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10762161>
- Leentjens, A. F., Van den Akker, M., Metsemakers, J. F., Lousberg, R., & Verhey, F. R. (2003). Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord*, 18(4), 414-418. <https://doi.org/10.1002/mds.10387>
- Lemke, M. R. (2008). Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 15 Suppl 1, 21-25. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02058.x>
- Lerche, S., & Brockmann, K. (2018). REM sleep behaviour disorder (RBD): risk for Parkinsonism and executive dysfunction in elderly. *Oncotarget*, 9(95), 36732-36733. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26417>
- Lerche, S., Seppi, K., Behnke, S., Liepelt-Scarfone, I., Godau, J., Mahlknecht, P., Gaenslen, A., Brockmann, K., Srulijes, K., Huber, H., Wurster, I., Stockner, H., Kiechl, S., Willeit, J., Gasperi, A., Fassbender, K., Poewe, W., & Berg, D. (2014). Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. *J Neurol*, 261(1), 180-187. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7171-0>
- Lima, M. M., Martins, E. F., Delattre, A. M., Proenca, M. B., Mori, M. A., Carabelli, B., & Ferraz, A. C. (2012). Motor and non-motor features of Parkinson's disease - a review of clinical and experimental studies. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 11(4), 439-449.
- Louie, S., Koop, M. M., Frenklach, A., & Bronte-Stewart, H. (2009). Quantitative lateralized measures of bradykinesia at different stages of Parkinson's disease: the role of the less affected side. *Mov Disord*, 24(13), 1991-1997. <https://doi.org/10.1002/mds.22741>
- Maetzler, W., Ellerbrock, M., Heger, T., Sass, C., Berg, D., & Reilmann, R. (2015). Digitomotography in Parkinson's disease: a cross-sectional and longitudinal study. *PLoS One*, 10(4), e0123914. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123914>
- Maetzler, W., & Hausdorff, J. M. (2012). Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27(5), 627-633. <https://doi.org/10.1002/mds.24973>
- Marin, C., Bonastre, M., Mengod, G., Cortés, R., & Rodríguez-Oroz, M. C. (2015). From unilateral to bilateral parkinsonism: Effects of lateralization on dyskinesias and associated molecular mechanisms. *Neuropharmacology*, 97, 365-375. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.06.004>
- Marsili, L., Rizzo, G., & Colosimo, C. (2018). Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease. *Front Neurol*, 9, 156. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00156>
- Michell, A. W., Goodman, A. O., Silva, A. H., Lazic, S. E., Morton, A. J., & Barker, R. A. (2008). Hand tapping: a simple, reproducible, objective marker of motor dysfunction in Huntington's disease. *J Neurol*, 255(8), 1145-1152. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0859-x>
- Miglis, M. G., Adler, C. H., Antelmi, E., Arnaldi, D., Baldelli, L., Boeve, B. F., Cesari, M., Dall'Antonia, I., Diederich, N. J., Doppler, K., Dusek, P., Ferri, R., Gagnon, J. F., Gan-Or, Z., Hermann, W., Hogg, B., Hu, M. T., Iranzo, A., Janzen, A., . . . Oertel, W. H. (2021). Biomarkers of conversion to alpha-synucleinopathy in isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. *Lancet Neurol*, 20(8), 671-684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00176-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00176-9)
- Miyamoto, T., Akaiwa, Y., Numahata, K., Yoshizawa, K., Sairenchi, T., & Miyamoto, M. (2022). Striatal dopamine transporter degeneration in right-handed REM sleep behavior disorder patients progresses faster in the left hemisphere.

- Parkinsonism Relat Disord*, 95, 107-112.  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.01.015>
- Monje, M. H. G., Sánchez-Ferro, Á., Pineda-Pardo, J. A., Vela-Desojo, L., Alonso-Frech, F., & Obeso, J. A. (2021). Motor Onset Topography and Progression in Parkinson's Disease: the Upper Limb Is First. *Mov Disord*, 36(4), 905-915.  
<https://doi.org/10.1002/mds.28462>
- Morgan, J. C., Mehta, S. H., & Sethi, K. D. (2010). Biomarkers in Parkinson's Disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 10(6), 423-430.  
<https://doi.org/10.1007/s11910-010-0144-0>
- Muller, B., Assmus, J., Herlofson, K., Larsen, J. P., & Tysnes, O. B. (2013). Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 19(11), 1027-1032.  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.07.010>
- Nandhagopal, R., Kuramoto, L., Schulzer, M., Mak, E., Cragg, J., McKenzie, J., McCormick, S., Ruth, T. J., Sossi, V., de la Fuente-Fernandez, R., & Stoessl, A. J. (2011). Longitudinal evolution of compensatory changes in striatal dopamine processing in Parkinson's disease. *Brain*, 134(Pt 11), 3290-3298.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awr233>
- Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., Burn, D., Halliday, G. M., Bezard, E., Przedborski, S., Lehericy, S., Brooks, D. J., Rothwell, J. C., Hallett, M., DeLong, M. R., Marras, C., Tanner, C. M., Ross, G. W., Langston, J. W., . . . Stoessl, A. J. (2017). Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*, 32(9), 1264-1310. <https://doi.org/10.1002/mds.27115>
- Okuno, R., Yokoe, M., Fukawa, K., Sakoda, S., & Akazawa, K. (2007). Measurement system of finger-tapping contact force for quantitative diagnosis of Parkinson's disease. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2007, 1354-1357.  
<https://doi.org/10.1109/IEMBS.2007.4352549>
- Olanow, C. W., & Brundin, P. (2013). Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? *Mov Disord*, 28(1), 31-40.  
<https://doi.org/10.1002/mds.25373>
- Olichney, J. M., Murphy, C., Hofstetter, C. R., Foster, K., Hansen, L. A., Thal, L. J., & Katzman, R. (2005). Anosmia is very common in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(10), 1342-1347.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.032003>
- Parkinson, J. (2002). An Essay on the Shaking Palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(2), 223-236.  
<https://doi.org/doi:10.1176/jnp.14.2.223>
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(2), 223-236; discussion 222. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>
- Pavese, N., Kiferle, L., & Piccini, P. (2009). Neuroprotection and imaging studies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 Suppl 4, S33-37.  
[https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(09\)70832-6](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(09)70832-6)
- Pereira, D., & Garrett, C. (2010). [Risk factors for Parkinson disease: an epidemiologic study]. *Acta Med Port*, 23(1), 15-24. (Factores de risco da doença de Parkinson: um estudo epidemiológico.)
- Pineda-Pardo, J. A., Sánchez-Ferro, Á., Monje, M. H. G., Pavese, N., & Obeso, J. A. (2022). Onset pattern of nigrostriatal denervation in early Parkinson's disease. *Brain*, 145(3), 1018-1028. <https://doi.org/10.1093/brain/awab378>
- Poewe, W. (2008). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 15 Suppl 1, 14-20. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x>

- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A. E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Poletti, M., Frosini, D., Pagni, C., Baldacci, F., Giuntini, M., Mazzucchi, S., Tognoni, G., Lucetti, C., Del Dotto, P., Ceravolo, R., & Bonuccelli, U. (2013). The relationship between motor symptom lateralization and cognitive performance in newly diagnosed drug-naïve patients with Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, 35(2), 124-131. <https://doi.org/10.1080/13803395.2012.751966>
- Postuma, R. B. (2014). Prodromal Parkinson's disease--using REM sleep behavior disorder as a window. *Parkinsonism Relat Disord*, 20 Suppl 1, S1-4. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(13\)00400-8](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(13)00400-8)
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30(12), 1591-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., & Montplaisir, J. (2010). Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81(9), 1008-1013. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.174748>
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Fantini, M. L., Massicotte-Marquez, J., & Montplaisir, J. (2009). Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 72(15), 1296-1300. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e>
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., & Montplaisir, J. Y. (2009). Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain*, 132(Pt 12), 3298-3307. <https://doi.org/10.1093/brain/awp244>
- Postuma, R. B., Lang, A. E., Massicotte-Marquez, J., & Montplaisir, J. (2006). Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 66(6), 845-851. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000203648.80727.5b>
- Postuma, R. B., & Montplaisir, J. (2009). Predicting Parkinson's disease - why, when, and how? *Parkinsonism Relat Disord*, 15 Suppl 3, S105-109. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70793-X](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70793-X)
- Rajan, S., & Kaas, B. (2022). Parkinson's Disease: Risk Factor Modification and Prevention. *Semin Neurol*, 42(5), 626-638. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1758780>
- Reilmann, R., Kirsten, F., Quinn, L., Henningsen, H., Marder, K., & Gordon, A. M. (2001). Objective assessment of progression in Huntington's disease: a 3-year follow-up study. *Neurology*, 57(5), 920-924. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.5.920>
- Rizzo, G., Copetti, M., Arcuti, S., Martino, D., Fontana, A., & Logroscino, G. (2016). Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 86(6), 566-576. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002350>
- Rodriguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., & Obeso, J. A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*, 8(12), 1128-1139. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70293-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70293-5)
- Rolinski, M., Griffanti, L., Piccini, P., Roussakis, A. A., Szewczyk-Krolikowski, K., Menke, R. A., Quinnell, T., Zaiwalla, Z., Klein, J. C., Mackay, C. E., & Hu, M. T. (2016). Basal ganglia dysfunction in idiopathic REM sleep behaviour disorder

- parallels that in early Parkinson's disease. *Brain*, 139(Pt 8), 2224-2234. <https://doi.org/10.1093/brain/aww124>
- Ross, G. W., Abbott, R. D., Petrovitch, H., Tanner, C. M., & White, L. R. (2012). Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism Relat Disord*, 18 Suppl 1, S199-202. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70062-1](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70062-1)
- Salarian, A., Russmann, H., Wider, C., Burkhard, P. R., Vingerhoets, F. J., & Aminian, K. (2007). Quantification of tremor and bradykinesia in Parkinson's disease using a novel ambulatory monitoring system. *IEEE Trans Biomed Eng*, 54(2), 313-322. <https://doi.org/10.1109/tbme.2006.886670>
- Salat, D., Noyce, A. J., Schrag, A., & Tolosa, E. (2016). Challenges of modifying disease progression in prediagnostic Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 15(6), 637-648. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)00060-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)00060-0)
- Samii, A., Nutt, J. G., & Ransom, B. R. (2004). Parkinson's disease. *The Lancet*, 363(9423), 1783-1793. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16305-8](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16305-8)
- Sánchez-Ferro, Á., Elshehabi, M., Godinho, C., Salkovic, D., Hobert, M. A., Domingos, J., van Uem, J. M., Ferreira, J. J., & Maetzler, W. (2016). New methods for the assessment of Parkinson's disease (2005 to 2015): A systematic review. *Mov Disord*, 31(9), 1283-1292. <https://doi.org/10.1002/mds.26723>
- Schalkamp, A. K., Peall, K. J., Harrison, N. A., & Sandor, C. (2023). Wearable movement-tracking data identify Parkinson's disease years before clinical diagnosis. *Nat Med*. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02440-2>
- Schapira, A. H. (2009). Neuroprotection in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 Suppl 4, S41-43. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(09\)70834-x](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(09)70834-x)
- Schenck, C. H., Boeve, B. F., & Mahowald, M. W. (2013). Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med*, 14(8), 744-748. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.009>
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., & Mahowald, M. W. (1996). Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology*, 46(2), 388-393. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.2.388>
- Schenck, C. H., & Mahowald, M. W. (2002). REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep*, 25(2), 120-138. <https://doi.org/10.1093/sleep/25.2.120>
- Schrag, A., Horsfall, L., Walters, K., Noyce, A., & Petersen, I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *The Lancet Neurology*, 14(1), 57-64. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70287-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70287-X)
- Shima, K., Tsuji, T., Kan, E., Kandori, A., Yokoe, M., & Sakoda, S. (2008). Measurement and evaluation of finger tapping movements using magnetic sensors. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2008, 5628-5631. <https://doi.org/10.1109/iembs.2008.4650490>
- Siderowf, A., McDermott, M., Kieburtz, K., Blindauer, K., Plumb, S., & Shoulson, I. (2002). Test-Retest reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale in patients with early Parkinson's disease: Results from a multicenter clinical trial. *Movement Disorders*, 17(4), 758-763. <https://doi.org/10.1002/mds.10011>
- Sossi, V., de La Fuente-Fernández, R., Holden, J. E., Doudet, D. J., McKenzie, J., Stoessl, A. J., & Ruth, T. J. (2002). Increase in dopamine turnover occurs early in Parkinson's disease: evidence from a new modeling approach to PET 18 F-



- fluorodopa data. *J Cereb Blood Flow Metab*, 22(2), 232-239.  
<https://doi.org/10.1097/00004647-200202000-00011>
- Stavitsky, K., McNamara, P., Durso, R., Harris, E., Auerbach, S., & Cronin-Golomb, A. (2008). Hallucinations, dreaming, and frequent dozing in Parkinson disease: impact of right-hemisphere neural networks. *Cogn Behav Neurol*, 21(3), 143-149. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e318185e698>
- Stebbins, G. T., & Goetz, C. G. (1998). Factor structure of the unified Parkinson's disease rating scale: Motor examination section. *Movement Disorders*, 13(4), 633-636. <https://doi.org/10.1002/mds.870130404>
- Steinbach, M. J., Campbell, R. W., DeVore, B. B., & Harrison, D. W. (2023). Laterality in Parkinson's disease: A neuropsychological review. *Appl Neuropsychol Adult*, 30(1), 126-140. <https://doi.org/10.1080/23279095.2021.1907392>
- Stiasny-Kolster, K., Mayer, G., Schäfer, S., Möller, J. C., Heinzel-Gutenbrunner, M., & Oertel, W. H. (2007). The REM sleep behavior disorder screening questionnaire—a new diagnostic instrument. *Mov Disord*, 22(16), 2386-2393. <https://doi.org/10.1002/mds.21740>
- Stiasny-Kolster, K., Mayer, G., Schäfer, S., Möller, J. C., Heinzel-Gutenbrunner, M., & Oertel, W. H. (2007). The REM sleep behavior disorder screening questionnaire—a new diagnostic instrument. *Movement Disorders*, 22(16), 2386-2393.
- Stoessl, A. J. (2009). Functional imaging studies of non-motoric manifestations of Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 Suppl 3, S13-16. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70771-0](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70771-0)
- Tabrizi, S. J., Langbehn, D. R., Leavitt, B. R., Roos, R. A., Durr, A., Craufurd, D., Kennard, C., Hicks, S. L., Fox, N. C., Scahill, R. I., Borowsky, B., Tobin, A. J., Rosas, H. D., Johnson, H., Reilmann, R., Landwehrmeyer, B., Stout, J. C., & investigators, T.-H. (2009). Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol*, 8(9), 791-801. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70170-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70170-X)
- Tabrizi, S. J., Scahill, R. I., Owen, G., Durr, A., Leavitt, B. R., Roos, R. A., Borowsky, B., Landwehrmeyer, B., Frost, C., Johnson, H., Craufurd, D., Reilmann, R., Stout, J. C., Langbehn, D. R., & Investigators, T.-H. (2013). Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol*, 12(7), 637-649. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70088-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70088-7)
- Taha, J. M., Favre, J., Baumann, T. K., & Burchiel, K. J. (1996). Characteristics and somatotopic organization of kinesthetic cells in the globus pallidus of patients with Parkinson's disease. *J Neurosurg*, 85(6), 1005-1012. <https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.6.1005>
- Taylor, K. S., Cook, J. A., & Counsell, C. E. (2007). Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(8), 905-906. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.104695>
- Thümler, R. (2002). Geschichtlicher Überblick. In *Morbus Parkinson: Ein Leitfaden für Klinik und Praxis* (pp. 1-3). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-56392-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-56392-8_1)
- Thümler, R. (2013). *Morbus Parkinson: ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Springer-Verlag.
- Uitti, R. J., Baba, Y., Whaley, N. R., Wszolek, Z. K., & Putzke, J. D. (2005). Parkinson disease: handedness predicts asymmetry. *Neurology*, 64(11), 1925-1930. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000163993.82388.C8>

- Uitti, R. J., Baba, Y., Wszolek, Z. K., & Putzke, D. J. (2005). Defining the Parkinson's disease phenotype: initial symptoms and baseline characteristics in a clinical cohort. *Parkinsonism Relat Disord*, *11*(3), 139-145. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.10.007>
- The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. (2003). *Mov Disord*, *18*(7), 738-750. <https://doi.org/10.1002/mds.10473>
- Verreyt, N., Nys, G. M., Santens, P., & Vingerhoets, G. (2011). Cognitive differences between patients with left-sided and right-sided Parkinson's disease. A review. *Neuropsychol Rev*, *21*(4), 405-424. <https://doi.org/10.1007/s11065-011-9182-x>
- Vingerhoets, F. J., Schulzer, M., Calne, D. B., & Snow, B. J. (1997). Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol*, *41*(1), 58-64. <https://doi.org/10.1002/ana.410410111>
- Wakabayashi, K. (2020). Where and how alpha-synuclein pathology spreads in Parkinson's disease. *Neuropathology*, *40*(5), 415-425. <https://doi.org/10.1111/neup.12691>
- Wang, J., Yang, Q. X., Sun, X., Vesek, J., Mosher, Z., Vasavada, M., Chu, J., Kanekar, S., Shivkumar, V., Venkiteswaran, K., & Subramanian, T. (2015). MRI evaluation of asymmetry of nigrostriatal damage in the early stage of early-onset Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *21*(6), 590-596. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.03.012>
- Whone, A. L., Moore, R. Y., Piccini, P. P., & Brooks, D. J. (2003). Plasticity of the nigropallidal pathway in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, *53*(2), 206-213. <https://doi.org/10.1002/ana.10427>
- Wooten, G. F., Currie, L. J., Bovbjerg, V. E., Lee, J. K., & Patrie, J. (2004). Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *75*(4), 637-639.
- Yahalom, G., Simon, E. S., Thorne, R., Peretz, C., & Giladi, N. (2004). Hand rhythmic tapping and timing in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *10*(3), 143-148. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2003.10.001>
- Zarei, M., Ibarretxe-Bilbao, N., Compta, Y., Hough, M., Junque, C., Bargallo, N., Tolosa, E., & Martí, M. J. (2013). Cortical thinning is associated with disease stages and dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *84*(8), 875-881. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304126>

## 7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Verfasserin dieser Arbeit, Sandra Nadine Lachenmaier, war innerhalb der Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration (TREND-Studie) verantwortlich für die Datenerhebung in insgesamt drei Untersuchungsrounds: Frühjahr und Herbst 2013 sowie Frühjahr 2014. Die Doktorandin betreute in diesen Zeiträumen zwei Stationen im Wechsel mit zwei weiteren Doktorandinnen. Hierbei war jede Doktorandin für die zu betreuende Station und den Untersuchungsablauf selbst verantwortlich, die Datenerhebung sowie notwendige Auswertungen erfolgten eigenständig.

An den beiden Stationen wurden folgende Untersuchungen erhoben: Die hier in dieser Arbeit dargestellte Untersuchung der Feinmotorik mittels des Q-Motor Testsystems sowie eine Visusprüfung mit anschließender Eye-Tracking Untersuchung (Okulographie) zur Analyse von Blickbewegungen. Des Weiteren wurde ein Wechsler Gedächtnis Test (revidierte Fassung) mit den Probanden durchgeführt. Insgesamt wurden 1017 Probanden an diesen Stationen untersucht.

Die Hypothesen der vorliegenden Doktorarbeit wurden selbstständig unter Supervision von Prof. Dr. Walter Maetzler entwickelt und die Dissertationsschrift unter seiner Betreuung ebenfalls eigenständig verfasst. Die statistische Auswertung der Daten wurde selbstständig durch die Promovendin nach Anleitung durch Frau Dr. Stefanie Lerche durchgeführt. Die wissenschaftliche Bewertung und Recherche erfolgte eigenständig durch die Doktorandin.

Hiermit versichere ich, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Aus fremden Quellen entnommene Passagen und Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Name: Sandra Nadine Lachenmaier

Datum: Stuttgart,

Unterschrift:

## **8 Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle von ganzem Herzen bei Prof. Dr. Maetzler bedanken, der mir als Doktorvater während meiner gesamten Promotionszeit mit seiner fachlichen Kompetenz und seinen wertvollen Ratschlägen zur Seite stand und mich mit seiner konstruktiven Kritik auf meinem Weg begleitet hat.

Ein weiterer großer Dank geht an meine Betreuerin, Frau Dr. Lerche, die mich mit ihrer engagierten Betreuung maßgeblich unterstützt hat.

Ein besonderer Dank gebührt auch den Probanden der TREND-Studie, ohne deren Einsatz und Bereitschaft zur Teilnahme meine Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, insbesondere bei meinem Ehemann, Maximilian Haug, und meiner Großmutter, Jutta Lachenmaier, die mich während meiner Studien- und Promotionszeit stets in allen Belangen unterstützt und motiviert haben.