

Quantitative Erhebung distaler Motorik bei Parkinson-Patienten mit und ohne Mutation im *LRRK2*-Gen sowie klinisch nicht betroffenen *LRRK2*-Mutationsträgern und Gesunden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Hemmann, Philipp Karl-Ernst

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Nieß

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Das Parkinson- Syndrom: Definition und Epidemiologie	1
1.2	Das Parkinson-Syndrom: Klassifikation.....	1
1.3	Motorische Symptome.....	2
1.3.1	Motorische Phänotypen	4
1.4	Nicht-motorische Symptome	5
1.5	Ätiologie und Pathogenese	5
1.5.1	Histopathologie und Progression der Neurodegeneration	7
1.6	Diagnostik	8
1.7	Therapie	9
1.8	Prodromalphase	10
1.9	Genetik.....	12
1.9.1	Leucin Rich Repeat Kinase 2 (PARK8)	15
1.9.2	Epidemiologie	16
1.9.3	Symptome und Verlauf	16
1.9.4	Ätiologie und Pathogenese.....	17
1.9.5	Diagnostik.....	17
1.9.6	Therapie	17
1.10	Bisherige quantitative Messungen der axialen und distalen Motorik bei idiopathischem und LRRK2-bedingtem Parkinson.....	18
1.11	Ziele der Arbeit.....	20
2.	Patienten und Methoden	21
2.1	Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research	21
2.2	Studienaufbau und Patientenrekrutierung.....	21
2.3	Methoden	23

2.3.1	Klinisch neurologische Untersuchung.....	24
2.3.2	Motorische Untersuchung.....	24
2.3.2.1	Q-Motor Testsystem.....	25
2.3.2.2	Q-Motor-Protokoll.....	26
2.3.3	Montreal Cognitive Assessment (MoCa)	32
2.4	Statistische Datenauswertung.....	32
3.	Ergebnisse	34
3.1	Symptomatische Kohorten	34
3.1.1	Demographische und klinische Daten	34
3.1.2	Precision Grip-and-Lift-Test.....	37
3.1.2.1	Preload-, Load- und Transportphase	37
3.1.2.2	Griffkraft im Halteversuch.....	38
3.1.3	Speeded Tapping	42
3.1.4	Metronomic Tapping.....	48
3.2	Asymptomatische Mutationsträger	52
3.2.1	Demographische und klinische Daten	52
3.2.2	Precision Grip-and-Lift-Test.....	54
3.2.2.1	Preload-, Load- und Transportphase	54
3.2.2.2	Griffkraft im Halteversuch.....	55
3.2.3	Speeded Tapping	60
3.2.4	Metronomic Tapping.....	63
4.	Diskussion.....	65
4.1	Symptomatische Kohorten	65
4.1.1	Demographische und klinische Daten	65
4.1.2	Precision Grip-and-Lift-Test.....	66
4.1.2.1	Preload-, Load- und Transportphase	66

4.1.2.2	Griffkraft im Halteversuch.....	66
4.1.3	Speeded Tapping	68
4.1.4	Metronomic Tapping.....	69
4.2	Asymptomatische Mutationsträger	71
4.2.1	Demographische und klinische Daten	71
4.2.2	Precision Grip-and-Lift-Test.....	72
4.2.2.1	Preload-,Load- und Transportphase	72
4.2.2.2	Griffkraft im Halteversuch.....	72
4.2.3	Speeded Tapping	72
4.2.4	Metronomic Tapping.....	73
4.3	Limitationen.....	73
4.4	Schlussfolgerung.....	74
5.	Zusammenfassung.....	76
6.	Abbildungsverzeichnis.....	78
7.	Tabellenverzeichnis	79
8.	Literaturverzeichnis	82
9.	Erklärung zum Eigenanteil	90
10.	Danksagung	91

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ca.	circa
cm	Zentimeter
Δ IOI	delta inter onset interval
Δ IPI	delta inter peak interval
Δ ITI	delta inter tap interval
Δ MTI	delta mid tap interval
Hz	Hertz
IOI	inter onset interval
IPI	inter peak interval
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
ITI	inter tap interval
kb	Kilo-Basen
LID	L-Dopa induzierte Dyskinesien
<i>LRRK2</i>	Leucin Rich Repeat Kinase 2
MJFF	Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research
MMSE	Mini- Mental State Examination
MoCa	Montreal Cognitive Assessment
MTF	maximal tap force
MTI	mid tap interval
N	Newton
n	Anzahl von Studienteilnehmern
PD	Parkinson's Disease
PGLT	Precision Grip-and-Lift Task
PS	Parkinson- Syndrom
QDG	Quantitative Digitographie
REM	Rapid eye movement
RFQ	Risk Factor Questionnaire
Roc	Ras of complex proteins
SCOPA-AUT	Scale for Outcome in PD for Autonomic Symptoms
sek	Sekunde

SN	Substantia nigra
TF	tap force
TMT-A	Trail Making Test- A
TMT-B	Trail Making Test B
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPDRS-III	motorischer Teil der Unified Parkinson's Disease Rating Scale
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Das Parkinson- Syndrom: Definition und Epidemiologie

Das Parkinson-Syndrom (PS) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Erkrankung. 1817 wurde sie erstbeschrieben durch James Parkinson in „An Essay on the Shaking Palsy“[1]. Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) stellt die häufigste Form dar. Im Folgenden werden Parkinson-Erkrankung, Morbus Parkinson und die idiopathische Parkinsonerkrankung (IPS) synonym verwendet. Das PS zeichnet sich durch die motorischen Kardinalsymptome Bradykinese, Ruhetremor, Rigor und posturale Instabilität aus. Ebenso werden sogenannte nicht-motorische Symptome beschrieben wie Hyposmie, neuropsychologische Erkrankungen (z.B. Psychosen und visuelle Halluzinationen, Depressionen), Demenz, Schlafprobleme, und vegetative Störungen[2–4].

Die Prävalenz liegt bei 0,9 % bei den 65 - 69- Jährigen und 3,7 % bei den 75 - 79- Jährigen[5]; die Prävalenz scheint also altersabhängig zu sein[5,6]. Zudem erkranken Männer häufiger als Frauen[7].

1.2 Das Parkinson-Syndrom: Klassifikation

Die Parkinson-Syndrome können in vier Gruppen klassifiziert werden. Allen sind die motorischen Kardinalsymptome in unterschiedlicher Ausprägung gemeinsam, jedoch sind Ätiologie, das gesamte klinische Erscheinungsbild, der Verlauf und die Therapierbarkeit unterschiedlich[8].

Tabelle 1: Klassifikation der Parkinson-Syndrome[8]

Idiopathisches Parkinson-Syndrom	Genetische Formen	Im Rahmen von neurodegenerativen Erkrankungen	Sekundäre (symptomatische) Formen
	<ul style="list-style-type: none"> • PARK 1-18 	<ul style="list-style-type: none"> • Multisystematrophie A • Progressive supranukleäre Blickparese • Kortikobasale Degeneration • Demenz vom Lewy-Typ 	<ul style="list-style-type: none"> • medikamentös • posttraumatisch • entzündlich • metabolisch • tumorbedingt

Medikamentöse Parkinson-Syndrome werden häufig durch klassische Neuroleptika, Antiemetika oder Lithium verursacht.

Toxine wie Kohlenstoffmonoxid oder Mangan können ebenso, wie metabolische Erkrankungen (z.B. Morbus Wilson) zu sekundären Parkinson-Syndromen führen.

Zu den entzündlichen Ursachen zählen Enzephalitiden[8].

Die genetischen Formen werden in Punkt 1.9 Genetik genauer beschrieben.

1.3 Motorische Symptome

Die Diagnose Morbus Parkinson wird anhand der UKPDSBB-Kriterien gestellt[9]. Dabei stehen die motorischen Symptome im Zentrum der Diagnosestellung. Die gültigen Kardinalsymptome, d.h. die Symptome die schlussendlich die klinische Diagnose ermöglichen sind Rigor, Ruhetremor, posturale Instabilität und Hypo-/Bradykinese[9]. Hierbei kommt letzterer eine besondere Bedeutung zu. Das obligate Vorliegen einer Brady-/Hypokinese und mindestens einem weiteren Kardinalsymptom erlaubt die Diagnose Parkinsonsyndrom unter Ausschluss anderer Ursachen (siehe auch Punkt 1.6 Diagnostik)[9].

Die **Bradykinese** ist charakterisiert durch eine verlangsamte Geschwindigkeit bei Bewegungsinitiierung und Bewegungsausführung. Sprech- und Schluckstörungen, die bis zu 90 % der Patienten betreffen[10], werden ebenfalls durch die Bradykinese verursacht. Die **Hypokinese** äußert sich für die Betroffenen häufig in einer stetigen Abnahme der Amplitude bei repetitiven Bewegungsabläufen, welche komplett sistieren können. Ebenso ist ein kleiner werdendes Schriftbild charakteristisch, da sie die Bewegungsabläufe nicht mehr in der gewünschten Größe ausführen können. Die Schrift wird zunehmend kleiner (Mikrographie) und wackeliger. Zusätzlich äußert sie sich auch im Gangbild: kleine Schritte mit reduziertem oder fehlendem Armschwung. Ferner zeigen die Betroffenen: Hypomimie, Sprechstörungen und ein selteneres Ausführen von Alltagshandlungen wie z.B. von einem Stuhl aufstehen oder winken[11]. Der Begriff **Akinese** beschreibt die Unfähigkeit zur Bewegung, beinhaltet aber auch die beiden Entitäten Bradykinese und Hypokinese, welche eine schwächere Ausprägung charakterisieren[11,12]. Häufig klagen Parkinson-Patienten über Bewegungsblockaden, das sogenannte „freezing“. Die Bewegung wird abrupt gestoppt und wirkt wie eingefroren. Die Störung tritt unter anderem beim Gehen auf und betrifft 30-60 % aller Parkinson-Patienten im Verlauf der Erkrankung. In späteren Stadien teilweise bis zu 80 %. Häufige Auslöser sind Stresssituationen. Ein externes Signal („cue“) kann das „freezing“ beenden[12,13]. Weitere motorische Symptome sind Veränderungen in der Stimmqualität (Dysphonie), als auch in der Lautstärke (Hypophonie). Eine monotone und undeutliche Sprache wird durch eine hypokinetische Artikulation verursacht. Parkinson-Patienten weisen zu Satzanfängen eine Hemmung mit mehrmaliger Wiederholung von Silben auf. Ebenso kann ein beschleunigtes Sprechen gegen Satzende auftreten[10].

Rigor beschreibt eine konstante Erhöhung des Muskeltonus. Klinisch präsentiert er sich in Form eines zähen Widerstandes. Rigor betrifft sowohl Flexoren als auch Extensoren[11]. Das sogenannte Zahnradphänomen ist in diesem Rahmen ein häufig beschriebenes Symptom und zeichnet sich durch ruckartige Unterbrechungen beim passiven Bewegen aus[14].

Der **Ruhetremor** ist ein weiteres Kardinalsymptom. Er entsteht durch oszillierende Bewegungen von agonistischen und antagonistischen Muskelgruppen[12]. Die Frequenz liegt in Ruhe bei vier bis sechs Hz. Häufig tritt er unilateral und intermittierend zum ersten Mal in Erscheinung. Der Tremor betrifft im weiteren Krankheitsverlauf, ebenso wie alle anderen motorischen Symptome, die kontralaterale Extremität, wobei immer eine Seitenbetonung mit stärkerer Symptomatik auf der initial betroffenen Seite bestehen bleibt[15]. Die Rumpf- und Nackenmuskulatur zeigt häufig keine Tremorsymptomatik[11]. Der Tremor kann getriggert werden durch willkürliche Bewegungen anderer Körperteile oder Stress (z.B. kognitive Leistungen wie Subtraktionsaufgaben)[11,15]. Meist werden noch andere Tremorformen beobachtet, welche sich als Halte- oder Aktionstremor äußern können[16,17].

Posturale Instabilität ist das vierte Kardinalsymptom. Sie wird durch eine fehlerhafte koordinierte Antwort der Haltungsreflexe verursacht[18]. Primäre visuelle, vestibuläre, cerebelläre und propriozeptive Störungen müssen laut Kriterien der UKPDSBB als Ursache ausgeschlossen werden[9]. Die posturale Instabilität gilt als primärer Risikofaktor für Stürze bei Parkinson-Erkrankten[19]. Ashbrun et al. zeigten, dass sich in ihrer Kohorte bei ca. zwei Drittel aller Parkinson-Patienten mit posturaler Instabilität innerhalb eines Jahres ein Sturz ereignete[20].

1.3.1 Motorische Phänotypen

Im klinischen Alltag werden vier motorische Phänotypen des Morbus Parkinson unterschieden: der Tremor-dominante, der akinetisch-rigide, der gemischte/klassische, sowie der postural-instabile Typ[21,22]. Patienten des akinetisch-rigiden Typs weisen häufig höhere neuronale Verluste auf im Vergleich zu Tremor-dominanten Patienten. Des Weiteren haben sie ein größeres Dopamindefizit im Globus pallidus und mehr Lewy-Körperchen[23]. Tremor-dominante Parkinson-Erkrankte zeigen einen langsameren Progress und eine geringere Abnahme kognitiver Fähigkeiten[24], sowie häufig das Fehlen von Gang- und Sprachstörungen[25]. Das bedeutet, dass der Verlauf für Tremor-dominante Patienten günstiger ist als für akinetisch-rigide Erkrankte[24].

Der postural-instabile Typ zeigt häufig einen schnelleren Krankheitsverlauf als die anderen motorischen Phänotypen[21].

1.4 Nicht-motorische Symptome

Häufig korreliert die Schwere der nicht-motorischen Symptome mit fortschreitendem Alter und der Schwere der Krankheit[3]. Sie gelten als ein Hauptfaktor für eine niedrigere Lebensqualität[26]. Das Spektrum von nicht-motorischen Symptomen ist sehr breit: Symptome des vegetativen Nervensystems können Nykturie, vermehrtes Schwitzen, orthostatische Hypotension oder erektile Dysfunktion sein. Des Weiteren zeigen sich gastrointestinale Symptome wie Reflux und Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Speichelfluss oder Stuhlinkontinenz. Der Schlaf ist ebenfalls betroffen. Meist in Form von Schlaflosigkeit, REM-Schlafstörungen oder exzessiver Tagesmüdigkeit. Auch ein Restless Leg-Syndrom kann assoziiert sein. Neuropsychiatrische Symptome können Depression, Apathie, Anhedonie, Halluzinationen, Panikattacken oder kognitive Dysfunktionen sein. Vor allem letzteres kann sich bis zu einer Demenz entwickeln und wird bei 80 % aller Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson festgestellt[4]. Frühe Halluzinationen und eine akinetisch-dominante Form sind mit einem höheren Risiko für eine Demenz verbunden[27]. Halluzinationen, vorwiegender visueller Art, werden bei 40 % der Parkinson-Patienten beobachtet. Dies ist der Kombination von parkinson-spezifischer Arzneimitteltherapie und Nervenzelluntergang zu zuschreiben, welche das Auftreten solcher und weiterer Symptome triggern kann[28,29]. Zu dem kann auch das sensorische System betroffen sein in Form von Hyposmie oder Riechstörungen, Geschmacksverlust und Parästhesien. Viele der genannten Symptome können sich mehr als ein Jahrzehnt vor den motorischen Symptomen manifestieren[3,4,30,31].

1.5 Ätiologie und Pathogenese

Bis heute ist die Ätiologie und Pathogenese des Morbus Parkinson noch nicht vollständig erklärt. Man geht von einer multifaktoriellen Genese aus. Ein Großteil aller Erkrankungsfälle tritt sporadisch auf in Form des oben genannten Idiopathischen Parkinson-Syndroms. Es wird angenommen, dass metabolische

Faktoren wie oxidativer Stress und Umwelteinflüsse einen großen Teil dazu beitragen pathogenetische Mechanismen zu aktivieren, die dann zum fortschreitenden Zelltod dopaminergener Neurone führen[32]. Hinsichtlich der Umwelteinflüsse vermuteten unter anderem Dick et al., dass es eine kausale Assoziation zwischen Pestizid-Exposition und IPS gibt. Ein erhöhtes Risiko an Morbus Parkinson zu erkranken liegt auch vor, wenn wiederholte traumatisch bedingte Bewusstseinsverluste vorkamen[33]. Eine einfache Aufteilung von rein genetischen Parkinsonformen und dem idiopathischen Parkinsonsyndrom ist heute nicht mehr möglich. Es ist mittlerweile bekannt ist, dass neben seltenen Mutationen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem Parkinson führen (z.B. *LRRK2*-Mutation)[34], andere, häufiger vorkommende Faktoren das Risiko ebenfalls erhöhen, wenn auch nicht so stark[35,36]. Das sogenannte „Graded Risk Konzept“ liegt komplexen Erkrankungen wie dem Morbus Parkinson zugrunde[35]. Es wurden beispielsweise genetische Risikovarianten bestimmt, welche eine Assoziation zu Parkinson haben, jedoch nicht krankheitsverursachend sind[37]. So steigt zum Beispiel das Risiko für ein IPS um den Faktor 5,5, wenn eine heterozygote Mutation im *GBA*-Gen vorliegt[37].

Die motorischen Symptome werden durch einen Verlust von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra Pars compacta verursacht. Allerdings treten erst ab einem Verlust von ca. 60 % der nigrostriatalen Neurone Symptome auf [2,38]. Diese Neurone projizieren in das Corpus striatum, dort kommt es zu einem Dopaminmangel. Das Defizit führt zu einer verringerten glutamatergen Erregung des Cortex durch die Efferenzen der Basalganglien[39] und somit zu einer Bewegungsarmut.

1.5.1 Histopathologie und Progression der Neurodegeneration

Histologisch finden sich beim IPS Lewy-Neuriten und Lewy-Körperchen in den Neuronen. Als Hauptkomponente beinhalten sie das aggregierte präsynaptische Protein α -Synuclein und strukturell veränderte Neurofilamente[40]. Studien von Braak et al. zeigten, dass die IPS-Pathologie eine charakteristische Progression aufweist, welche in Stadien eingeteilt wird[41]. Im Stadium I wird gleichzeitig der Nucleus dorsalis nervi vagi und die angrenzende Formatio reticularis, sowie der Bulbus olfactorius geschädigt. Klinisches Korrelat ist die häufig Jahre vor den motorischen Symptomen auftretende Riechstörung (Hyposmie). Stadium II betrifft nach einem aufsteigenden Verlauf über den Hirnstamm den Locus caeruleus mit seinem noradrenergen Teil. Klinisch lassen sich beispielsweise Ängstlichkeit und Schlafstörungen zuordnen. Die Amygdala und die Substantia nigra werden in Stadium III beschädigt. Hier zeigen sich zunächst erste unspezifische motorische Symptome wie z.B. ein reduzierter Armschwung, gefolgt von den typischen Kardinalsymptomen, bei stärkerer Affektion der Neurone. In der Regel treten diese erst sichtbar zu Tage, wenn bereits mehr als 60 % der dopaminergen Neurone degeneriert sind[2,42]. Die Beteiligung des Mesocortex zählt zu Stadium IV. Im vorletzten Stadium (V) erkrankt der assoziative Neokortex. Im weiteren Verlauf werden primärer und sekundärer Neokortex einbezogen und somit zu Stadium VI gezählt[40,43]. Bezüglich des Beginns der Neurodegeneration gibt es Hinweise, dass die α -Synuclein-Aggregate im frühen Stadium der Erkrankung zuerst von submukösen Neuronen des Gastrointestinal-Traktes ausgehen[44].

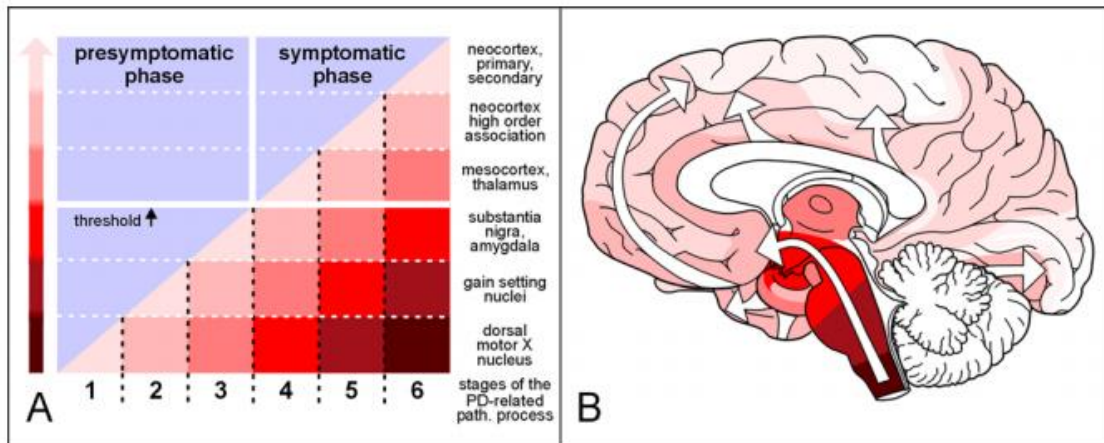


Abbildung 1: Phasen- und Stadieneinteilung nach Braak[40]

1.6 Diagnostik

Die oben schon genannten Kardinalsymptome Rigor, Hypo-/Bradykinese, Ruhetremor und posturale Instabilität sind Teil der klinischen Diagnosekriterien der United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB). Zur Diagnose der Parkinson-Erkrankung muss eine Bradykinese vorliegen, sowie ein weiteres Kardinalsymptom[9]. Im zweiten Schritt müssen Ausschlusskriterien überprüft werden, wie z.B. vaskuläre, entzündliche oder tumoröse Ursachen oder wiederholte Kopfverletzungen. Im letzten Schritt müssen drei oder mehr der zusätzlichen positiven Kriterien erfüllt sein. Diese sind unter anderem ein einseitiger Beginn, gutes Ansprechen auf Levodopa, das Fortschreiten der Krankheit und L-Dopa-induzierte Dyskinesien[9]. Supportiv können bildgebende Verfahren wie die Dopamintransporterszintigraphie (DaTSCAN) oder Magnetresonanztomographie verwendet werden, um differentialdiagnostisch andere Hirnerkrankungen ausschließen zu können[45]. Ebenso wird die transkraniale Sonographie zum Nachweis einer Hyperechogenität der Substantia nigra (TCS-SN) eingesetzt[46]. Da eine Hyperechogenität der Substantia nigra schon Jahre vor Auftreten erster motorischer Symptome nachweisbar sein kann und das Vorliegen einer hyperechogenen Substantia nigra mit dem späteren Auftreten einer Parkinsonerkrankung assoziiert ist, kann

dieses Ultraschallmerkmal also als Biomarker und Screeningmethode verwendet werden[46–48].

1.7 Therapie

Das PS ist immer noch eine unheilbare Krankheit, weshalb die Therapie nur symptomatisch erfolgt. Ziel ist es, das reduzierte Dopamin zu ersetzen. Das Medikament der Wahl ist L-Dopa, welches häufig mit peripheren Decarboxylasehemmern kombiniert wird. Diese Kombination ist bisher die effektivste Therapie[49]. Bei jüngeren Patienten werden primär Dopaminagonisten eingesetzt. Bei älteren Patienten hingegen wird L-Dopa meist schon zu Beginn der Erkrankung gegeben. Eine chronische Behandlung mit L-Dopa ist mit motorischen Nebenwirkungen assoziiert wie z.B. nachlassende Levodopa-Wirkung (End-of-dose-Phänomen/ wearing-off-Phänomen), Fluktuationen in der motorischen Antwort (On-off-Phänomen) oder Dyskinesien[50,51]. Dabei hängt das Risiko für die Entwicklung solcher Nebenwirkungen von Krankheitsschwere, L-Dopadosis und Alter des Patienten ab[52]. Um diese Nebenwirkungen zu vermeiden wurden zusätzliche Medikamente entwickelt, welche den Dopaminspiegel konstant halten sollen. Die Hauptvertreter sind Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B) und Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT). MAO-B-Hemmer erhöhen den Dopaminspiegel im synaptischen Spalt durch Blockierung des zentralen oxidativen Dopaminmetabolismus. COMT-Hemmer erhöhen die Halbwertszeit und Bioverfügbarkeit von L-Dopa durch Blockierung des peripheren und zum Teil auch zentralen Metabolismus[50]. Ein weiterer Vertreter ist Amantadin. Es wird häufig eingesetzt um L-Dopa-induzierte Dyskinesien (LID) zu behandeln. LID treten nach fünf Jahren in 40-50 % aller mit L-Dopa behandelten Patienten auf[53]. Amantadin wirkt antagonistisch am N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA) Rezeptor und mindert das Auftreten von LID[54]. In späteren Krankheitsstadien ist eine kontinuierliche Dopamingabe mittels externen Pumpensystemen möglich. Die Applikation erfolgt entweder subcutan als Infusionstherapie mit Apomorphin oder intrajejunal mittels Levodopa-Gel[55]. Ein weiteres Behandlungskonzept stellt die Implantation von Elektroden dar. Dieses invasive Verfahren spielt eine immer größere Rolle in der Behandlung von

Parkinson[56], gerade im Spätstadium der Erkrankung. Die Elektrode wird in den subthalamischen Kernen oder dem Globus pallidus Pars interna platziert und stimuliert dort die Neurone. Die Levodopa-assoziierten motorischen Komplikationen können dadurch deutlich reduziert werden[57]. Ergänzend zu den medikamentösen und chirurgischen Therapien können den Patienten Krankengymnastik und Logopädie empfohlen werden[58]. Ebenso unterstützend wirken regelmäßige Bewegung und Sporttherapien[59].

1.8 Prodromalphase

Wie oben erwähnt, weisen histopathologische Studien darauf hin, dass die motorischen Symptome erstmalig auftreten, wenn mehr als 60 % der nigrostriatalen Neurone zugrunde gegangen sind[2,60]. Das bedeutet, dass es eine Phase gibt, in der es bereits zu einem Neuronenuntergang kommt, die der motorisch-manifesten Symptomatik voraus geht. Diese Phase wird als Prodromalphase bezeichnet. Man schätzt heute, dass der neurodegenerative Prozess bereits fünf bis 15 Jahre vor dem Auftreten der motorisch-manifesten Phase beginnt, weshalb die Prodromalphase eine wichtige Rolle im Hinblick auf mögliche zukünftige neuroprotektive Interventionen spielt[47,61]. Wie oben erwähnt, beginnt die Neurodegeneration in dieser Phase außerhalb der Substantia nigra und kann zu einer Vielzahl von frühen nicht-motorischen Symptomen führen, wie z.B. autonome Dysfunktionen, Hyposmie, Schlafstörungen, sowie kognitive Beeinträchtigungen und Verhaltensstörungen[47,62]. Histopathologisches Korrelat ist dann ein Braak-Stadium I bis II, was unter anderem eine Schädigung des Bulbus olfactorius, Hirnstamm und Locus caeruleus, aber auch spinaler und peripherer Neurone entspricht[40,43]. Ebenfalls vorhanden sind bereits früh feine motorische Abweichungen, wie ein reduzierter Armschwung, Steifheit oder die Verlangsamung von Handbewegungen. Erste unspezifische motorische Symptome entsprechen einem Braak-Stadium III[43]. Für manche Bewegungen- insbesondere unter Anstrengung- scheinen mehr Neurone nötig zu sein als bei Manifestation der Kardinalsymptome vorhanden. Dies ist wahrscheinlich der Grund, dass diese diskreten Symptome schon früher auftreten[43]. Jedoch erlauben die motorischen Symptome in der

Prodromalphase keine Diagnose für die Parkinson Erkrankung, so lange nicht die diagnostischen Kriterien erfüllt sind[61].

Derzeit gibt es keine etablierten Biomarker, um das individuelle Risiko für Parkinson festzulegen[47]. Betroffene mit einem oder mehreren klinischen Markern wie z.B. Geruchsverlust oder autonomen Dysfunktionen haben ein leicht erhöhtes Risiko an Parkinson zu erkranken. Die Odds Ratio an Parkinson zu erkranken liegt für Hyposmie bei 5,2[63]. Häufig findet man diese Symptome (auch als Marker bezeichnet) während des „normalen“ Alterungsprozesses oder sie können Hinweise auf andere neurodegenerative Erkrankungen, wie z.B. Alzheimer geben[47]. Postuma et al. untersuchten in ihrer Studie Risikofaktoren für die Entwicklung einer Synucleinopathie. Vor allem die REM-Schlafstörung erwies sich als sehr spezifischer Marker für die prodromale Phase des IPS. Es zeigte sich, dass Menschen mit einer REM-Schlafstörung eine jährliche Konversionsrate von acht bis neun Prozent hatten und somit das höchste Risiko eine Synucleinopathie zu entwickeln[64]. Der sonographische Nachweis einer vergrößerten hyperechogenen Substantia nigra ist für gesunde Menschen ≥ 50 Jahren mit einem erhöhten Risiko für Parkinson verbunden. Die PRIPS-Studie zeigte, dass eine vergrößerte Substantia nigra mit einem relativen Risiko von 17,37 innerhalb von drei Jahren am PS zu erkranken einhergeht[46,47]. Jedoch ist der Wert des Ultraschalls zur Definition von Risikopatienten unklar[61]. Wie in Abbildung 2 dargestellt, gibt es einen Unterschied zwischen Risikofaktoren und Prodromalmarkern bzw. -phase. Die Risikofaktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit an Parkinson zu erkranken, jedoch hat die Neurodegeneration noch nicht begonnen und beginnt eventuell auch nie. Wohingegen die Prodromalmarker bereits auf eine begonnene Neurodegeneration hinweisen, welche letztendlich zur Erkrankung führen wird.

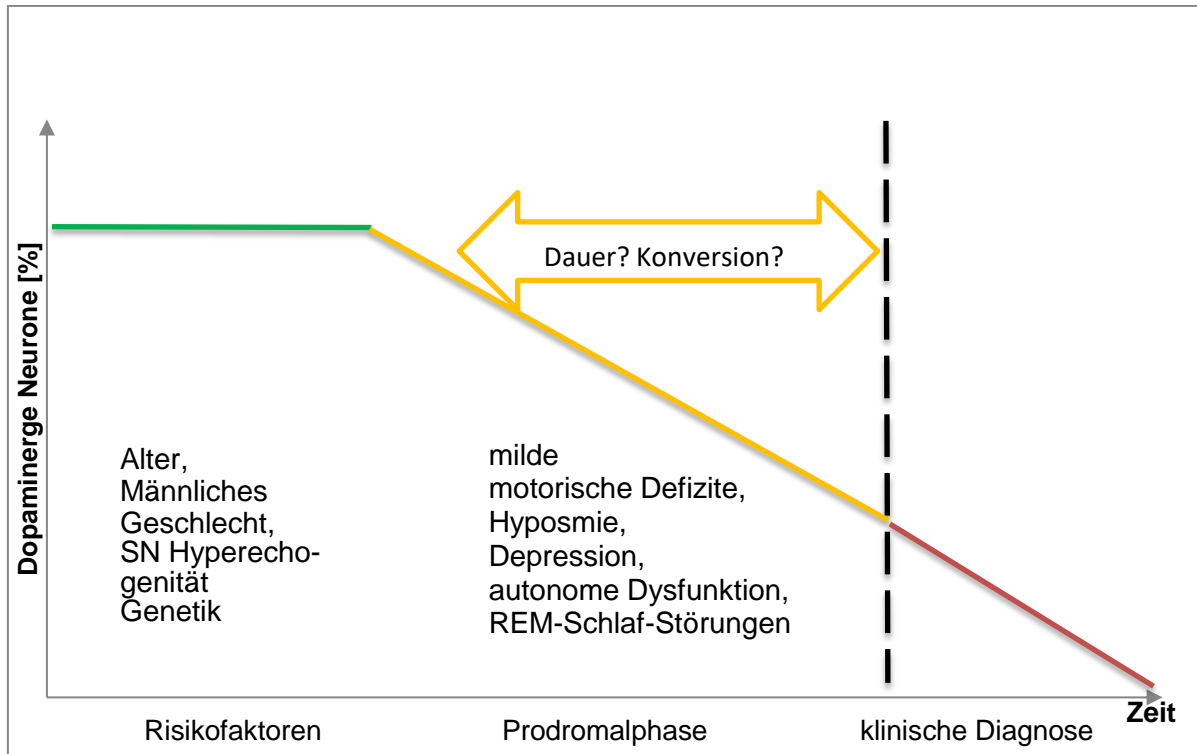


Abbildung 2: Übersicht über den Krankheitsphasen der Parkinson-Erkrankung (Bild aus Vortrag von Dr. K. Brockmann: Diagnosis in Parkinson's Disease, Challenge and Outlook). SN=Substantia nigra

1.9 Genetik

Der Großteil der Erkrankten leidet an einem IPS, d.h. die auslösende Ursache ist nicht klar. Jedoch hat in den letzten Jahren die Genetik der Erkrankung immer mehr an Bedeutung gewonnen. Es wurden zahlreiche Mutationen gefunden, die für die Parkinson-Erkrankung prädisponieren, obwohl Großteile der Pathogenese noch nicht geklärt sind. Insgesamt wurden 18 Genorte (PARK 1-18), sowie 13 Gene für familiäre autosomal rezessive und dominante Formen des PS gefunden[2]. Familiärer Parkinson ist selten und macht nur 3-5 % aller Parkinson- Erkrankungen aus[2]. Aber er eignet sich gut als Modellerkrankung, da vor allem die asymptotischen Träger Risikopatienten darstellen und diese im Verlauf beobachtet werden können mit der Frage wann eine Konversion stattfindet. Besonders die Mutationen im *LRRK2*- und *GBA*-Gen stehen im Fokus vieler Studien, wobei erstere Schwerpunkt dieser Arbeit ist. Mutationen im *GBA*-Gen werden im Unterschied zu den in Tabelle 2 genannten Genen

nicht zu den monogenetischen Parkinsonerkrankungen gezählt[37]. Wie oben bereits erwähnt gelten Mutationen im GBA-Gen als aktuell bedeutendster Risikofaktor für Parkinson[37].

Tabelle 2: Genetische und klinische Charakteristika von hereditärem Parkinson[65]: AD autosomal dominant, AR autosomal rezessiv, AR-JP autosomal rezessiver juveniler Parkinsonismus, PD Parkinson's Disease Modifiziert durch P. Hemmann[34]

Locus	Vererbung	Gen	Mutations-typ	Klinische Merkmale	Kommentar
PARK1/ PARK4	AD	<i>SNCA</i>	Missense, Duplikation, Triplikation	Duplikation: typischer Parkinsonismus Triplikation: early onset Parkinsonismus mit schneller Progression	Erstes identifiziertes Parkinson- Gen, das Protein ist Haupt- komponente der Lewy- Körper
PARK2	AR	<i>PRKN</i>	Nonsense, Missense, Frameshift	Early onset, langsamer Progress	Mutiertes Gen ist häufigste Ursache für AR-JP
PARK3	AD	Unbe- kannt	-	Ähnlich dem sporadischen Parkinson	Gene nicht genau bekannt
PARK5	AD	<i>UCH-L1</i>	Missense	Ähnlich dem idiopathischen Parkinson	Rolle unklar
PARK6	AR	<i>PINK1</i>	Nonsense, Missense, Frameshift	Early onset, meist psychiatrische Symptome	Mutiertes Gen ist zweit häufigste Ursache für AR-JP

PARK7	AR	<i>DJ-1</i>	Missense	Early onset, meist psychiatrische Symptome	selten
PARK8	AD	<i>LRRK2</i>	Missense	Middle bis late onset, gutes L-Dopa-Ansprechen	Mutiertes Gen ist der häufigste Grund für dominanten Parkinson
PARK9	AR	<i>ATP13A2</i>	Missense, Deletion, Insertion, Duplikation	Sehr rascher Progress mit Demenz und pyramidalen Zeichen	Mutationen verursachen komplexen Phänotyp
PARK10	Sporadisch	Unbekannt	-	-	-
PARK11	AD	Unbekannt	-	ähnlich dem idiopathischen Parkinson	Rolle noch nicht bekannt
PARK12	Sporadisch	Unbekannt	-	-	-
PARK13	AD	Omi/Htra2	Missense	Typischer Parkinson	-
PARK14	AR	<i>PLA2G6</i>	Missense	Early onset mit rascher Progression, Gehirnatrophie	-
PARK15	AR	<i>FBX07</i>	Missense, Frameshift	Early onset mit Spastik, gutes L-Dopa-Ansprechen	-
PARK16	Sporadisch	Unbekannt	-	-	-

PARK 17	AD	VPS35	-	Ähnlich sporadischem Parkinson	Häufigkeit: <0,1 %
PARK 18	AD	EIF4G1	-	Ähnlich sporadischem Parkinson	Inkonsistente Ergebnisse bezüglich der Rolle im PS

1.9.1 Leucin Rich Repeat Kinase 2 (PARK8)

Das *Leucin Rich Repeat Kinase 2*-Gen ist auf Chromosom zwölf (12p11.2-q13.1) lokalisiert und kodiert für die Proteinkinase Dardarin (aus dem Baskischen: dardara = Zittern)[66]. Das Gen besteht aus 144 kb mit 51 Exons und kodiert für 2527 Aminosäuren[67,68]. Das berechnete Molekulargewicht liegt bei ca. 280 kDa[69]. Der LRR-Domäne (Leucine-Rich-Repeats) nachgeschaltet ist eine Ras-ähnliche GTPase-Domäne (genannt Roc: Ras of complex proteins) mit dem C-Terminus der Roc-Domäne (genannt COR), gefolgt von einer MAPKKK-Domäne (mitogen-activated protein kinase kinase kinase), sowie einer WD40-Domäne[70,71]. Die Funktion ist bisher unbekannt[72].

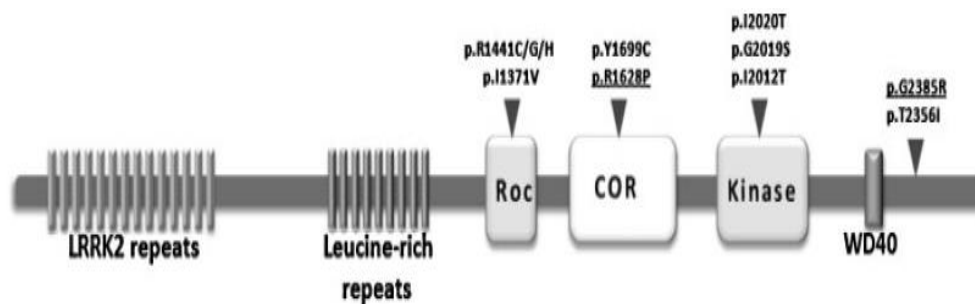


Abbildung 3: Dardarin-Ideogramm mit seinen funktionellen Domänen und pathogenetischen Mutationen. Die unterschiedlichen Variationen sind mit erhöhtem Parkinson-Risiko assoziiert[70].

Bisher wurden 50 verschiedene Mutationen entdeckt, wobei nur bei sieben eine klare Pathogenität nachgewiesen wurde (G2019S, I2020T, N1437S, R1441C, R1441G, R1441H, Y1699C). Die häufigste Mutation befindet sich an der Stelle 2019 im Exon 41, an der die Base Glycin durch Serin ausgetauscht wird (G2019S)[70,71,73,74]. In vitro-Studien zeigten, dass diese Mutation eine „gain

of function“-Mutation darstellt, was eine erhöhte (Auto-)Phosphorylierung zur Folge hat[75]. Histologisch finden sich häufig wie beim IPS Lewy-Körperchen und –Neuriten mit aggregiertem α -Synuclein[34,66,70,71].

1.9.2 Epidemiologie

Die *LRRK2*-Mutationen scheinen die häufigste Ursache für den autosomal-dominant vererbten Parkinson zu sein. Sie wurden in 6 % aller familiären und in 2 % aller sporadischen Fälle nachgewiesen[76,77]. Andere Studien ergaben Prozentzahlen von ca. 7,14 % und ca. 4 %[70]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 58 Jahren, wobei die Erkrankung schon mit Mitte 30 oder erst 90 Jahren auftreten kann und somit eine große Variabilität zeigt[72,78]. Die Penetranz ist abhängig von ethnischer Zugehörigkeit und geographischer Lage[70], sowie von Umwelt, Genetik und Alter[79]. Unter Ashkenasi-Juden, die an Parkinson erkrankten, beträgt der Anteil an Mutationsträgern 20-30%[34]. Schätzungen zufolge haben 15 % aller 50-60-Jährigen und 21-85 % aller 70-jährigen an Parkinson erkrankten Ashkenasi-Juden eine *LRRK2*- Mutation[73].

1.9.3 Symptome und Verlauf

Die Klinik von *LRRK2*-Mutationsträgern ist relativ identisch mit der von IPS-Patienten. Sie weisen einen früheren Beginn von motorischen Symptomen auf, jedoch haben sie häufig einen benigneren Verlauf von motorischen und nicht-motorischen Symptomen als sporadische Parkinson-Patienten[72,78,80,81]. Der motorische Phänotyp ist in manchen Studien eher der Tremor-dominante[78]. Alcalay et al. zeigten in ihrer Studie jedoch, dass G2019S-Mutationsträger häufig zum postural-instabilen Typ gehören[74]. *LRRK2*-Patienten sprechen in der Regel gut auf L-Dopa an[66,70].

Untersuchungen zu den nicht-motorischen Symptomen ergaben, dass die Riechfunktion und die kognitiven Fähigkeiten bei Mutationsträgern besser sind als bei sporadischen Parkinson-Patienten. Depressionen dagegen sind bei *LRRK2*-Trägern ausgeprägter[80,82].

Asymptomatische Mutationsträger zeigten in einer Studie tendenziell eine bessere kognitive Funktion als gesunde Kontrollen[80]. Allerdings finden sich auch gegenteilige Daten: z.B. zeigten Thaler et al., dass asymptomatische *LRRK2*-Träger in kognitiven Tests schlechter abschnitten als gesunde Menschen[83]. Unterschiede in den Ergebnissen könnten unter anderem dadurch begründet sein, dass die Zeitdauer der Betroffenen bis zur Konversion zum typischen Parkinsonbild unterschiedlich war.

1.9.4 Ätiologie und Pathogenese

Klinisch manifestiert sich häufig ein einheitliches Erscheinungsbild, trotz ausgeprägter histopathologischer Heterogenität. Dabei finden sich neben typischen Lewy-Körperchen auch tau-positive Neurofibrillen oder ein komplettes Fehlen beider Aggregatsformen[2,34,68].

Dardarin wird im Gehirn, vor allem im Striatum und Hippokampus gebildet, aber auch in Milz, Leber und Lunge wurde das Protein gefunden[34]. Dardarin ist eine Proteinkinase, die andere Proteine mit einer Phosphat-Gruppe versieht. Diese Enzyme haben eine bedeutende Rolle in der Steuerung und Regulation zellulärer Vorgänge[69]. Studien deuten darauf hin, dass Parkinson-assoziierte Mutationen zu einer vermehrten Kinaseaktivität führen (Gain-Of-Function-Mutation) und somit zu einer Hyperphosphorylierung. Für dopaminproduzierende Zellen ist diese Hyperphosphorylierung neurotoxisch und führt zum Zelltod. Vor allem Dendriten zeigen eine höhere Verletzbarkeit bei einer *LRRK2*-Mutation als Axone[69,84]. Jedoch ist die genaue Funktion von Dardarin insgesamt noch unklar.

1.9.5 Diagnostik

Ein *LRRK2*-bedingtes Parkinson-Syndrom wird klinisch nach den Kriterien der UKPDSBB diagnostiziert. Es sollten dann noch zusätzliche molekulargenetische Untersuchungen auf Mutationen in diesem Gen durchgeführt werden.

1.9.6 Therapie

Die Behandlung entspricht dem sporadischen Parkinson.

1.10 Bisherige quantitative Messungen der axialen und distalen Motorik bei idiopathischem und LRRK2-bedingtem Parkinson

Eine der am häufigsten benutzten Skalen zur Messung der Beeinträchtigung durch das PS ist der UPDRS[85]. Dieser Test wurde in den späten Achtzigerjahren als die vorrangige internationale Untersuchungsskala für PS verwendet[86] und ist es heute noch. Er bewertet semiquantitativ das Ausmaß der motorischen Dysfunktionen[87]. Der UPDRS-III beurteilt die motorischen Defizite einschließlich der distalen und axialen Motorik. Von Nachteil sind eine grobe Einteilung der motorischen Funktionen (Skala von null bis vier) und die subjektive Einschätzung des Untersuchers, sowie die Anfälligkeit der Interrater-Variabilität[85,86].

Bereits 1981 untersuchten Jankovic et al. mit einem *triaxialen Accelerometer* pathologische Bewegungsabläufe bei Parkinsonpatienten. Ziel war es geringe Veränderungen der Motorik messen zu können, um die Pathophysiologie der Bewegungsstörung und ihr Ansprechen auf Therapien besser untersuchen zu können[88].

Für die Objektivierung der distalen Motorik wie z.B. der Handmotorik wird die *Quantitative Digitographie* (QDG) genutzt. Der Precision Grip-and-Lift-Task (PGLT) stellt eine Möglichkeit dar diese zu messen. Der Proband soll ein Objekt, das mit Druckmessern ausgestattet ist, nur mit Daumen und Zeigefinger von einem Tisch nehmen und in eine bestimmten Höhe heben. Es dort eine definierte Zeit lang möglichst ruhig halten und es schließlich wieder auf dem Tisch absetzen[89]. In mit dieser Methode durchgeführten Untersuchung zeigten Parkinson-Patienten eine Verlangsamung bis zum Greifen und bis zum Hochheben des Objektes im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmern[90,91]. Einige Parkinson-Patienten zeigten ein Überschießen der Kraft[91,92].

Eine weitere Methode zur quantitativen Erfassung der distalen Motorik ist das „Tapping“. „Tapping“ bedeutet Tippen oder Klopfen, welches repetitiv geschieht. Fingertapping wird hauptsächlich zur Quantifizierung der distalen motorischen Funktionen genutzt[93,94]. Es gibt verschiedene Arten des Fingertappings. Das

repetitive Tapping wird meist nur mit dem Zeige- oder Mittelfinger gegen eine feste Unterlage oder den Daumen durchgeführt. Ebenfalls kann zwischen Geschwindigkeit und Rhythmizität unterschieden werden. Der Proband kann mit maximaler oder für ihn angenehmer Geschwindigkeit klopfen, wobei er darauf achten soll, besonders regelmäßig zu tippen. Eine weitere Methode stellt das *Metronomic Tapping* dar. Hierfür muss der Proband seine Fingertapps einem vorgegebenen Rhythmus möglichst genau anpassen. In einigen Protokollen hört der vorgegebene Rhythmus nach einer bestimmten Zeit auf und der Proband soll selbstständig in gleicher Frequenz weiter tippen.

Eine Software erlaubt die unabhängige Analyse von Schnelligkeit, Dauer und Frequenz des Tappes. Ziel ist es, für jeden Probanden ein individuelles motorisches Profil zu erstellen[95]. Es zeigte sich, dass dieses Verfahren eine hohe Korrelation mit dem UPDRS-III aufwies[96,97]. Maetzler et al. untersuchten die distale Motorik von IPS-Patienten ebenfalls mittels Tapping[98]. Das Q-Motor-System (Synonym Digitomotographie) in dieser Studie war das gleiche, welches für die hier vorliegende Arbeit verwendet wurde. Ein Drucksensor zeichnete im zeitlichen Verlauf, die auf ihn ausgeübte Kraft auf, die während des Tappings mit maximaler Geschwindigkeit und des *Metronomic Tappings* entstand. Dadurch ließen sich nicht nur Frequenzen und die Kraft beim Tapping quantitativ erfassen, sondern auch die Intervallgrößen und deren Varianz. Das Protokoll war das gleiche, wie für diese Arbeit. Maetzler et al. zeigten eine Assoziation zwischen UPDRS und Fingertapping-Scores[98].

Kim et al. beschrieben, dass auch das Fußtapping eine gute Korrelation mit klinischen Beurteilungsskalen aufwies. Dafür wurde auf dem Fußrücken ein Gyroskop befestigt, welches die Bewegungen im Fußgelenk objektiv maß. Der Proband sollte mit seinen Zehen bei feststehender Ferse auf den Boden tippen. Parkinson-Patienten wiesen signifikante Unterschiede bezüglich der gemessenen Parameter auf als die Kontrollgruppe[99].

Ferner wurden weitere Tests entwickelt, die es ermöglichen Pronations- und Supinationsbewegungen zu quantifizieren. Es gibt eine Vielzahl von Testbatterien, die aus Gründen der Übersicht hier nicht erläutert werden sollen.

Es sollte jedoch erwähnt werden, dass auch diese Tests mit den passenden Items des UPDRS assoziiert sind und somit eine Unterscheidung zwischen Parkinson-Erkrankten und gesunden Probanden zulässt[100].

Häufig weisen Parkinson-Erkrankte bereits zu Beginn der motorischen Symptomatik Auffälligkeiten in der Feinmotorik auf[96]. Nach unserem Wissen wurden bisher noch keine symptomatischen *LRRK2*-Mutationsträger bezüglich der distalen Motorik untersucht und ausgewertet. Die verwendeten Daten in dieser Arbeit wurden mit dem oben genannten Q-Motor-System gemessen.

1.11 Ziele der Arbeit

Wie in Punkt 1.9 Genetik bereits erwähnt sind die familiären Parkinsonerkrankungen selten. Sie stellen jedoch Modelle für das Verständnis der großen Gruppe der idiopathischen Parkinsonerkrankung dar. Gerade die asymptomatischen Mutationsträger spielen eine große Rolle. Sie können als Risikopatienten über längere Zeit beobachtet und untersucht werden. Vor allem für den Zeitpunkt der Konversion könnten Risikofaktoren, motorische und nicht-motorische Symptome definiert werden, um eine rechtzeitige therapeutische Intervention zu ermöglichen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der distalen Motorik bei IPS-Patienten und Mutationsträgern mit und ohne Erkrankung.

Drei Fragen wurden speziell untersucht:

1. Gibt es parkinsonspezifische Merkmale der quantitativen distalen Motorik bei der Analyse von Parkinson-Patienten mit und ohne *LRRK2*-Mutation im Vergleich zu gesunden Kontrollen?
2. Finden sich Unterschiede bezüglich der quantitativen distalen Motorik im Vergleich zwischen Parkinson-Patienten mit *LRRK2*-Mutation und idiopathischen Parkinson-Patienten?
3. Finden sich bei asymptomatischen *LRRK2*-Mutationsträgern Muster in der distalen Bewegungsanalyse, die eventuell auf eine beginnende Parkinsonerkrankung hindeuten?

2. Patienten und Methoden

2.1 Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research

Die MJFF wurde vom gleichnamigen Schauspieler Michael J. Fox gegründet, nachdem bei ihm Parkinson diagnostiziert wurde. Sie ist weltweit die größte private Förderinstitution für Parkinson und hat sich zum Ziel gesetzt die Krankheit zu erforschen und zu heilen. Dazu wurde ein weltweites Netzwerk an Forschungsgruppen aufgebaut und somit unter anderem die größte prospektive Studie zur Erforschung von Parkinson angelegt. Ein Forschungsbereich der MJFF ist die der monogenetischen Parkinsonerkrankungen, insbesondere der *LRRK2*-Mutationen[101]. Die Daten für diese Arbeit stammen aus der Tübinger Kohorte der MJFF mit 85 Probanden.

2.2 Studienaufbau und Patientenrekrutierung

Die prospektive Beobachtungsstudie wurde auf fünf Jahre angelegt, um Zusammenhänge zwischen motorischen und nicht-motorischen Symptomen der Parkinson-Erkrankung, *LRRK2*-Mutationsstatus, Biomarkern in Blut, Urin und Liquor, sowie bildgebender Verfahren (Transcranieller-Ultraschall, MRT) in symptomatischen und asymptomatischen Probanden mit und ohne *LRRK2*-Mutation zu erfassen. Die Probanden wurden einmal jährlich neurologisch untersucht. Für die hier vorliegende Arbeit wurden die Ergebnisse einer Querschnittsuntersuchung ausgewertet.

Die Kohorte wurde in vier Gruppen eingeteilt:

- I. IPS- Patienten (*LRRK2*-PD+)
- II. symptomatische *LRRK2*- Mutationsträger (*LRRK2*+PD+)
- III. asymptomatische *LRRK2*-Mutationsträger (*LRRK2*+PD-)
- IV. Kontroll-Gruppe (*LRRK2*-PD-)

Tabelle 3: Kohortenübersicht

Kohorte	Gruppenbezeichnung	LRRK2-Mutation	Anzahl der Teilnehmer
I	<i>LRRK2</i> -PD+	nein	24
II	<i>LRRK2</i> +PD+	ja	19
III	<i>LRRK2</i> +PD-	ja	20
IV	<i>LRRK2</i> -PD-	nein	22
Total			85

Die Zahlenunterschiede der Q-Motor-Kohorten zu den oben genannten Gruppen werden, wie in Punkt 2.4 beschrieben, durch nicht auswertbare Rohdatensätze und fehlerhafte Messungen verursacht. Genaue Erläuterungen über das Q-Motor und dessen Protokoll erfolgen im Abschnitt 2.3.2.1.

Tabelle 4: Kohortenübersicht für das Q-Motor

Kohorte	Lift	Fast Tapping	Metronome Tapping
I	17	18	19
II	9	8	8
III	8	10	9
IV	13	12	12
Total	47	48	48

Für eine Studienteilnahme waren folgende Kriterien zu erfüllen:

Die Altersbegrenzung lag zwischen 18 bis 85 Jahre für die Kohorten III und IV. 50 bis 85 Jahre für Kohorte I und II. Die Diagnose Parkinson musste nach den aktuellen Leitlinien der UK Brain Bank klinisch gestellt (Kohorte I und II) oder ausgeschlossen (Kohorte III und IV), sowie die *LRRK2*-Mutation genetisch gesichert sein.

Die gesunden Kontrollen wurden im Alter und Geschlecht den oben genannten Gruppen angepasst. Alle Probanden waren Rechtshänder. Es gab einen

ausgeglichenen Anteil zwischen stärker betroffener rechter und linker Seite in den erkrankten Kohorten I und II.

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigte die Studie (Votumnummer: 391/2011BO2). Alle Probanden gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab für die Verwendung und Durchführung, der an ihnen erhobenen Daten. Die Untersuchungen fanden in den Räumlichkeiten der Neurologie des Universitätsklinikums Tübingen statt.

2.3 Methoden

Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

- Anamnese mit Familien-, Medikamenten- und Sozialanamnese
- Neurologische Untersuchung
- Motorische Tests
 - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III)
 - Hoehn und Yahr Skala (H&Y Skala)
 - Q-Motor-Test
 - Peg-Board[102]
 - Quantitative Messung der axialen Motorik (Accelerometer)[103]
- Nicht-motorische Tests
 - Mini-Mental State Examination (MMSE)- Test[104]
 - Montreal Cognitive Assessment (MoCa)- Test[105]
 - Geriatrische Depressions- Skala[106]
 - Beck Depresssionsfragebogen-II[107]
 - SCOPA-AUT[108]
 - Neuropsychiatric Inventory Abschnitt D
 - Trail-making Test-A und -B (TMT)[109]
 - Epworth Sleepiness Scale[110]: Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit
 - REM- Schlafstörungsfragebogen[111]
 - Parkinson's Disease Sleep Scale[112]: deutsche Version
 - Testung des Riechvermögens mit Hilfe von Riechstiften: Sniffin' Sticks[113]

- University of Pennsylvania Smell ID Test[114]
- Erhebung von vegetativen Symptomen und autonome Testung: Protokoll nach Friedrich und Kollegen[115] mit dem Suempathy® Gerät
- Farnsworth Farbtest 100 Hue[116]
- Pelli-Robson Kontrastempfindlichkeitstafel[117]
- PD RFQ
- Bildgebung (Kopf-MRT)

Da der Schwerpunkt dieser Arbeit auf den motorischen Symptomen liegt, wird im Folgenden die neurologische und motorische Untersuchung, sowie das Q-Motor beschrieben. Für die kognitive Auswertung wurden die Daten des MoCa-Tests verwendet, welcher ebenfalls kurz erläutert wird.

2.3.1 Klinisch neurologische Untersuchung

Der Proband wurde anfangs einer strukturierten Anamnese, sowie einer allgemeinen neurologischen Untersuchung unterzogen, um die Diagnose Morbus Parkinson gemäß der UK Brain Bank Kriterien zu bestätigen (Kriterien s. Punkt 1.6).

2.3.2 Motorische Untersuchung

Der UPDRS wird wie in Punkt 1.9 Genetik bereits erwähnt zur Beurteilung der Schwere der Symptome benutzt, ist eine der am häufigsten verwendeten Skalen für die Bewertung des Schweregrades der Parkinsonerkrankung und besteht aus vier Teilen[85]. Teil I untersucht kognitive Dysfunktionen und Stimmung, während Teil II sich mit den Aktivitäten des täglichen Lebens beschäftigt. Der UPDRS-III überprüft die motorischen Defizite, welcher gleichfalls eine Bewertung der distalen Motorik beinhaltet. So werden beispielsweise Bradykinese, Rigor, Tremor, Sprache und Gesichtsausdruck beurteilt. Teil IV beinhaltet behandlungsassoziierte motorische und nicht-motorische Symptome[85]. Alle Abschnitte haben fünf Antwortmöglichkeiten 0=normal, 1=leicht, 2=mild, 3=moderat, 4=schwer[118].

Für das Krankheitsstadium wurde die Hoehn and Yahr Scala (H&Y Skala) verwendet[119]. Sie wird in fünf Stadien eingeteilt und mit Werten von null bis fünf zugeordnet. Stadium I beinhaltet eine unilaterale Beteiligung mit minimaler Beeinträchtigung. Stadium II erfasst eine bilaterale Beteiligung ohne Beeinträchtigung der Balance. Von einem Stadium III geht man ab dem Auftreten erster Zeichen reduzierter Haltungsreflexe aus. Der Patient ist in diesem Stadium in seinen Aktivitäten leicht beeinträchtigt und die Erkrankung ist mild bis moderat. Stadium IV präsentiert eine stark behindernde Erkrankung, wobei der Patient noch stehen und laufen kann. Ab Stadium V ist der Patient bettlägerig oder auf den Rollstuhl angewiesen[119].

Die Untersuchungen der axialen und distalen motorischen Defizite, wurden durch apparative Messungen ergänzt. Für die Analyse der axialen Motorik und der Gangmuster verwendeten wir ein triaxiales Accelerometer (DynaPort der Firma McRoberts, Den Haag, Niederlande). Hierfür wurde ein Beschleunigungssensor mittig auf Höhe der Lendenwirbel vier und fünf angebracht[103,120]. Die distale Motorik wurde mit Hilfe des Q-Motor-Systems gemessen, welches Schwerpunkt dieser Arbeit ist und folgend genauer beschrieben wird.

2.3.2.1 Q-Motor Testsystem

Das hier verwendete Q-Motor Testsystem Mini-40 stammt von der Firma ATI Industrial Automation (NC, USA). Ein präkalibrierter und temperaturkontrollierter Drucksensor generiert quantitative motorische Daten mit einer Auflösung von 0,025 N[98,121]. Der kreisförmige Sensor hat einen Durchmesser von 40 mm und ist mit Sandpapier beschichtet. Für den *Precision Grip-and-Lift-Test (PGLT)* sollten die Probanden in aufrechter Haltung mit Positionierung der Körpermittellinie vor dem Sensor sitzen, um ein ruhiges Halten während den Messungen zu gewährleisten. Die nicht zu messende Hand sollte in den Schoß gelegt werden. Der *PGLT* ist vor allem zur Detektion von Dyskinesien geeignet. Für die *Speeded und Metronomic Tapping*-Messungen wurde der Drucksensor auf einer Plattform verankert und vor dieser eine weitere Platte zur Unterstützung der Hand des Probanden angebracht. Alle Probanden sollten

auch hier in aufrechter Haltung vor der Plattform sitzen, damit sich ihre Körpermittellinie exakt vor dem Sensor befand. Die Probandenhand wurde mit der Handinnenfläche auf die Platte gelegt und der Zeigefinger über den Sensor gebracht. Damit war ein bequemes und flüssiges Klopfen möglich. Die andere Hand sollte währenddessen ebenfalls in den Schoß gelegt werden. Das Speeded Tapping eignet sich vor allem zur Detektion von Bradykinesen.

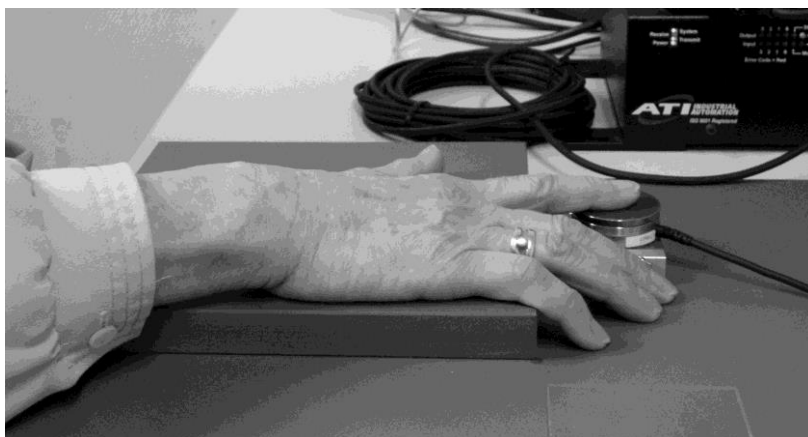


Abbildung 4: Aufbau des Q-Motor[98]

Ein Computer (Betriebssystem Windows XP) erfasste und speicherte mit Hilfe des Softwareprogramms „Q-MOTOR WINSC“ alle Daten. Der Monitor des Computers war während der gesamten Messung für die Probanden nicht sichtbar. In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Münster wurden die Rohdaten verblindet ausgewertet. Ein Tap wurde definiert als ein Druckanstieg auf mehr als 0,5 N über der Grundlinie. Das Tap-Ende bei Druckabfall auf weniger als 0,5 N über der Grundlinie.

2.3.2.2 Q-Motor-Protokoll

Das Protokoll besteht aus drei Übungen, die den Probanden vorher erklärt, aber nicht vorgemacht wurden. Als Start- und Stoppsignal für jede Übung ertönte ein kurzer hoher Ton von einer Dauer von 0,25 Sekunden. Alle Übungen werden im Folgenden beschrieben.

a) Precision Grip-and-Lift-Test (PGLT)

Die erste Aufgabe war der *Precision Grip-and-Lift-Test (PGLT)*. Dazu sollte der Proband den Drucksensor mit Daumen und Zeigefinger greifen und diesen ca.

zehn cm anheben und für 20 sek so ruhig wie möglich halten. Orientierungspunkt war ein festinstallierter Holzklötz auf der Arbeitsfläche. Zusätzlich zum Drucksensor, war ein Accelerometer eingebaut, welches die Bewegungen im Raum maß. Alle Probanden wurden instruiert, dass nicht ein kräftiges Drücken erwünscht war, sondern ein gleichmäßiger Druck und ruhiges Halten. Die Übung wurde dreimal je Hand durchgeführt. Bei dieser Übung werden zwei Phasen unterschieden: die Initial-Phase und die statische Phase. Bei der initialen Phase wurde der Kraftbeginn definiert bei $>0,1$ N, sowie das Anheben des Sensors bei $>0,1$ cm. Diese Phase wird in drei weitere Teilbereiche aufgeteilt: preload phase, load phase, transport phase.

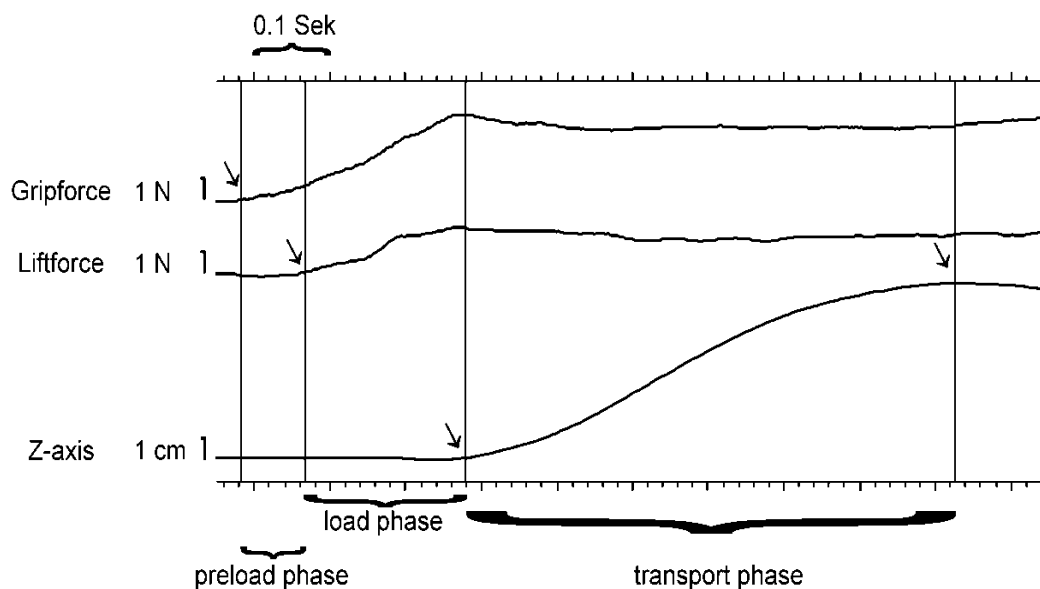


Abbildung 5: N=Newton, cm=Zentimeter, sek=Sekunde aus Q-Motor Glossary von Prof. Reilmann, Münster

- **preload phase:** Zeit zwischen Beginn der Griffkraft und Beginn der „Anhebekraft“. Normalerweise greift der Proband den Sensor und wendet eine tangentielle Kraft mit nach unten zeigendem Vektor an („negative lift“), bevor er den eigentlichen „positiven lift“ gegen die Schwerkraft generiert.

- **load phase:** Zeitlicher Unterschied zwischen Beginn der (positiven) „Anhebekraft“ und dem eigentlichen Anheben des Objektes (aufwärts steigende Bewegung des Objektes $>0,1$ cm).
- **transport phase:** Zeit zwischen Anheben des Objektes und erster maximaler Haltehöhe (dieses Maximum kann bestimmt werden, weil die Probanden mit dem Sensor über die vordefinierte Höhe (Holzklotz) hinausschießen und dann den Sensor etwas senken für eine relativ stabile Höhe).

Die statische Phase beginnt fünf Sekunden nach dem Startsignal und endet 15 Sekunden später. Diese Phase wird in drei Zeitfenster aufgegliedert zu je fünf Sekunden Dauer. Letzteres kann benutzt werden, um Ermüdungszeichen zu messen. Alle drei Zeitfenster werden separat gemessen und berechnet, ebenso wie die komplette statische Phase für sich (15 Sekunden) und die letzten zehn Sekunden.

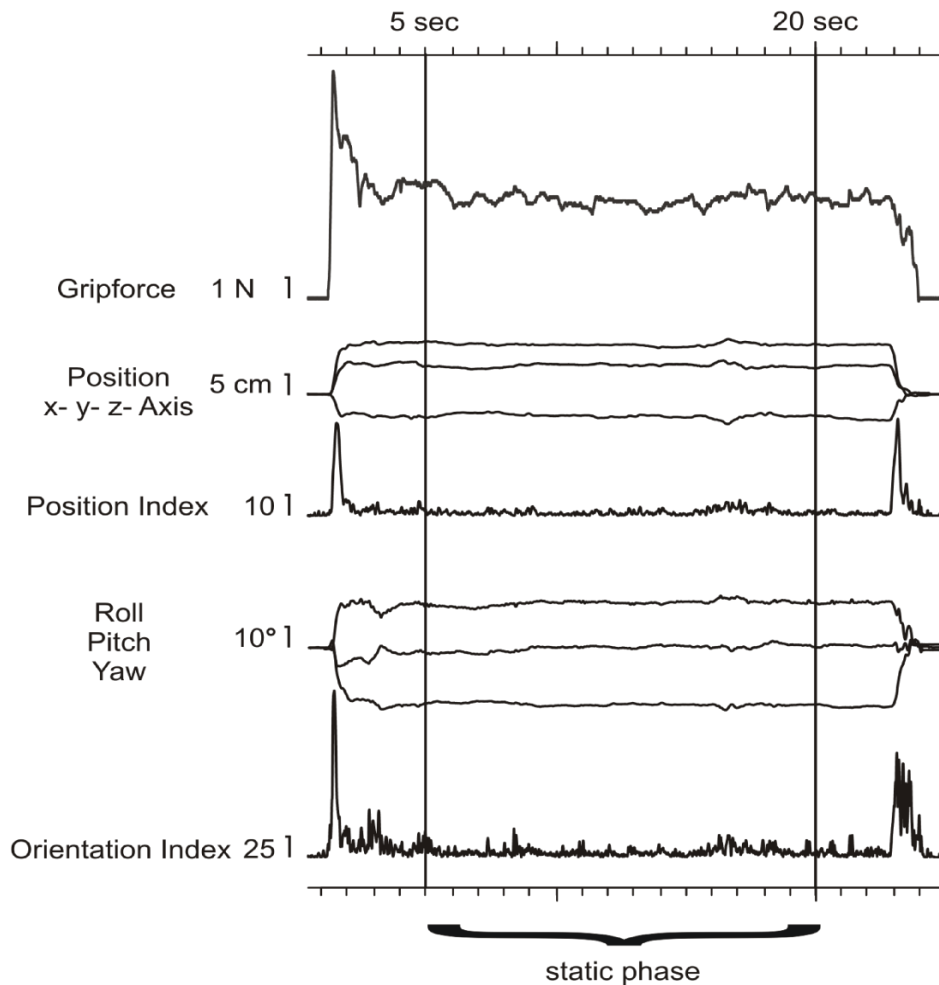


Abbildung 6: aus Q-Motor Glossary von Prof. Reilmann, Münster

- ***gripforce***: berechnet zwischen der 5. und 20. Sekunde (definiert als statische Phase).
- ***gripforce variability***: Variationskoeffizient der Griffkraft zwischen der fünften und 20. Sekunde (Standardabweichung * 100/Durchschnitt [%]).

Bei der initialen Phase lag der Schwerpunkt auf der Dauer der *preload*-, *load*- und Transportphase. Für die Haltephase von Bedeutung war vor allem die mittlere Griffkraft (*mean gripforce*) und der Variationskoeffizient der Griffkraft (*gripforce coefficient of variation*).

b) *Speeded Tapping*

Anschließend wurde das sogenannte *Speeded Tapping* durchgeführt. Ziel war es so schnell und regelmäßig wie möglich mit ausgestrecktem Zeigefinger auf den Sensor zu tippen. Start und Stopp wurden durch zwei Signaltöne signalisiert (Dauer pro Messung zehn sek). Je drei Durchgänge für rechte und linke Hand wurden gemessen.

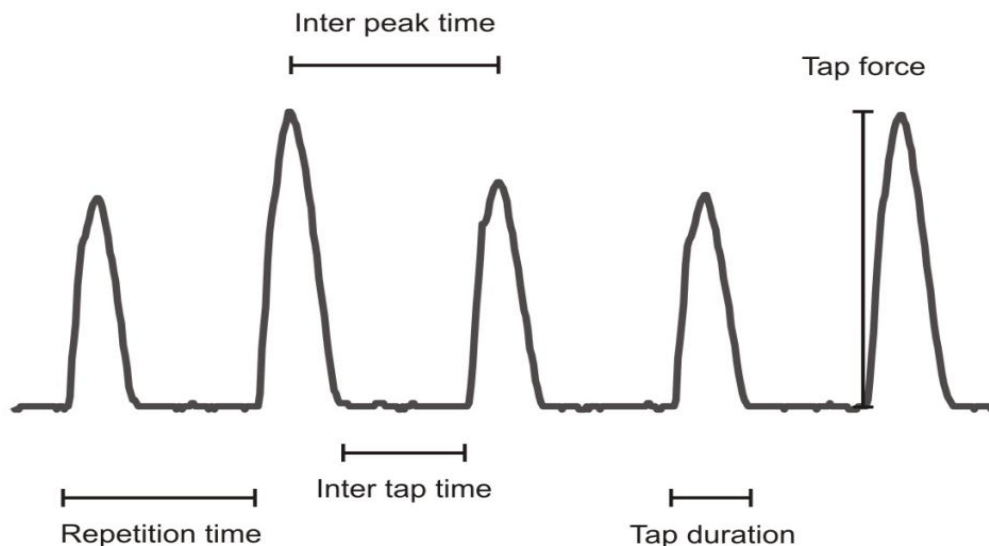


Abbildung 7: aus Q-Motor Glossary von Prof. Reilmann, Münster

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

Aus den berechneten Parametern wurde der Durchschnitt aller durchgeführten Versuche für jede Hand ermittelt. Für diese Arbeit lag der Fokus auf dem *inter peak intervall*, der *maximalen tap force*, der *tap duration* und dem *inter tap interval*.

c) Metronomic Tapping

Das *Metronomic Tapping* stellte die letzte Übung dar. Mit dem ausgestreckten Zeigefinger sollte möglichst rhythmisch geklopft werden. Die Probanden hörten anfangs zehn rhythmische, tempovorgebende Töne mit einer Frequenz von 1,8 Hz was einem Tonabstand von 0,55 sek entspricht. Gleich zu Beginn des ersten Tones sollten die Probanden auf den Sensor tippen und währenddessen ihren Klopfrythmus an die Frequenz der Signaltöne anpassen. Nach dem zehnten Ton sollte selbstständig im gleichen Rhythmus weiter getippt werden bis ein Schlussston erklang. Beide Hände wurden je dreimal gemessen. Für die Auswertung wurde der selbstständig geklopfte Zeitraum gemessen. Ein zu schnelles Klopfen gegenüber dem festgelegten Rhythmus wurde mit negativem Vorzeichen bezeichnet.

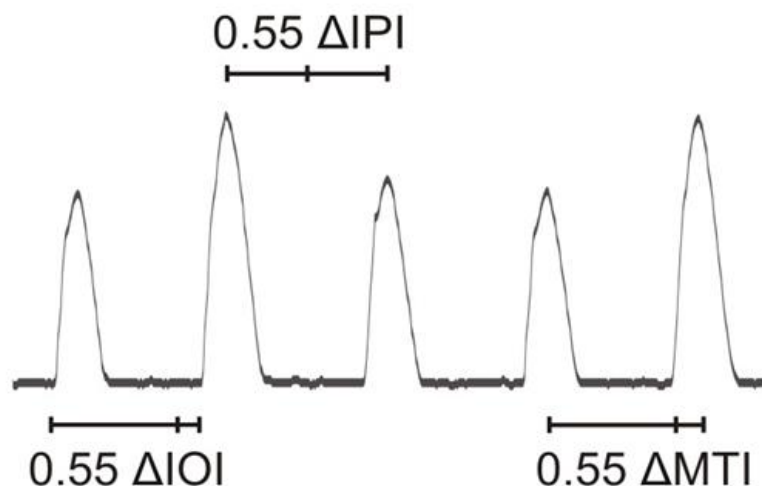


Abbildung 8: ΔIOI =delta inter onset interval, ΔIPI =delta inter peak interval, ΔMTI =delta mid tap interval aus Q-Motor Glossary von Prof. Reilmann, Münster

- **ΔIOI:** Abweichung des *inter onset intervals* vom vorgegebenen Rhythmus (0,55 sek)
- **ΔIPI:** Abweichung des *inter peak intervals* vom vorgegebenen Rhythmus

Für die cross-sectionale Auswertung wurde von allen Probanden immer die aktuellste Messung verwendet.

2.3.3 Montreal Cognitive Assessment (MoCa)

Der MoCa wurde als Screeningtest entwickelt, um kognitive Beeinträchtigungen zu detektieren. Es waren maximal 30 Punkte zu erreichen. Es wurden folgende Bereiche getestet: psychomotorische Geschwindigkeit, Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Sprache, Abstraktion, Erinnerung und Orientierungsleistung. Ab einer Punktzahl von unter 26 sind leichte kognitive Störungen anzunehmen[105].

2.4 Statistische Datenauswertung

Die Daten wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics 22 für Windows berechnet. Für die zugrunde liegende Auswertung in dieser Arbeit wurden zunächst demographische, klinische und Q-Motor spezifische Daten der symptomatischen Gruppen (Kohorte I und II) verwendet und der Kontrollgruppe (Kohorte IV), um parkinsonspezifische und *LRRK2*-spezifische Erkrankungsmerkmale zu ermitteln. Die jeweiligen Daten der asymptomatischen Gruppe (Kohorte III) wurden mit der gesunden Kontrollgruppe (Kohorte IV) verglichen, um prodromale Merkmale zu finden.

Die unterschiedliche Probandenzahl für die einzelnen Punkte des Q-Motor-Protokolls erklärt sich aus teilweise nicht auswertbaren Rohdatensätzen der quantitativen Motorik, sowie technisch fehlerhafter Messungen. Aufgrund der geringen Kohortengrößen erfolgte die Statistik mittels nichtparametrischer Verfahren. Für den Gruppenvergleich wurden der Kruskal-Wallis-Test (bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben) und der Mann-Whitney-U-Test (bei zwei unabhängigen Stichproben) verwendet. Es werden jeweils Median und Spannweite mit Minimum und Maximum angegeben.

Die Ergebnisse wurden als signifikant gewertet bei einem p-Wert kleiner oder gleich 5 % ($p \leq 0.05$).

3. Ergebnisse

3.1 Symptomatische Kohorten

Im Folgenden werden die IPS-Kohorte (*LRRK2*-PD+) und die erkrankten Mutationsträger (*LRRK2*+PD+) untereinander, sowie gegen die gesunden Probanden (*LRRK2*-PD-) verglichen.

3.1.1 Demographische und klinische Daten

Aufgrund der unterschiedlichen Kohorten-Größen wurden die Demographie und die klinischen Ergebnisse für alle Untertests des Q-Motor-Protokolls separat ausgewertet.

Die Kohorten, deren PGLT-Daten ausgewertet wurden, unterschieden sich nicht signifikant im Alter verglichen zur Kontrollgruppe ($p=0.087$). Ebenfalls keinen signifikanten Unterschied gab es zwischen beiden Parkinson-Kohorten ($p=0.499$). Das Erkrankungsalter der symptomatischen *LRRK2*-Träger lag mit 56 Jahren unter dem der IPS-Kohorte mit 61 Jahren ($p=0.388$). Die Erkrankungsdauer lag bei den erkrankten Mutationsträgern bei 10 Jahre und war damit länger als die der idiopathischen Parkinson-Patienten mit 8 Jahren ($p=0.158$). Beim MoCa zur Einschätzung der kognitiven Fähigkeiten gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der erreichten Punkte im Vergleich zu den Gesunden ($p=0.560$). Nicht signifikant unterschiedlich war auch der mutationsspezifische Vergleich zwischen Kohorte I (*LRRK2*-PD+) und II (*LRRK2*+PD+) ($p=0.584$). Der UPDRS III zur Einschätzung der motorischen Dysfunktionen zeigte den höchsten Wert in der IPS-Gruppe mit 30 Punkten. Die *LRRK2*-Patienten lagen bei 23 Punkten. Hier zeigten die *LRRK2*-Patienten einen Trend zu weniger hohen Werten ($p=0.070$). Die Kontrollen erreichten 0 Punkte im UPDRS III und unterschieden sich erwartungsgemäß signifikant ($p\leq 0.001$).

Für die Kohorten des Speeded Tapping gab es im Alter keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten ($p= 0.191$). Das Erstmanifestationsalter der erkrankten Mutationsträger war mit 53,5 Jahren deutlich jünger als das der IPS-Gruppe mit 68 Jahren ($p=0.456$). Die Erkrankungsdauer in der *LRRK2*-Kohorte

lag bei 10,5 Jahren. Die IPS-Patienten waren 7,5 Jahre erkrankt und unterschieden sich damit signifikant ($p=0.007$). Die MoCa-Ergebnisse waren fast gleich und unterschieden sich nicht signifikant voneinander verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe ($p=0.803$). Nicht signifikant unterschiedlich war der Vergleich der Kognition gemessen mit dem MoCa zwischen den beiden Parkinsonkohorten ($p=0.777$). Der UPDRS III zur Einschätzung der motorischen Dysfunktion wies die höchste Punktzahl bei den idiopathischen Patienten auf (29 Punkten). Die an Parkinson erkrankten *LRRK2*-Träger zeigten einen besseren Wert (18,5 Punkte) und unterschieden sich signifikant ($p=0.045$). Auch die Kontrollgruppe unterschied sich signifikant ($p\leq 0.001$) mit 0 Punkten.

Die Kohorten für das Metronomic Tapping zeigten bezüglich des Alters keine signifikanten Unterschiede ($p=0.336$). Die *LRRK2*-Patienten wiesen mit 53,5 Jahren ein deutlich jüngeres Erkrankungsalter auf als die IPS-Kohorte mit 68 Jahren ($p=0.456$). Die Krankheitsdauer lag in der Mutationskohorte bei 10 Jahren und in der IPS-Gruppe bei 7,5 Jahren ($p=0.154$). Der MoCa zeigte keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollkohorte ($p=0.816$). Der mutationsspezifische Vergleich zwischen Kohorte I (*LRRK2*-PD+) und II (*LRRK2*+PD+) war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich ($p=0.684$). Den höchsten Wert im UPDRS III erzielten die idiopathischen Patienten mit 28 Punkten. Die erkrankten *LRRK2*-Träger erreichten 22,5 Punkte und zeigten hier einen Trend ($p=0.089$). Die Kontrollgruppe unterschied sich mit 0 Punkten signifikant ($p\leq 0.001$).

Tabelle 5: Demographische und klinische Daten der symptomatischen Gruppe angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. MoCa=Montral Cognitive Assessment

	<i>LRRK2</i> - PD+	<i>LRRK2</i> +PD+	p-Wert	<i>LRRK2</i> -PD-	p-Wert
Precision Grip-and-Lift-Test					
n	17	9		13	
(männlicher Anteil)	(64,7 %)	(33,3 %)	0.134	(38,5 %)	0.132

Alter (Jahre)	68,0 (48-78)	67,0 (37-86)	0.499	57,0 (48-74)	0.087
Erkrankungs- alter	61,0 (42-68)	56,0 (36-76)	0.388		
Erkrankungs- dauer (Jahre)	8,0 (5-16)	10,0 (1-16)	0.158		
MoCa	28 (24-30)	26 (20-30)	0.548	28 (26-30)	0.560
UPDRS III	30 (23-46)	23 (9-46)	0.070	0 (0-9)	≤0.001

Speeded Tapping

n	18	8		12	
(männlicher Anteil)	(66,7 %)	(37,5 %)	0.173	(33,3 %)	0.155
Alter (Jahre)	68,0 (41-78)	64,5 (37-86)	0.316	60,5 (48-74)	0.191
Erkrankungs- alter	61,0 (35-68)	53,5 (36-76)	0.254		
Erkrankungs- dauer (Jahre)	7,5 (5-16)	10,5 (10-16)	0.007		
MoCa	28,5 (24-30)	27,0 (24-30)	0.777	28,5 (26-30)	0.803
UPDRS III	29,0 (23-46)	18,5 (9-46)	0.045	0 (0-9)	≤0.001

Metronomic Tapping

n	19	8		12	
(männlicher Anteil)	(63,2 %)	(37,5 %)	0.229	(33,3 %)	0.266
Alter (Jahre)	68,0 (27-78)	64,5 (37-86)	0.456	60,5 (48-74)	0.336
Erkrankungs- alter	61,0 (35-68)	53,5 (36-76)	0.254		
Erkrankungs- dauer (Jahre)	7,5 (5-16)	10,0 (1-16)	0.154		

MoCa	29,0 (24-30)	27,0 (24-30)	0.684	28,5 (26-30)	0.816
UPDRS III	28,0 (0-46)	22,5 (9-46)	0.089	0 (0-9)	≤0.001

3.1.2 Precision Grip-and-Lift-Test

3.1.2.1 Preload-, Load- und Transportphase

Alle Kohorten zeigten keinen signifikanten Unterschied in Preload- ($p=0.537$), Load- ($p=0.885$) und Transportphase ($p=0.875$) der linken Hand. Gleiches gilt für den Vergleich zwischen IPS-Patienten und symptomatischen *LRRK2*-Mutationsträgern ($p=0.423$, $p=1$, $p=0.640$).

Tabelle 6: Zeitdauer der einzelnen Phasen der linken Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum

linke Hand	<i>LRRK2</i> -PD+	<i>LRRK2</i> +PD+	p-Wert	<i>LRRK2</i> -PD-	p-Wert
n	16	7		13	
Preload-phase (sek)	0,196 (0,01-0,8)	0,095 (-0,01-0,7)	0.423	0,120 (0,02-0,47)	0.537
Loadphase (sek)	-0,051 (-0,55-0,18)	0,022 (-0,59-0,31)	1	-0,038 (-0,14-0,19)	0.885
Transport-phase (sek)	0,699 (0,34-1,45)	0,75 (0,45-0,96)	0.640	0,674 (0,42-1,40)	0.875

Die Messungen der rechten Hand zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Kohorten für Preload- ($p=0.163$), Load- ($p=0.585$) und Transportphase ($p=0.309$). Dies trifft auch auf die idiopathisch Erkrankten und kranken Mutationsträger zu ($p=0.533$, $p=0.571$, $p=0.141$).

Tabelle 7: Zeitdauer der einzelnen Phasen der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum.

rechte Hand	<i>LRRK2</i> -PD+	<i>LRRK2</i> +PD+	p-Wert	<i>LRRK2</i> -PD-	p-Wert
n	16	9		13	
Preload- phase (sek)	0,165 (-0,64-1,57)	0,203 (0,05-1,31)	0.533	0,080 (0,04-0,35)	0.163
Loadphase (sek)	0,104 (-1,20-0,65)	0,163 (-0,79-0,28)	0.571	0,179 (-0,04-0,33)	0.585
Transport- phase (sek)	0,701 (0,37-2,18)	0,988 (0,52-2,12)	0.141	0,848 (0,37-1,68)	0.309

3.1.2.2 Griffkraft im Halteversuch

Für die Griffkraft wurde die mittlere Griffkraft (GF_MEAN) verwendet und der Variationskoeffizient (GF_CV). Zuerst wurde die linke Griffkraft über die komplette Länge des Halteversuches betrachtet (Dauer 15 sek). Dann wurde die Griffkraft der letzten zehn sek untersucht und anschließend wurden drei einzelne Zeitfenster zu je fünf sek gemessen. Gleiches galt für die rechte Hand.

Die Ergebnisse der linken Hand zeigten, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten während der kompletten 15 sek ($p=0.267$) gab. Die IPS-Patienten griffen am stärksten mit 8,84 N, aber unterschieden sich nicht signifikant von den erkrankten *LRRK2*-Patienten ($p=0.109$). Der Variationskoeffizient belegte auch keinen signifikanten Unterschied. Die Griffkraft-Messung der letzten zehn Sekunden ergab keinen signifikanten Unterschied innerhalb der drei Kohorten ($p=0.227$), wenngleich die kranken *LRRK2*-Träger im Median deutlich schwächer zugriffen als die anderen beiden Gruppen. Der mutationsspezifische Vergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0.095$). Der Variationskoeffizient für die letzten zehn Sekunden war ebenfalls nicht signifikant.

Tabelle 8: Übersicht der mittleren Griffkraft und des Variationskoeffizienten der linken Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. GF_15_MEAN= mittlere Griffkraft für 15 sek, GF_15_CV= Variationskoeffizient der Griffkraft für 15 sek, GF_10_MEAN= mittlere Griffkraft der letzten 10 sek, GF_10_CV= Variationskoeffizient der Griffkraft der letzten 10 sek, N=Newton

linke Hand	<i>LRRK2</i> -PD+	<i>LRRK2</i> +PD+	p-Wert	<i>LRRK2</i> -PD-	p-Wert
n	16	7		13	
GF_15_MEAN (N)	8,84 (4,26-18,47)	5,06 (4,16-12,21)	0.109	7,65 (4,02-12,98)	0.267
GF_15_CV (%)	5,98 (1,27-14,80)	6,84 (2,73-8,74)	0.350	5,44 (2,86-11,75)	0.760
GF_10_MEAN (N)	8,31 (4,16-18,50)	4,81 (3,98-12,20)	0.095	7,48 (3,92-12,68)	0.227
GF_10_CV (%)	5,98 (1,27-14,80)	6,84 (2,73-8,74)	0.350	5,44 (2,86-11,75)	0.760

Die Ergebnisse für die drei Zeitfenster zu je fünf Sekunden der linken Hand zeigten, dass in den ersten fünf Sekunden die Griffkraft zwischen den Kohorten keinen signifikanten Unterschied ergab ($p=0.241$). Auch im zweiten Zeitfenster konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p=0.245$). Das dritte Zeitfenster war ebenfalls ohne signifikanten Unterscheid ($p=0.340$). Im Mutationsvergleich zwischen IPS-Patienten und symptomatischen Mutationsträgern zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die einzelnen Zeitfenster ($p=0.095$, $p=0.095$, $p=0.082$). Die Variationskoeffizienten während der drei Zeitfenster zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 9: Übersicht über die Mittlere Griffkraft und des Variationskoeffizienten der linken Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. GF_51_MEAN= mittlere Griffkraft für das erste fünf sek Zeitfenster, GF_52_MEAN= mittlere Griffkraft für das zweite fünf sek Zeitfenster, GF_53_MEAN= mittlere Griffkraft für das dritte fünf sek Zeitfenster. Entsprechend Variationskoeffizient (CV). N= Newton

linke Hand	<i>LRRK2</i> - PD+	<i>LRRK2</i> +PD+	p-Wert	<i>LRRK2</i> -PD-	p-Wert
n	16	7		13	
GF_51_MEAN (N)	9,58 (4,46- 18,94)	5,54 (4,53- 12,24)	0.095	8,01 (4,21- 13,58)	0.241
GF_51_CV (%)	5,98 (1,27- 14,80)	6,84 (2,73- 8,74)	0.350	5,44 (2,86- 11,75)	0.760
GF_52_MEAN (N)	8,65 (4,28- 18,48)	4,92 (4,11- 12,08)	0.095	7,54 (3,88- 12,95)	0.245
GF_52_CV (%)	5,98 (1,27- 14,80)	6,84 (2,73- 8,74)	0.350	5,44 (2,86- 11,75)	0.760
GF_53_MEAN (N)	7,96 (4,03- 18,52)	4,71 (3,84- 12,33)	0.082	7,41 (3,96- 12,41)	0.340
GF_53_CV (%)	5,98 (1,27- 14,80)	6,84 (2,73- 8,74)	0.350	5,44 (2,86- 11,75)	0.760

Die Griffkraft-Messungen der rechten Hand über die Dauer von 15 Sekunden ergaben keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe (p=0.564). Gleiches gilt für die letzten zehn Sekunden (p=0.561). Kein signifikanter Unterschied wurde für den mutationsspezifischen Vergleich über 15 Sekunden festgestellt (p=0.497). Für die letzten 10 Sekunden gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (p=0.462). Für die Variationskoeffizienten ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Tabelle 10: Übersicht der mittleren Griffkraft und des Variationskoeffizienten angegeben der rechten Hand als Median und Range mit Minimum und Maximum. GF_15_MEAN= mittlere Griffkraft für 15 sek, GF_15_CV= Variationskoeffizient der Griffkraft für 15 sek, GF_10_MEAN= mittlere Griffkraft der letzten 10 sek, GF_10_CV= Variationskoeffizient der Griffkraft der letzten 10 sek, N=Newton

rechte Hand	<i>LRRK2-</i> PD+	<i>LRRK2+PD+</i>	p-Wert	<i>LRRK2-PD-</i>	p-Wert
n	16	9		13	
GF_15_MEAN (N)	7,60 (2,55- 21,77)	6,49 (3,81- 16,74)	0.497	6,86 (4,18- 19,57)	0.564
GF_15_CV (%)	4,72 (1,92- 14,48)	3,96 (4,44- 16,74)	0.157	5,03 (1,86- 13,33)	0.249
GF_10_MEAN (N)	7,49 (2,51- 22,30)	6,29 (3,53- 16,39)	0.462	6,89 (4,00- 19,75)	0.561
GF_10_CV (%)	4,06 (1,92- 14,48)	6,39 (4,44- 16,83)	0.157	5,03 (1,86- 13,33)	0.249

Bei den drei Zeitfenstern konnte für die rechte Hand in den ersten fünf Sekunden kein signifikanter Unterschied zur Kontrollkohorten gefunden werden ($p=0.686$). Das zweite ($p=0.463$) und dritte ($p=0.558$) Zeitfenster waren diesbezüglich ebenfalls unauffällig. Es zeigte sich, dass die IPS-Kohorte am stärksten den Sensor drückte. Für die Variationskoeffizienten konnten kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Im Vergleich der erkrankten Kohorten waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Tabelle 11: Übersicht über die mittlere Griffkraft und des Variationskoeffizienten der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. GF_51_MEAN= mittlere Griffkraft für das erste fünf sek Zeitfenster, GF_52_MEAN= mittlere Griffkraft das zweite fünf sek Zeitfenster, GF_53_MEAN= mittlere Griffkraft für das dritte fünf sek Zeitfenster. Entsprechend Variationskoeffizient (CV), N=Newton.

rechte Hand	LRRK2- PD+	LRRK2+PD+	p-Wert	LRRK2-PD-	p-Wert
n	16	9		13	
GF_51_MEAN (N)	8,13 (2,62- 20,71)	6,88 (4,10- 17,44)	0.734	6,94 (4,53- 19,19)	0.686
GF_51_CV (%)	4,72 (1,92- 14,48)	6,39 (4,44- 16,83)	0.157	5,03 (1,86- 13,33)	0.249
GF_52_MEAN (N)	7,66 (1,92- 14,48)	6,39 (3,71- 16,33)	0.497	6,95 (4,05- 19,83)	0.463
GF_52_CV (%)	4,72 (1,92- 14,48)	6,39 (4,44- 16,83)	0.157	5,03 (1,86- 13,33)	0.249
GF_53_MEAN (N)	7,32 (2,47- 22,92)	6,18 (3,28- 16,45)	0.462	6,77 (3,95- 19,68)	0.558
GF_53_CV (%)	4,72 (1,92- 14,48)	6,39 (4,44- 16,83)	0.157	5,03 (1,86- 13,33)	0.249

3.1.3 Speeded Tapping

Die Kontrollgruppe klopfte am schwächsten mit 1.07 N und unterschied sich somit signifikant von den beiden Parkinson-Gruppen ($p=0.005$). Die IPS-Patienten hatten den höchsten MTF_MEAN-Wert mit 2,73 N. Mit einem signifikanten Unterschied klopfte die symptomatische Mutationskohorte mit 1,35 N ($p=0.020$). Die kürzeste Tappingzeit TD_MEAN erzielte die Kontrollgruppe mit

0,076 sek und unterschied sich somit signifikant von den anderen beiden Kohorten mit $p \leq 0.001$. Für die restlichen Parameter wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Tabelle 12: Speeded Tapping der linken Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, MTF_CV= Variationskoeffizient der maximalen tap force, IPI_MEAN= mittleres inter peak interval, TD_MEAN= mittlere tap duration, ITI_MEAN= mittleres inter tap interval, N=Newton

linke Hand	<i>LRRK2</i> -PD+	<i>LRRK2</i> +PD+	p-Wert	<i>LRRK2</i> -PD-	p-Wert
n	18	8		12	
MTF_MEAN (N)	2,73 (0,70- 7,03)	1,35 (0,83- 3,40)	0.020	1,07 (0,35- 3,15)	0.005
MTF_CV (%)	25,63 (13,38- 53,83)	32,78 (14,70- 41,16)	0.739	25,21 (19,69- 71,56)	0.820
IPI_MEAN (sek)	0,027 (0,01- 1,04)	0,245 (0,19- 0,44)	0.345	0,217 (0,18- 0,28)	0.094
TD_MEAN (sek)	0,119 (0,07- 1,97)	0,102 (0,07- 0,18)	0.096	0,076 (0,05- 0,10)	≤ 0.001
ITI_MEAN (sek)	0,153 (0,08- 0,25)	0,145 (0,10- 0,25)	0.781	0,147 (0,12- 0,18)	0.870

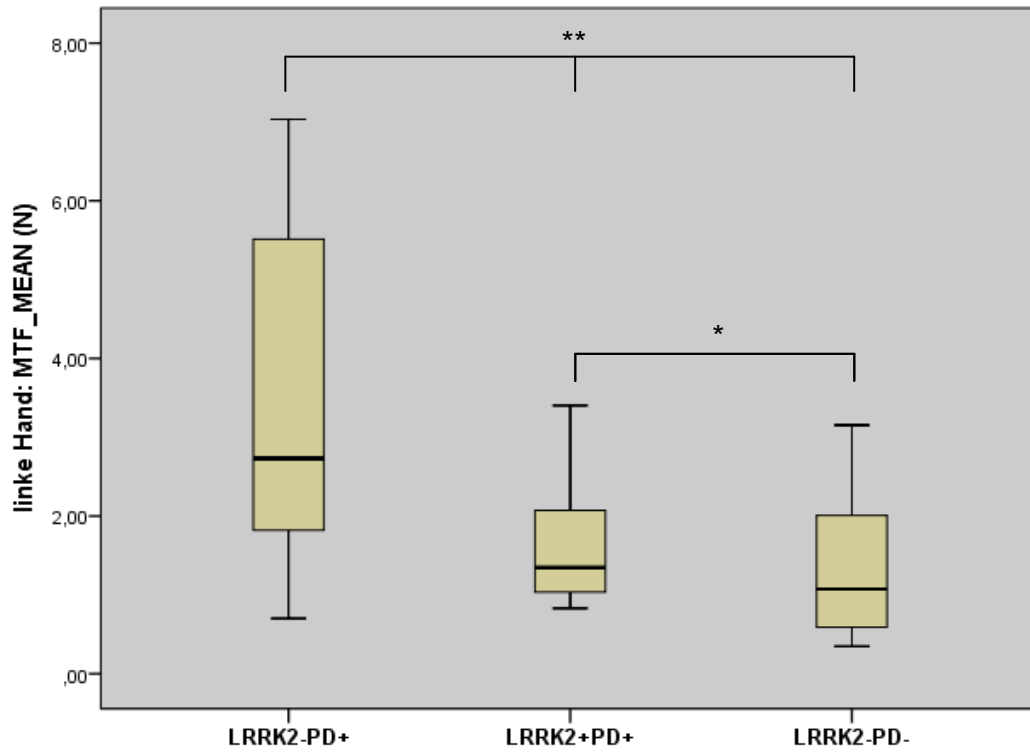


Abbildung 9: Übersicht über die mittlere maximale Tapforce der linken Hand. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, N=Newton, * ≤ 0.05 , ** ≤ 0.01 , *** ≤ 0.001

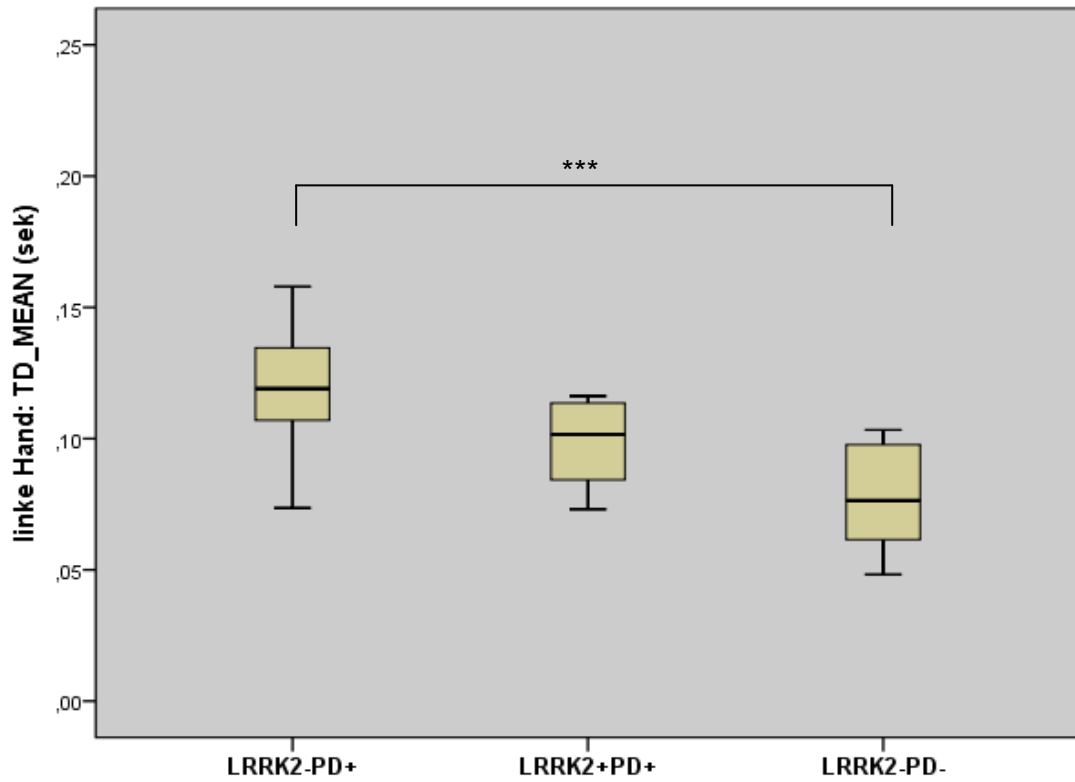


Abbildung 10: Übersicht über die mittlere Tapdauer der linken Hand. TD_MEAN= mittlere tap duration, * ≤ 0.05 , ** ≤ 0.01 , *** ≤ 0.001

Die *Speeded Tapping* Ergebnisse der rechten Hand zeigten für die Kontrollkohorte den schwächsten Tappingwert von 0,97 N und einen signifikanten Unterschied zu den symptomatischen Kohorten ($p=0.019$). Die symptomatischen Mutationsträger erreichten eine Kraft von 1,09 N und wiesen somit einen Trend auf ($p=0.075$). Es zeigten sich Trends im parkinsonspezifischen Vergleich für IPI_MEAN ($p=0.087$) und TD_MEAN ($p=0.089$). Die restlichen Parameter ergaben keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 13: Speeded Tapping der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, MTF_CV= Variationskoeffizient der maximalen tap force, IPI_MEAN= mittleres inter peak interval, TD_MEAN= mittlere tap duration, ITI_MEAN= mittleres inter tap interval, N=Newton

rechte Hand	<i>LRRK2</i> -PD+	<i>LRRK2</i> +PD+	p-Wert	<i>LRRK2</i> -PD-	p-Wert
n	18	8		12	
MTF_MEAN (N)	1,48 (0,70- 16,24)	1,09 (0,62- 1,65)	0.075	0,97 (0,35- 3,58)	0.019
MTF_CV (%)	22,42 (13,68- 46,90)	27,44 (14,67- 46,09)	0.579	24,45 (11,24- 44,67)	0.897
IPI_MEAN (sek)	0,208 (0,16- 0,29)	0,238 (0,18- 0,44)	0.374	0,196 (0,16- 0,24)	0.087
TD_MEAN (sek)	0,085 (0,01- 0,11)	0,090 (0,06- 0,19)	0.956	0,070 (0,05- 0,10)	0.089
ITI_MEAN (sek)	0,131 (0,08- 0,18)	0,144 (0,11- 0,25)	0.182	0,126 (0,11- 0,17)	0.290

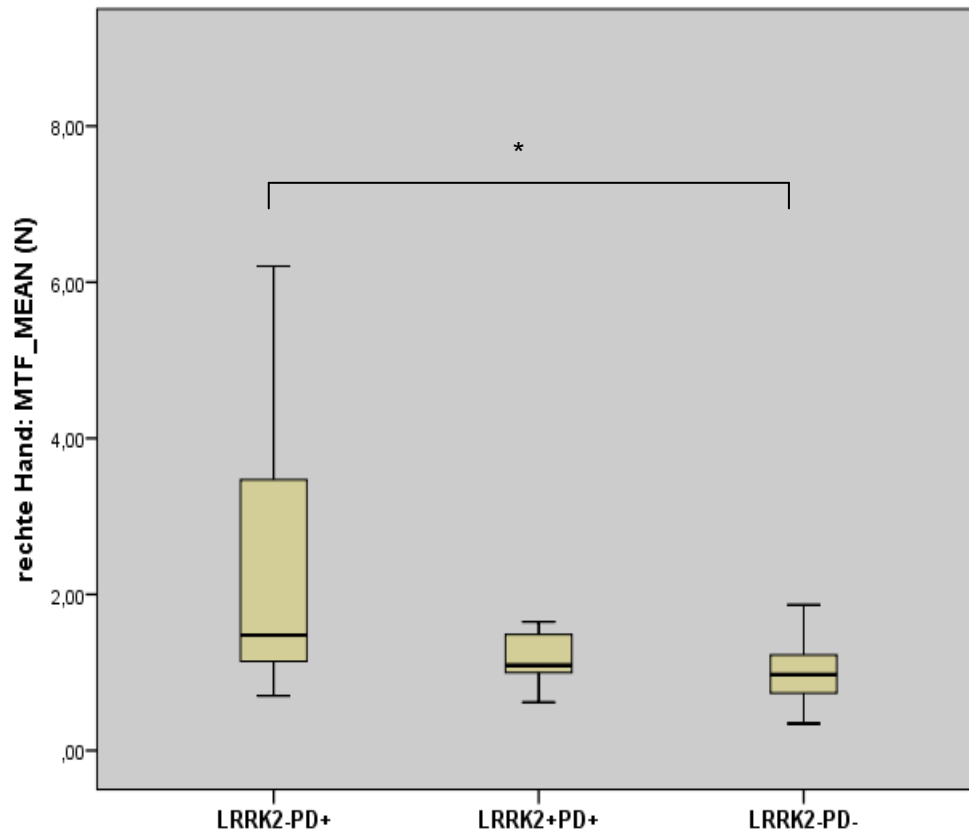


Abbildung 11: Übersicht über die mittlere maximale Tapforce der rechten Hand. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, N=Newton, * ≤ 0.05 , ** ≤ 0.01 , *** ≤ 0.001

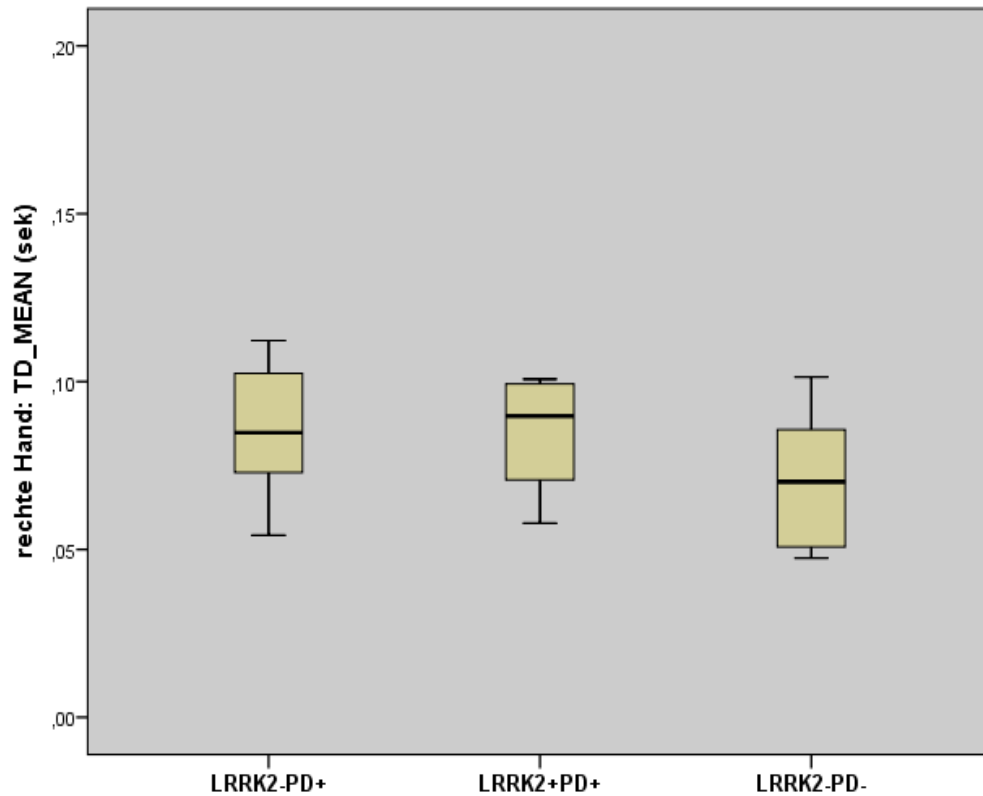


Abbildung 12: Übersicht über die mittlere Tapdauer der rechten Hand. TD_MEAN= mittlere tap duration

3.1.4 Metronomic Tapping

Für die maximale *tap force* der linken Hand erzielte die idiopathische Gruppe den höchsten Wert mit 3,47 N. Am zweit stärksten klopften die symptomatischen Mutationsträger mit 1,87 N. Der niedrigste Wert wurde von der Kontrollgruppe erreicht mit 1,69 N. Sie unterschieden sich damit signifikant von den anderen beiden Kohorten ($p=0.044$). Die symptomatischen Mutationsträger (*LRRK2+PD+*) zeigten einen Trend gegenüber der IPS-Kohorte ($p=0.063$). Die Kontrollgruppe benötigte für TD_MEAN 0,194 sek und unterschied sich signifikant von den anderen beiden ($p=0.030$). Die restlichen Parameter wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten auf.

Tabelle 14: Metronome tapping der linken Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. Es wurde der selbstständig geklopfte Rhythmus gemessen. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, MTF_CV= Variationskoeffizient der maximalen tap force, Δ IPi_MEAN= delta mittleres inter peak interval, TD_MEAN= mittlere tap duration, Δ ITi_MEAN= delta mittleres inter tap interval, N=Newton

linke Hand	<i>LRRK2</i> -PD+	<i>LRRK2</i> +PD+	p-Wert	<i>LRRK2</i> -PD-	p-Wert
n	19	8		12	
MTF_MEAN (N)	3,47 (1,04- 12,59)	1,87 (1,43- 7,04)	0.063	1,69 (0,42- 4,82)	0.044
MTF_CV (%)	18,06 (10,00- 48,17)	19,18 (10,35- 31,45)	0.915	18,93 (12,57- 26,63)	0.967
Δ IPi_MEAN (sek)	-0,024 (-0,07-0,01)	-0,018 (-0,14-0,01)	0.367	-0,014 (-0,08-0,01)	0.313
TD_MEAN (sek)	0,222 (0,14- 0,29)	0,185 (0,18- 0,29)	0.203	0,194 (0,08- 0,22)	0.030
Δ IOi_MEAN (sek)	-0,024 (-0,07-0,00)	-0,016 (-0,14-0,01)	0.243	-0,012 (-0,09-0,07)	0.214

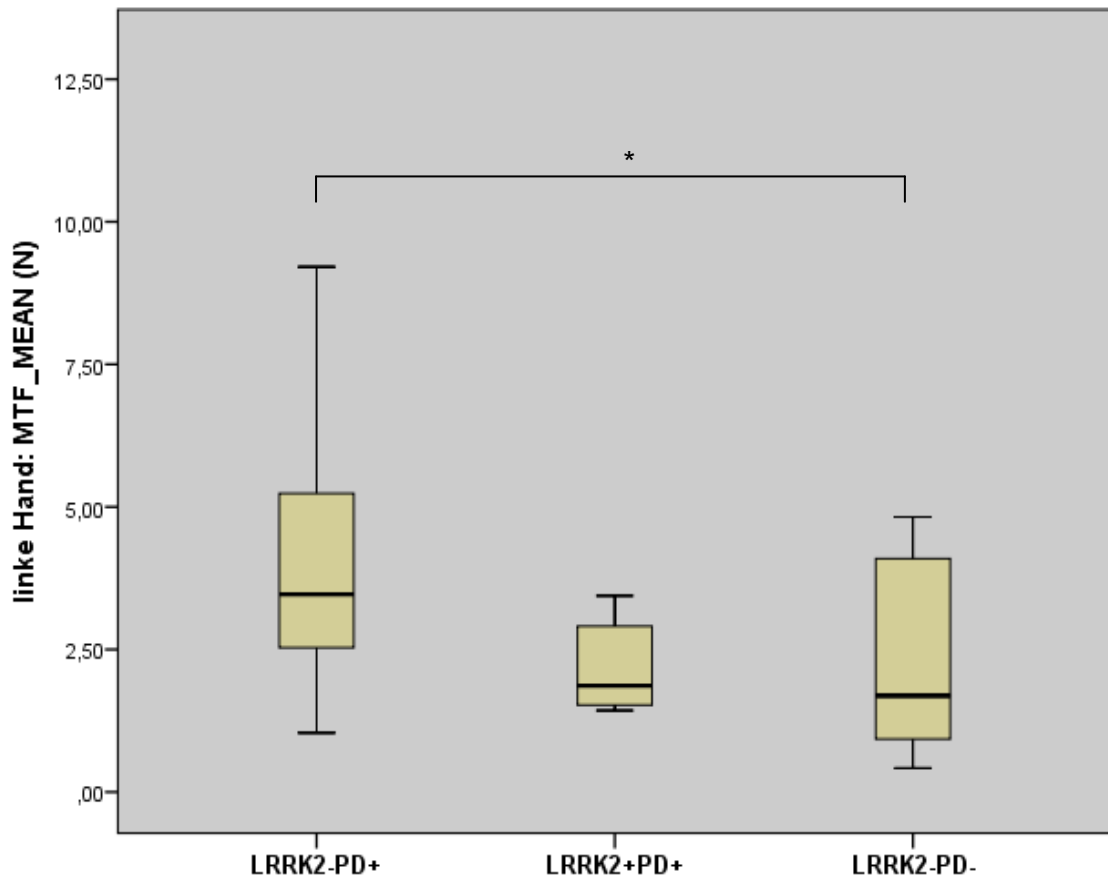


Abbildung 13: Übersicht über die mittlere maximale Tapforce der linken Hand. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, N=Newton, * ≤ 0.05 , ** ≤ 0.01 , *** ≤ 0.001

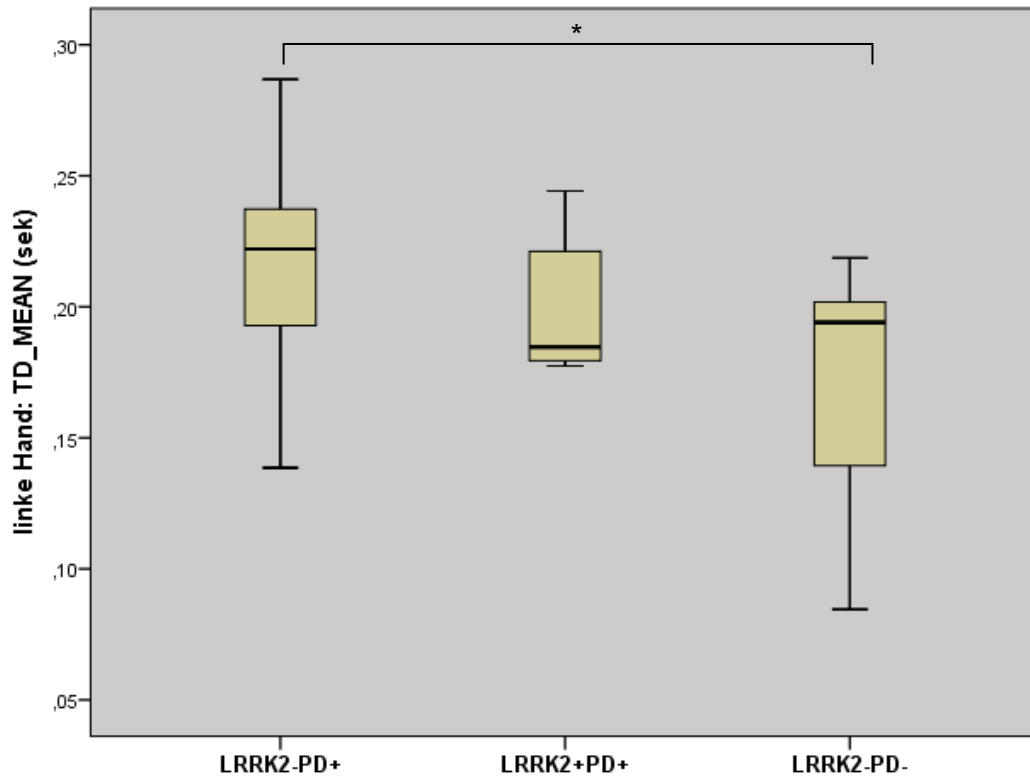


Abbildung 14: Übersicht über die mittlere Tapdauer der linken Hand. TD_MEAN= mittlere tap duration, * ≤ 0.05 , ** ≤ 0.01 , *** ≤ 0.001

Das Metronomic Tapping der rechten Hand zeigte in allen Parametern und zwischen allen Kohorten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 15: Metronome tapping der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. Es wurde der selbstständig geklopfte Rhythmus gemessen. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, MTF_CV= Variationskoeffizient der maximalen tap force, Δ PI_MEAN= delta mittleres inter peak interval, TD_MEAN= mittlere tap duration, Δ TI_MEAN= delta mittleres inter tap interval, N=Newton

rechte Hand	<i>LRRK2</i> -PD+	<i>LRRK2</i> +PD+	p-Wert	<i>LRRK2</i> -PD-	p-Wert
n	18	8		12	
MTF_MEAN (N)	3,04 (0,78- 2,12)	2,00 (1,01- 4,40)	0.165	1,56 (0,47- 5,07)	0.188
MTF_CV (%)	15,22 (9,31- 33,03)	16,49 (10,45- 29,16)	0.912	17,26 (8,64- 23,21)	0.895
Δ PI_MEAN (sek)	-0,026 (-0,05-0,01)	-0,031 (-0,20-0,00)	0.541	-0,025 (-0,08-0,00)	0.665
TD_MEAN (sek)	0,198 (0,02- 0,05)	0,179 (0,13- 0,29)	0.437	0,184 (0,08- 0,23)	0.163
Δ IOI_MEAN (sek)	-0,027 (-0,05- 0,00)	-0,032 (-0,02-0,00)	0.657	-0,021 (-0,08-0,01)	0.598

3.2 Asymptomatische Mutationsträger

Im Folgenden werden die asymptomatischen Mutationsträger (*LRRK2*+PD-) und die gesunden Probanden (*LRRK2*-PD-) verglichen.

3.2.1 Demographische und klinische Daten

Aufgrund fehlerhafter Messungen oder nicht auswertbarer Rohdatensätze unterschieden sich beide Kohorten in den einzelnen Q-Motor-Abschnitten bezüglich der Anzahl an Probanden. Deshalb wurden Demographie und klinische Ergebnisse, wie in der symptomatischen Gruppe, separat ausgewertet.

Im PGLT unterschieden sich die Kohorten im Alter nicht signifikant ($p=0.110$). Die kognitiven Fähigkeiten wurden mittels MoCa gemessen. Die asymptomatischen Mutationsträger erzielten im Median die maximale Punktzahl und lagen damit zwei Punkte über den gesunden Kontrollprobanden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0.025$). Die motorischen Dysfunktionen(UPDRS-III) ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0.454$).

Die Speeded Tapping Kohorte war im Vergleich zur Kontrollkohorte jünger und unterschied sich damit signifikant ($p=0.037$). Im MoCa erzielten die gesunden *LRRK2*-Träger die maximale Punktzahl, wohin gegen die Kontrollgruppe 28,5 Punkte erreichte ($p=0.227$). Der UPDRS III zeigte keine Signifikanz ($p=0.759$).

Beim Metronomic Tapping gab es hinsichtlich des jüngeren Alters der asymptomatischen *LRRK2*-Träger einen Trend ($p=0.069$). Im MoCa-Test erreichten die sie 30 Punkte und die Kontrollen 28,5 ($p=0.336$). Der UPDRS III zeigte für beide Gruppen jeweils null Punkte und keinen signifikanten Unterschied ($p=0.625$).

Tabelle 16: Demographische und klinische Daten der asymptomatischen Gruppe angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. MoCa=Montral Cognitive Assessment

	<i>LRRK2</i> +PD-	<i>LRRK2</i> -PD-	p-Wert
Precision Grip-and-Lift-Test			
n (männlicher Anteil)	8 (37,5 %)	13 (38,5 %)	0.966
Alter (Jahre)	50,5 (46-81)	57,0 (48-74)	0.110
MoCa	30 (27-30)	28 (26-30)	0.025
UPDRS III	0,5 (0-4)	0 (0-9)	0.454
Speeded Tapping			
n (männlicher Anteil)	10 (30,0 %)	12 (33,3 %)	0.870
Alter (Jahre)	49,0 (25-81)	60,5 (48-74)	0.037
MoCa	30,0 (26-30)	28,5 (26-30)	0.227
UPDRS III	0 (0-4)	0 (0-9)	0.759

Metronomic Tapping			
n (männlicher Anteil)	9 (33,3 %)	12 (33,3 %)	0.852
Alter (Jahre)	49,0 (25-81)	60,5 (48-74)	0.069
MoCa	30,0 (26-30)	28,5 (26-30)	0.336
UPDRS III	0 (0-4)	0 (0-9)	0.625

3.2.2 Precision Grip-and-Lift-Test

3.2.2.1 Preload-, Load- und Transportphase

Die Messung der Preloadphase für die linke Hand zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0.664$). Ebenso war die Loadphase mit einem p -Wert von 0.942 unauffällig. Gleiches gilt für die Transportphase ($p=0.385$).

Tabelle 17: Zeitdauer der einzelnen Phasen der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum.

linke Hand	LRKK2+PD-	LRRK2-PD-	p-Wert
n	8	13	
Preloadphase (sek)	0,180 (0,06-0,30)	0,120 (0,02-0,47)	0.664
Loadphase (sek)	-0,039 (-0,18-0,12)	-0,038 (-0,14-0,19)	0.942
Transportphase (sek)	0,806 (0,67-0,94)	0,674 (0,42-1,40)	0.385

Die rechtsseitige Preloadphase unterschied sich nicht signifikant ($p=0.717$). Ebenso wie die Loadphase mit einem p -Wert von 0.942 und die Transportphase ($p=0.664$).

Tabelle 18: Zeitdauer der einzelnen Phasen der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum.

rechte Hand	<i>LRRK2+PD-</i>	<i>LRRK2-PD-</i>	p -Wert
n	8	13	
Preloadphase (sek)	0,086 (0,02-0,23)	0,080 (0,04-0,35)	0.717
Loadphase (sek)	0,164 (0,02-0,45)	0,179 (-0,04-0,33)	0.942
Transportphase (sek)	0,913 (0,53-1,53)	0,848 (0,37-1,68)	0.664

3.2.2.2 Griffkraft im Halteversuch

Der 15 sekundige Halteversuch GF_15_MEAN links war nicht signifikant unterschiedlich ($p=0.096$). Ebenso der Variationskoeffizient ($p=0.128$). Die mittlere Griffkraft für die letzten zehn Sekunden zeigte keinen höheren signifikanten Kraftwert ($p=0.082$). Für den Variationskoeffizienten GF_10_CV ergab sich ein p -Wert von 0.128.

Tabelle 19: Übersicht der mittleren Griffkraft und des Variationskoeffizienten der linken Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. GF_15_MEAN= mittlere Griffkraft für 15 sek, GF_15_CV= Variationskoeffizient der Griffkraft für 15 sek, GF_10_MEAN= mittlere Griffkraft der letzten 10 sek, GF_10_CV= Variationskoeffizient der Griffkraft der letzten 10 sek, N=Newton

linke Hand	<i>LRRK2+PD-</i>	<i>LRRK2-PD-</i>	p -Wert
n	8	13	
GF_15_MEAN (N)	5,17 (2,12-9,58)	7,65 (4,02-12,98)	0.096
GF_15_CV (%)	9,21 (4,36-13,60)	5,44 (2,86-11,75)	0.128
GF_10_MEAN (N)	5,21 (2,00-9,46)	7,48 (3,92-12,68)	0.082
GF_10_CV (%)	9,21 (4,36-13,60)	5,44 (2,86-11,75)	0.128

Die Messung des ersten Zeitfensters zeigte, dass die Kontrollgruppe 8,01 N aufbrachte und somit einen höheren Wert erzielte als die asymptotischen Patienten mit 5,18 N. Hier ließ sich ein Trend erkennen mit $p=0.070$. Auch beim zweiten Zeitfenster griff die Kontrollkohorte im Median fester zu und erzielte einen Wert von 7,54 N, hingegen griff die Mutationsgruppe mit 4,99 N ($p=0.096$). Das dritte Zeitfenster zeigte, dass auch hier die Kontrollpersonen im Median fester zugriffen (7,41 N), als die asymptotische Gruppe mit 5,43 N. Es konnte ein Trend festgestellt werden ($p=0.070$).

Tabelle 20: Übersicht über die mittlere Griffkraft und Variationskoeffizienten der linken Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. GF_51_MEAN= mittlere Griffkraft für das erste fünf sek Zeitfenster, GF_52_MEAN= mittlere Griffkraft für das zweite fünf sek Zeitfenster, GF_53_MEAN= mittlere Griffkraft für das dritte fünf sek Zeitfenster. Entsprechend Variationskoeffizient (CV). N=Newton

linke Hand	<i>LRRK2</i> +PD-	<i>LRRK2</i> -PD-	p-Wert
n	8	13	
GF_51_MEAN (N)	5,18 (2,35-9,81)	8,01 (4,21-13,58)	0.070
GF_51_CV (%)	9,21 (4,36-13,60)	5,44 (2,86-11,75)	0.128
GF_52_MEAN (N)	4,99 (2,09-9,34)	7,54 (3,88-12,95)	0.096
GF_52_CV (%)	9,21 (4,36-13,60)	5,44 (2,86-11,75)	0.128
GF_53_MEAN (N)	5,43 (1,91-9,59)	7,41 (3,96-12,41)	0.070
GF_53_CV (%)	9,21 (4,36-13,60)	5,44 (2,86-11,75)	0.128

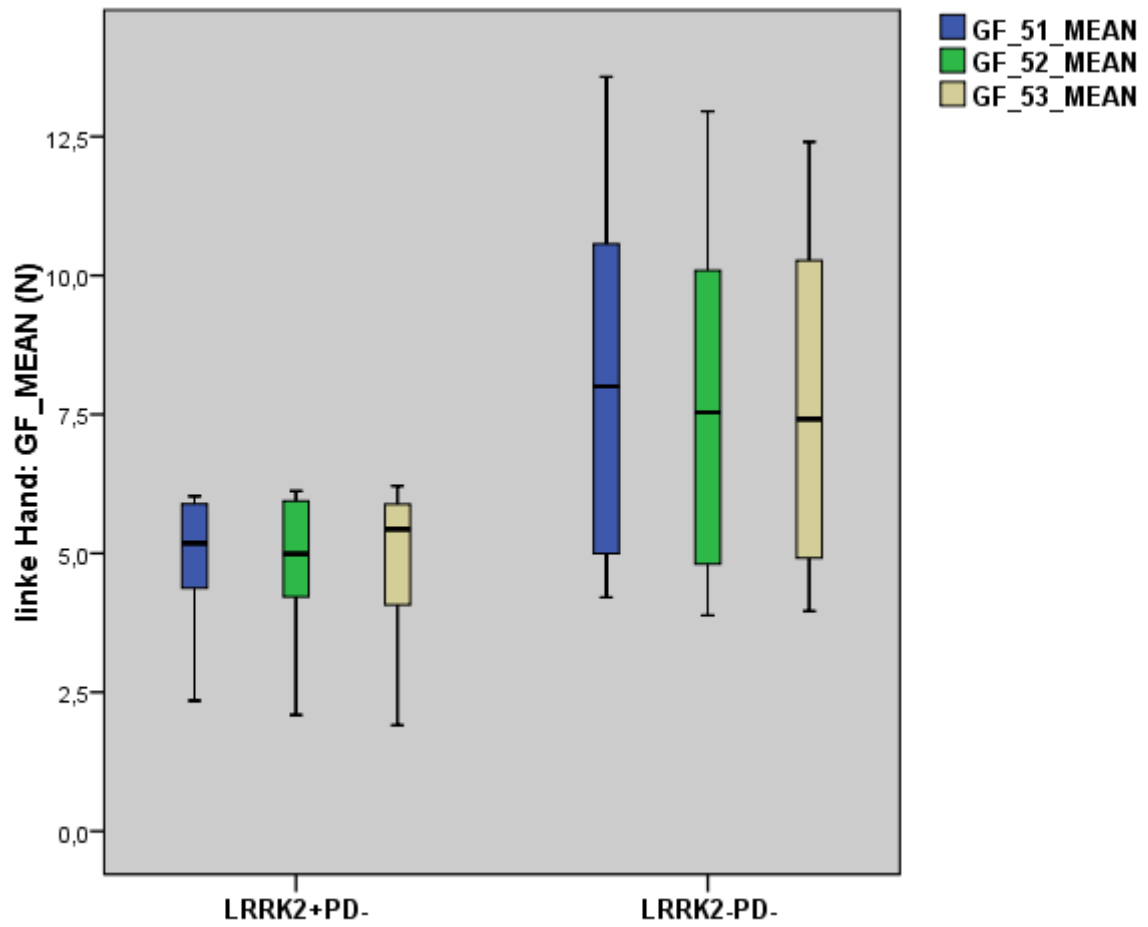


Abbildung 15: Übersicht über die maximale Griffkraft der linken Hand der drei Zeitfenster zu je fünf sek. GF_51_MEAN= mittlere Griffkraft für das erste fünf sek Zeitfenster, GF_52_MEAN= mittlere Griffkraft für das zweite fünf sek Zeitfenster, GF_53_MEAN= mittlere Griffkraft für das dritte fünf sek Zeitfenster. N=Newton

Die Messungen der rechten Hand ergaben, dass die Kontrollgruppe während der gesamten Dauer stärker den Sensor berührte als die asymptotischen *LRRK2*-Träger. 6,86 N gegenüber 4,32 N mit einem Trend von $p=0.070$. Der Variationskoeffizient zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0.469$). Im Zeitraum der letzten zehn Sekunden unterschieden sich die Kohorten nicht signifikant voneinander ($p=0.082$). Gleiches gilt für den Variationskoeffizient der letzten zehn Sekunden ($p=0.469$).

Tabelle 21: Übersicht der mittleren Griffkraft und des Variationskoeffizienten der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. GF_15_MEAN= mittlere Griffkraft für 15 sek, GF_15_CV= Variationskoeffizient der Griffkraft für 15 sek, GF_10_MEAN= mittlere Griffkraft der letzten 10 sek, GF_10_CV= Variationskoeffizient der Griffkraft der letzten 10 sek, N=Newton

rechte Hand	<i>LRRK2</i> +PD-	<i>LRRK2</i> -PD-	p-Wert
n	8	13	
GF_15_MEAN (N)	4,32 (2,03-9,78)	6,86 (4,18-19,57)	0.070
GF_15_CV (%)	3,71 (1,11-12,24)	5,03 (1,86-13,33)	0.469
GF_10_MEAN (N)	4,24 (1,91-9,52)	6,86 (4,00-19,75)	0.082
GF_10_CV (%)	3,71 (1,11-12,24)	5,03 (1,86-13,33)	0.469

Die mittlere Griffkraft der rechten Hand für das erste Zeitfenster zeigte, dass die Kontrollgruppe 6,94 N aufbrachte und die *LRRK2*-Kohorte 4,47 N. Der p-Wert lag bei 0.060 und deutete damit auf einen Trend. Im zweiten Zeitfenster lag der Wert der Kontrollprobanden bei 6,95 N gegenüber 4,29 N der asymptotischen Mutationskohorte (p=0.082). Das dritte Zeitfenster zeigte keine signifikanten Unterschiede(p=0.096). Gleiches gilt für den Variationskoeffizienten (p=0.469).

Tabelle 22: Übersicht über die mittlere Griffkraft und Variationskoeffizienten der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. GF_51_MEAN= mittlere Griffkraft für das erste fünf sek Zeitfenster, GF_52_MEAN= mittlere Griffkraft für das zweite fünf sek Zeitfenster, GF_53_MEAN= mittlere Griffkraft für das dritte fünf sek Zeitfenster. Entsprechend Variationskoeffizient (CV). N=Newton

rechte Hand	<i>LRRK2</i> +PD-	<i>LRRK2</i> -PD-	p-Wert
n	8	13	
GF_51_MEAN (N)	4,47 (2,27-10,29)	6,94 (4,53-19,19)	0.060
GF_51_CV (%)	3,71 (1,11-12,24)	5,03 (1,86-13,33)	0.469
GF_52_MEAN (N)	4,29 (1,97-9,50)	6,95 (4,05-19,83)	0.082
GF_52_CV (%)	3,71 (1,11-12,24)	5,03 (1,86-13,33)	0.469
GF_53_MEAN (N)	4,19 (1,84-9,54)	6,77 (3,95-19,68)	0.096
GF_53_CV (%)	3,71 (1,11-12,24)	5,03 (1,86-13,33)	0.469

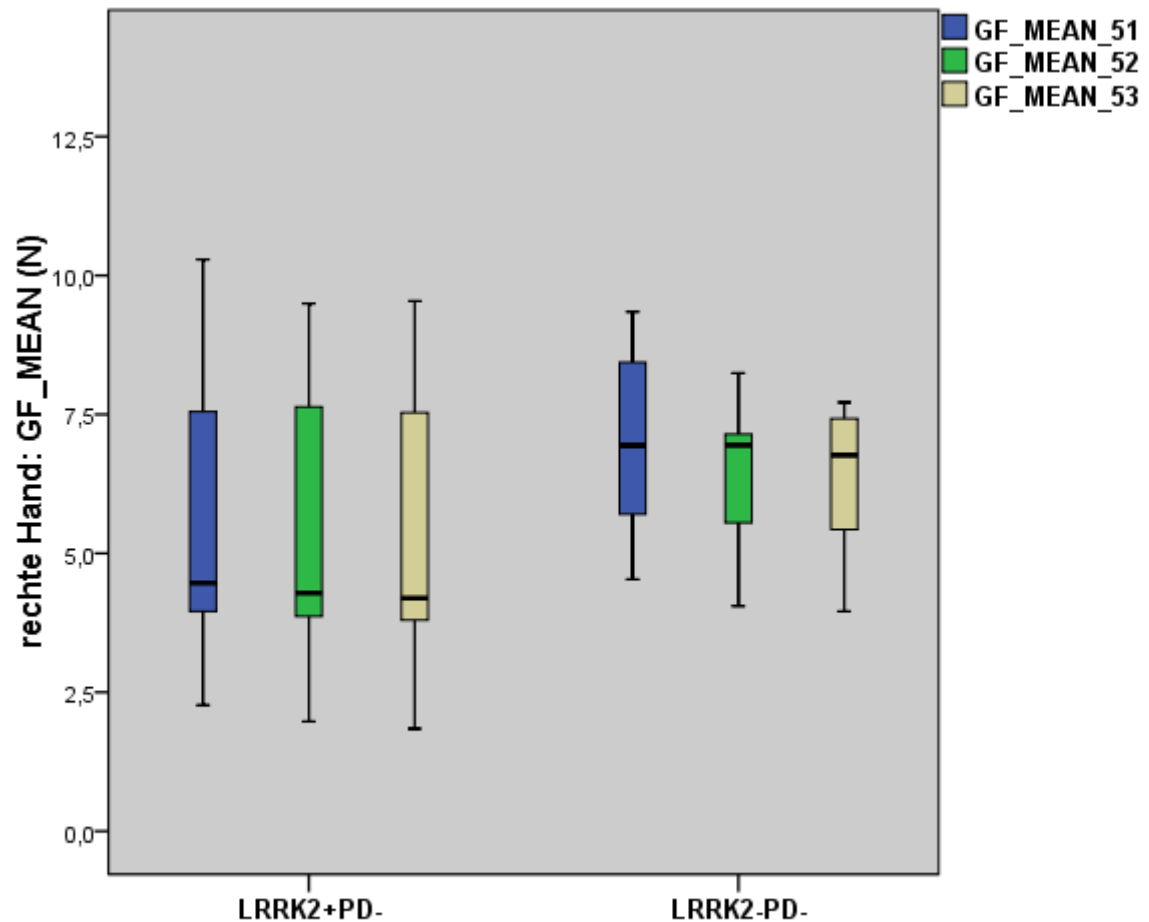


Abbildung 16: Übersicht über die maximale Griffkraft der rechten Hand der drei Zeitfenster zu je fünf sek. GF_51_MEAN= mittlere Griffkraft für das erste fünf sek Zeitfenster, GF_52_MEAN= mittlere Griffkraft für das zweite fünf sek Zeitfenster, GF_53_MEAN= mittlere Griffkraft für das dritte fünf sek Zeitfenster. N=Newton

3.2.3 Speeded Tapping

Die Variable MTF_MEAN für die linke Hand ergab einen p-Wert von 0.468. Der Variationskoeffizient war nicht signifikant unterschiedlich ($p=0.644$). Der Frequenzparameter IPI_MEAN zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten ($p=0.429$). Für die mittlere Tapdauer TD_MEAN konnte ähnliches festgestellt werden ($p=0.356$). Das mittlere *inter tap interval* wies keinen signifikanten Unterschied auf ($p=0.644$).

Tabelle 23: Speeded Tapping der linken Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, MTF_CV= Variationskoeffizient der maximalen tap force, IPI_MEAN= mittleres inter peak interval, TD_MEAN= mittlere tap duration, ITI_MEAN= mittleres inter tap interval, N=Newton

linke Hand	<i>LRRK2</i> +PD-	<i>LRRK2</i> -PD-	p-Wert
n	10	12	
MTF_MEAN (N)	1,71 (0,48-3,06)	1,07 (0,35-3,15)	0.468
MTF_CV (%)	26,70 (20,52-36,17)	25,21 (19,69-71,56)	0.644
IPI_MEAN (sek)	0,242 (0,01-0,05)	0,217 (0,18-0,28)	0.429
TD_MEAN (sek)	0,081 (0,07-0,15)	0,076 (0,05-0,10)	0.356
ITI_MEAN (sek)	0,167 (0,12-0,36)	0,147 (0,12-0,18)	0.644

Für die Messungen der rechten Hand ergab sich für alle Parameter kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 24: Speeded Tapping der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum- MTF_MEAN= mittlere tap force, MTF_CV= Variationskoeffizient der maximalen tap force, IPI_MEAN= mittleres inter peak interval, TD_MEAN= mittlere tap duration, ITI_MEAN= mittleres inter tap interval, N=Newton.

rechte Hand	<i>LRRK2+PD-</i>	<i>LRRK2-PD-</i>	p-Wert
n	10	12	
MTF_MEAN (N)	1,16 (0,55-2,44)	0,97 (0,35-3,58)	0.429
MTF_CV (%)	23,87 (14,01-30,32)	24,45 (11,24-44,67)	0.692
IPI_MEAN (sek)	0,194 (0,17-0,55)	0,196 (0,16-0,24)	0.644
TD_MEAN (sek)	0,064 (0,05-0,22)	0,070 (0,05-0,10)	0.742
ITI_MEAN (sek)	0,125 (0,11-0,38)	0,126 (0,11-0,17)	0.391

3.2.4 Metronomic Tapping

Beim metronomischen Tapping der linken Hand wurden keine signifikanten Unterschiede gemessen.

Tabelle 25: Metronomic tapping der linken Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. Es wurde der selbstständig geklopfte Rhythmus gemessen. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, MTF_CV= Variationskoeffizient der maximalen tap force, Δ PI_MEAN= delta mittleres inter peak interval, TD_MEAN= mittlere tap duration, Δ TI_MEAN= delta mittleres inter tap interval, N=Newton

linke Hand	<i>LRRK2</i> +PD-	<i>LRRK2</i> -PD-	p-Wert
n	9	12	
MTF_MEAN (N)	1,90 (0,76-3,77)	1,69 (0,42-4,82)	1.000
MTF_CV (%)	20,31 (8,57-34,82)	18,93 (12,57-26,63)	0.619
Δ PI_MEAN (sek)	-0,016 (-0,08-0,00)	-0,014 (-0,08-0,01)	0.670
TD_MEAN (sek)	0,178 (0,12-0,23)	0,194 (0,08-0,22)	0.887
Δ IOI_MEAN	-0,015 (-0,08-0,00)	-0,012 (-0,09-0,01)	0.776

Die Messungen der rechten Hand ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten.

Tabelle 26: Metronome tapping der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. Es wurde der selbstständig geklopfte Rhythmus gemessen. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, MTF_CV= Variationskoeffizient der maximalen tap force, Δ IPi_MEAN= delta mittleres inter peak interval, TD_MEAN= mittlere tap duration, Δ ITi_MEAN= delta mittleres inter tap interval, N=Newton

rechte Hand	<i>LRRK2</i> +PD-	<i>LRRK2</i> -PD-	p-Wert
n	9	12	
MTF_MEAN (N)	1,89 (0,65-2,50)	1,56 (0,47-5,07)	0.776
MTF_CV (%)	15,01 (9,01-31,99)	17,26 (8,64-23,21)	0.722
Δ IPi_MEAN (sek)	-0,016 (-0,13-0,00)	-0,025 (-0,08-0,00)	0.256
TD_MEAN (sek)	0,150 (0,12-0,21)	0,184 (0,08-0,23)	0.887
Δ IOi_MEAN	-0,014 (-0,13-0,00)	-0,021 (-0,08-0,01)	0.320

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es parkinsonspezifische Merkmale der quantitativen distalen Motorik bei Parkinson-Patienten mit und ohne *LRRK2*-Mutation im Vergleich zu gesunden Probanden zu finden. Ebenso wurde nach Unterschieden gesucht zwischen IPS-Patienten und erkrankten Mutationsträgern. Als letztes stellte sich die Frage, ob es für asymptotische *LRRK2*-Mutationsträger Muster in der distalen Bewegungsanalyse gibt, die auf eine beginnende Parkinsonerkrankung hindeuten.

4.1 Symptomatische Kohorten

4.1.1 Demographische und klinische Daten

Die erkrankten *LRRK2*-Träger zeigten in allen drei Gruppen (Precision Grip-and-Lift-Test, Speeded Tapping, Metronomic Tapping) das niedrigste Erkrankungsalter bei längster Krankheitsdauer. Es ist interessant, dass die Kohorten *LRRK2*+PD+ niedrigere Punkte im UPDRS-III erreichten als die *LRRK2*-PD+ Gruppen. Die geringere motorische Einschränkung deutet auf einen langsameren Verlauf der motorischen Symptome hin. Brockmann et al. zeigten ein ähnliches Ergebnis[80]. Das könnte entweder an einer guten Kompensation von motorischen Dysfunktionen aufgrund des jungen Erkrankungsalter liegen oder an einer langsameren Progression der motorischen Symptome. Es bestätigt den benigneren Krankheitsverlauf der motorischen Symptome[72,78,80].

Der für die kognitive Leistungsfähigkeit verwendete MoCa wurde von der *LRRK2*+PD+ Kohorte im Median geringfügig schlechter absolviert im Vergleich zur IPS- und Kontrollgruppe. Auch hier sollte die längere Krankheitsdauer berücksichtigt werden, die die geringere Punktzahl erklären könnte. Srivatsal et al. wiesen in ihrer Studie eine geringere kognitive Beeinträchtigung für erkrankte *LRRK2*-Mutationsträger nach[82]. Die Krankheitsdauer betrug in dieser Studie im Mittel 8,9 Jahre und war damit kürzer. Somme et al. wiesen ebenfalls eine leichtere Beeinträchtigung der Kognition für *LRRK2*-Patienten nach im Vergleich zu idiopathisch Erkrankten[122]. Die Studien lassen darauf

schließen, dass die Beeinträchtigung der Kognition langsamer als beim IPS verläuft.

4.1.2 *Precision Grip-and-Lift-Test*

4.1.2.1 *Preload-, Load- und Transportphase*

Ingvarsson et al. beschrieben, dass IPS-Patienten eine verlängerte Preload-Phase haben, was für die Messung der linken Hand für die IPS-Gruppe auch zu traf. Er postulierte, dass diese Patienten Schwierigkeiten haben Bewegungen zu initiieren und auszuführen[90]. In unseren Messungen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten *LRRK2*-PD+ und *LRRK2*-PD- bezüglich der Preload-Phase gefunden werden.

Die Load-Phase ist beim PS ebenso verlängert[91]. Hinsichtlich der Load-Phase konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Kohorten festgestellt werden.

Hejduková et al. wiesen eine längere Transportphase für Parkinson-Patienten im Vergleich zu Kontrollen nach[91]. Für die Transportphase fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Unter Berücksichtigung aller Messungen zeigen sich divergente Ergebnisse zu den oben genannten Studien. Eine mögliche Erklärung wäre, dass von Hejduková et al. ein anderes Gerät zur Messung der Transportzeiten verwendet wurde als in dieser Arbeit. Dies macht einen direkten Vergleich schwierig.

4.1.2.2 *Griffkraft im Halteversuch*

Fellows et al. fanden heraus, dass kürzlich an Parkinson erkrankte Patienten im Halteversuch eine deutlich höhere Griffkraft entwickelten als gesunde Probanden[123]. Die Messung der linken und rechten Hand zeigte ebenfalls für die *LRRK2*-PD+ Kohorte den größten Kraftwert. Interessanterweise war die Griffkraft der erkrankten Mutationsträger niedriger (links mehr als rechts) als die der IPS- und Kontrollgruppe. Es scheint, dass die *LRRK2*+PD+ Kohorte eine bessere motorische Kontrolle aufwies und so den Sensor leichter drücken konnte. Dies würde die Hypothese stützen, dass die motorischen Symptome

benigneren Verlauf als bei IPS-Patienten[78,80]. Jedoch sollte erwähnt werden, dass es in der IPS-Kohorte mehr Männer gab. Dies könnte somit auch auf geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Kraftausübung im Vergleich zu den *LRRK2*+PD+ und gesunden Probanden mit jeweils einem höheren Anteil an Frauen hindeuten. Benice et al. zeigten eine überschießende Kraft bei IPS-Patienten während der ON-Phase, wenngleich die Patienten jedoch während der OFF-Phase keine größere Kraft entwickelten[89]. Es wäre möglich, dass die unterschiedlichen Ergebnisse von der Krankheitsdauer und -dauer der Patienten abhängen. Ebenfalls könnte die Verwendung eines anderen Messgerätes, welches sich in Größe und Gewicht unterscheidet, andere Ergebnisse liefern, als das in dieser Arbeit verwendete Q-Motor-Testsystem.

Die einzelnen Zeitfenster zu je fünf Sekunden wurden bisher in keiner Studie mit Parkinson-Patienten untersucht. Die *LRRK2*+PD+Kohorte wies die niedrigste Griffkraft für beide Hände auf, welche über die Messung im Median stetig nachließ. Dieses Nachlassen konnte auch bei den anderen beiden Gruppen beobachtet werden. Trotz keiner signifikanten Unterschiede in den Variationskoeffizienten zeigten die symptomatischen Mutationsträger die größten Schwankungen. Es ist wahrscheinlich, dass vor allem die längere Krankheitsdauer interindividuell eine unterschiedliche motorische Beeinträchtigung hervorruft, welche sich in den höheren Variationskoeffizienten widerspiegelt. Hier sind größere Kohorten nötig, um ein genaueres Ergebnis messen zu können. Es sollte die niedrige Griffkraft vor dem Hintergrund des hohen Anteils an Frauen in dieser Kohorte berücksichtigt werden.

Trotz allem zeigten vor allem die erkrankten *LRRK2*-Mutationsträger bessere Werte bei längerer Krankheitsdauer als die IPS-Patienten. Dies korreliert ebenfalls mit den Werten des UPDRS-III. Der Verlauf der motorischen Symptome scheint für die hereditäre Form prognostisch günstiger als für die idiopathische Form, was in der Literatur ebenso berichtet wurde.

4.1.3 Speeded Tapping

Die Bedingung für das Speeded Tapping war so schnell wie möglich über einen definierten Zeitraum zu klopfen. Die Amplitude eines Tapps wurde mit der mittleren Tapping-Kraft MTF_MEAN bestimmt. Zwei Studien[124,125] fanden eine niedrigere Amplitude bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu Kontrollen, was mit der Schwere der Bradykinese zusammenhängen könnte. Auch Espay et al. und Maetzler et al. maßen eine niedrigere Amplitude[98,126]. Espay stellte fest, dass die Amplitude stärker betroffen war als die Geschwindigkeit[126]. Die Ergebnisse konnten in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Die IPS-Kohorte zeigte die höchsten MTF_MEAN Werte. Die erkrankten Mutationsträger lagen deutlich unterhalb und wiesen leicht höhere Werte als die Kontrollgruppe auf (s. Abb. 8,10). Für den Variationskoeffizienten zeigte sich die größte Streuung bei den erkrankten *LRRK2*-Mutationsträgern. Wie oben bereits genannt, stellt sich die Fragen, ob dies auf die längere Krankheitsdauer zurückzuführen ist und somit auf eine individuell unterschiedliche motorische Beeinträchtigung. In der IPS-Kohorte waren mehr Männer vertreten als in den anderen Kohorten. Sie klopften stärker als die restlichen Kohorten und könnten somit den höheren medianen Kraftwert erklären.

Die Variable IPI_MEAN war ein Marker für die Frequenz des Tappings. Maetzler et al. und Costa et al. stellten dies bezüglich keine niedrigeren Frequenzen für IPS-Patienten fest[98,124]. Diese Arbeit fand ebenfalls keine. Konträr dazu sind jedoch die Daten von Yahalom et al. Sie maßen signifikant niedrigere Frequenzen bei Parkinson-Patienten als bei Kontrollen[127]. Die *LRRK2*+PD+ Kohorte wies zwar die längsten IPI_MEAN Werte auf, aber ohne signifikante Unterschiede. Es ist bisher noch nicht klar, wie dies einzuordnen ist. Maetzler et al. sprachen sich dafür aus, dass die Frequenz kein versprechender Marker zur Differenzierung zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollen ist[98]. Es ist zu prüfen, ob dies für erkrankte *LRRK2*-Mutationsträger ebenfalls zutrifft.

TD_MEAN ist die Zeitdauer eines Tapps. Die gesunden Probanden wiesen die kürzeste Tapdauer auf (s. Abb. 10,12). Die beiden erkrankten Kohorten brauchten länger. Es deutet daraufhin, dass vor allem die Bradykinese ursächlich ist, da sie in beiden Kohorten *LRRK2*-PD+ und *LRRK2*+PD+ vorhanden war und eine schnelle kurz tippende Bewegung nicht ermöglichte. Da es jedoch zwischen den IPS-Patienten und der *LRRK2*+PD+ Kohorte keinen signifikanten Unterschied gab, lassen sich noch keine Aussagen über den Wert dieses Parameters bezüglich zur Unterscheidung *LRRK2*-spezifischer Merkmale machen.

Die Variable ITI_MEAN bezeichnet den Zeitraum zwischen zwei Taps. Der Parameter wurde bisher noch nicht bei Parkinson-Patienten untersucht, sondern lediglich bei Patienten mit Chorea Huntington[121]. Die Messungen in dieser Arbeit wiesen sehr kleine zeitliche Abstände und keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten nach. Selbst die *LRRK2*-PD- Kohorte erzielte Zeiten, welche es erschweren diese Ergebnisse zu interpretieren. Daher braucht es weitere Messungen, um den Stellenwert des Parameters ITI zu beurteilen.

4.1.4 *Metronomic Tapping*

Maetzler et al. beschrieben, dass Parkinson-Patienten für zwei Parameter, welche Regularität und Tappingvariabilität nach einem Metronom vorgegebenen Rhythmus messen, höhere Werte zeigten als Kontrollprobanden. Der Rhythmusverlust und eine gesteigerte Variabilität während repetitiven Bewegungen ist ein bekanntes Charakteristikum bei PS[98,128]. Die Kontrollgruppe unterschied sich signifikant für die linke mittlere Tapkraft MTF_MEAN. Sie klopften am schwächsten. Die IPS-Kohorte lag deutlich über den beiden anderen Gruppen (s. Abb. 13). Es ist anzunehmen, dass vor allem IPS-Patienten Schwierigkeiten haben ihre Kraft kontrolliert einzusetzen, wenn sie sich zusätzlich an einen vorgegebenen Rhythmus halten sollen. Zur Erinnerung sollte nochmals gesagt werden, dass alle Probanden nur während des selbst geklopften Zeitraums gemessen wurden. Die Konzentration auf den gehörten Rhythmus und sich daran zu halten, zeigte sich jedoch nicht für die

Ergebnisse der Variationskoeffizienten, wie es vielleicht zu erwarten gewesen wäre. Die Betrachtung der erkrankten Mutationsträger erbrachte ähnliche Kraftwerte wie die der gesunden Probanden.

Ein weiterer Hinweis für den Rhythmusverlust lieferte der Frequenz-Parameter $\Delta\text{IPI_MEAN}$. Bechtel et al. zeigten, dass dieser Parameter geeignet ist frühzeitige Defizite in prämanifesten und früh symptomatischen Huntington-Patienten detektieren zu können[121]. Die IPS-Patienten wiesen links die früheste Abweichung vom Rhythmus auf. Die *LRRK2*+PD+ Kohorte klopfte ähnlich früh wie die Kontrollprobanden. Rechts wichen sie jedoch am frühesten ab, während IPS- und Kontrollkohorte fast identisch klopfen. Da es keine signifikanten Unterschiede gab, lassen sich diese Ergebnisse schwer einordnen. Es wäre möglich, dass der Parameter $\Delta\text{IPI_MEAN}$ zwischen Parkinson-Patienten mit und ohne Mutation und Kontrollprobanden unterscheiden kann, jedoch nicht *LRRK2*-spezifisch. Hierfür müssten wieder größere Kohorten über einen längeren Zeitraum gemessen werden.

Bechtel et al. fanden für den Parameter TD_MEAN in ihren Messungen signifikante Unterschiede beim Metronomic Tapping mit Huntington-Patienten[121]. Für die Messung der linksseitigen mittleren Tapdauer unterschied sich die *LRRK2*-PD- Gruppe signifikant (s. Abb. 14). Rechts zeigten sich keine Signifikanzen. TD_MEAN könnte ein weiterer Parameter sein, um zwischen gesunden Probanden und Parkinson-Patienten unterscheiden zu können. Für eine Unterscheidung zwischen erkrankten *LRRK2*-Mutationsträgern und IPS-Patienten können diese Ergebnisse jedoch keine Aussage treffen.

Der letzte gemessene Parameter war $\Delta\text{IOI_MEAN}$. Bechtel et al. wiesen ebenfalls mittels $\Delta\text{IOI_MEAN}$ frühzeitige Defizite für Huntington-Patienten nach. ΔIOI unterschied sogar Subgruppen[121]. Z.B. anhand des vorhergesagten Jahresmedian bis zu Erkrankungsbeginn. Ähnliches wurde mit Patienten im Krankheitsfrühstadium durchgeführt. Hierfür wurde anhand des Total Functional Capacity-Scores in zwei Subgruppen unterschieden. In dieser Arbeit konnten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der symptomatischen Kohorten und

Kontrollgruppe gemessen werden, weder für die rechte noch für die linke Hand. In der Arbeit von Bechtel et. al war die Kohorte jedoch deutlich größer mit insgesamt 366 gemessenen Probanden. Für diesen Parameter waren die Kohorten in dieser Arbeit wahrscheinlich zu klein, um signifikant unterschiedliche Ergebnisse erzielen zu können. Ebenfalls möglich wäre, dass ΔIOI nur Huntington-spezifisch unterscheiden kann und für PS ungeeignet ist.

4.2 Asymptomatische Mutationsträger

4.2.1 Demographische und klinische Daten

Die asymptomatischen *LRRK2*-Mutationsträger waren in der Precision Grip-and-Lift-Test-Kohorte 6,5 Jahre jünger, in der Speeded und Metronomic Tapping Gruppe 11,5 Jahre jünger als die Kontrollprobanden. Interessant ist, dass alle kognitiven Ergebnisse der *LRRK2*+PD- Probanden besser waren als die der gesunden Kontrollgrupp. Brockmann et al. fanden ähnliches[80]. Fraglich ist, ob vor allem der Altersunterschied in dieser Arbeit zwischen den beiden Kohorten ursächlich dafür war. Ebenso könnte es sein, dass die asymptomatischen Kohorten motivierter waren ein besseres Ergebnis zu erzielen, da sie um ihre Mutation wussten. Nicht zuletzt müssen auch kompensatorische Mechanismen erwogen werden, die möglicherweise vor Auftreten der motorischen Symptome- d.h. vor deutlicher Manifestation der Erkrankung- sogar überkompensiert sein können. Thaler et al. beschrieben jedoch in ihrer Studie, dass asymptomatische *LRRK2*-Träger schlechtere kognitive Leistungen erbrachten als gesunde Probanden[83]. Es scheint demnach noch Uneinigkeit bezüglich der Kognition bei asymptomatischen Patienten zu bestehen. Im UPDRS-III gab es keine signifikanten Unterschiede was das Vorliegen offensichtlicher motorischer Defizite ausschloss. Es könnte sein, dass die hier verwendeten Tests für motorische und nicht-motorische Symptome nicht sensitiv genug waren, um frühe Anzeichen einer beginnenden Erkrankung zu detektieren.

4.2.2 Precision Grip-and-Lift-Test

4.2.2.1 Preload-,Load- und Transportphase

Für alle Phasen der linken und rechten Hand gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen asymptotischen Mutationsträgern und Kontrollprobanden. Sowohl Preload- und Transportphase beanspruchten mehr Zeit für die *LRRK2*+PD- Gruppe. Dieser Unterschied war vollum bei der linken Hand zu sehen. Mit großer Wahrscheinlichkeit waren die Kohorten zu klein, um eine Aussage über die Validität dieser Parameter zu machen. Interessant wäre eine Nachuntersuchung, welche zeigen könnte, ob die Zeiten sich veränderten und eventuell auf eine beginnende Erkrankung hindeuten würden.

4.2.2.2 Griffkraft im Halteversuch

Für die Griffkraftmessung zeigten die asymptotischen *LRRK2*-Probanden eine niedrigere Kraft als die Kontrollen (s. Abb. 14, 15). Hier waren Trends zu erkennen, jedoch blieb die Griffkraft über die drei Zeitfenster hinweg relativ konstant für die *LRRK2*+PD- Kohorte. Es wäre möglich, dass die Trends eher durch die Kraftwerte der Kontrollgruppe verursacht wurden. Damit konnte die Griffkraft keine Muster für eine beginnende Parkinsonerkrankung aufweisen. Es wäre zu prüfen, ob diese Aussage in größeren Kohorten bestätigt werden kann. Höchstwahrscheinlich hat auch die geringe Probandenanzahl dazu beigetragen, dass keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden.

4.2.3 Speeded Tapping

Die Speeded Tapping Ergebnisse ergaben für beide Hände keine signifikanten Unterschiede. Vor allem für die rechte Hand wurden teilweise bessere Ergebnisse erzielt als in der Kontrollgruppe. Links zeigten die asymptotischen Mutationsträger in allen gemessenen Parametern marginal schlechtere Werte. Für schnelles Klopfen zeigte die *LRRK2*+PD- Kohorte demnach keine eindeutigen Einschränkungen. Frühzeichen einer Bradykinese konnten damit nicht nachgewiesen werden. Auch hier stellt sich die Frage, ob der Altersunterschied von 11,5 Jahren eine Rolle spielt. Es wäre zu prüfen, ob gesunde Probanden im gleichen Alter besser geklopft und damit Unterschiede sichtbar gemacht hätten. Ebenso könnte die Motivation der asymptotischen

LRRK2-Probanden zu einer unbewussten Beeinflussung der Ergebnisse geführt haben. Da sie um ihre Mutation wussten, strengten sie sich mehr an, um eventuell vorhandene Defizite auszugleichen. Anhand dieser Ergebnisse lässt sich keine Aussage über den Wert des Speeded Tapping zur frühzeitigen Detektion einer Parkinson-Erkrankung treffen.

4.2.4 *Metronomic Tapping*

Alle Messungen des Metronomic Tapping zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die *LRRK2*+PD- klopften ähnlich rhythmisch und schnell wie die gesunden Probanden. Dies zeigt, dass die asymptomatischen Mutationsträger noch keinen Rhythmusverlust aufwiesen. Baltadjieva et al. zeigten in ihrer Studie, dass IPS-Patienten eine erhöhte Variabilität während repetitiven Bewegungen aufweisen[128]. Der Variationskoeffizient für die mittlere Tappingkraft der linken Hand war in der *LRRK2*+PD- Kohorte höher als in der Kontrollgruppe. Für die rechte Hand jedoch niedriger. Wie oben erwähnt sollte auch hier an den Altersunterschied von 11,5 Jahren und die höhere Motivation gedacht werden. Zusammenfassend lässt sich für das Metronomic Tapping sagen, dass es in dieser Arbeit keine Muster in der distalen Bewegungsanalyse aufzeigen konnte.

Bezüglich des Altersunterschiedes in den asymptomatischen Kohorten war aufgrund der geringen Kohortengröße und der damit verwendeten nicht-parametrischen Tests leider keine Alterskorrektur möglich.

4.3 Limitationen

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollten auch kritisch hinterfragt, weshalb einige Einschränkungen genannt werden müssen. Die wichtigste ist die geringe Kohortengröße. Ebenso ist der Beobachtungszeitraum nicht lang genug, um verlässliche Aussagen treffen zu können. Es müssen demnach Studien mit mehr Teilnehmern über einen längeren Zeitraum erfolgen, um konkrete Aussagen bezüglich der distalen Motorik ableiten zu können. Ebenfalls von Bedeutung ist die Frage, ob die richtigen Parameter verwendet wurden, um mögliche Unterschiede aufdecken zu können oder ob neue Protokolle mit anderen Parametern verwendet werden müssen, um diese zu erfassen. Ein

weiterer Punkt ist, dass die Kohorten nicht streng nach betroffener Erkrankungsseite eingeteilt wurden. Dies hätte eventuell deutlichere Ergebnisse erwarten lassen und somit eine genauere Unterscheidung zwischen den krankheitsspezifischen und *LRRK2*-spezifischen Merkmalen. Das hätte auch gezeigt inwiefern die gemessenen Parameter valide sind. Ein weiterer Punkt ist, dass es bisher keine Studien über kranke und gesunde *LRRK2*-Mutationsträger gibt, welche die distale Motorik messen, weshalb es schwierig ist die Ergebnisse einzuordnen, ausreichend zu bewerten und zu vergleichen. Das gilt insbesondere für die asymptomatischen Mutationsträger. Hier ist es nötig weitere klinische Studien durchzuführen.

4.4 Schlussfolgerung

Die klinischen Tests zeigten, was bereits in der Literatur beschrieben wurde. Ein geringerer UPDRS-III-Score der erkrankten *LRRK2*-Patienten bei längerer Krankheitsdauer unterstützt die Hypothese, dass es einen langsameren motorischen Symptomverlauf gibt als beim idiopathischem Parkinson. Ebenso zeigte das Q-Motor ähnliche Ergebnisse wie der UPDRS-III für die Messungen der erkrankten *LRRK2*-Probanden, denn sie erreichten meist bessere Werte als die IPS-Kohorte. Die quantitative Bewegungsanalyse konnte somit einige Unterschiede zwischen erkrankten *LRRK2*-Mutationsträgern und IPS-Patienten, sowie Kontrollprobanden aufzeigen. Vor allem im Bereich des Speeded und Metronomic Tappings ließen sich bereits signifikante Unterschiede und Trends feststellen. Es gibt demnach parkinsonspezifische Merkmale in der distalen Motorik bei Parkinson-Patienten mit und ohne Mutation im Vergleich zu gesunden Probanden. Ebenso gibt es *LRRK2*-spezifische Unterschiede zwischen IPS-Patienten und erkrankten Mutationsträgern. Diese motorischen Merkmale und die hier gezeigten Ergebnisse sollten in größeren longitudinalen Studien genauer untersucht und bestimmt werden.

Die Untersuchungen der asymptomatischen *LRRK2*-Mutationsträger ergaben in den klinischen Tests bis auf den MoCa keine Unterschiede. Die *LRRK2*+PD-Kohorte wies eine geringere Punktzahl auf als die Kontrollprobanden. Es gibt Studien mit bisher gegensätzlichen Ergebnissen zur kognitiven Leistung[80,83].

Im motorischen Bereich insbesondere des Precision Grip-and-Lift-Tests gab es einige Trends. Für das Speeded und Metronomic Tapping konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Frage nach Mustern in der distalen Bewegungsanalyse bei asymptomatischen *LRRK2*-Trägern kann somit nicht beantwortet werden oder ist zu verneinen. Erschwerend kommt hinzu, dass es keine Studien zur distalen Motorik bei asymptomatischen *LRRK2*-Mutationsträgern gibt, was einen Vergleich der Ergebnisse erlauben würde. Es ist fraglich, ob die Probanden zu einem zu frühen Zeitpunkt gemessen wurden und damit noch keine motorischen Auffälligkeiten nachgewiesen werden konnten. Ebenfalls möglich wäre, dass sie bereits in der Konversion waren, aber es noch keine motorischen Einschränkungen gab. Schwierig ist es also den Übergang zwischen Prodromalphase und Erkrankung im Rahmen einer Querschnittsuntersuchung zu erkennen. Diesen Zeitpunkt zu finden, muss in groß angelegten longitudinalen Studien herausgefunden werden, um eine frühzeitige therapeutische Intervention zu ermöglichen und so die Krankheit zu verlangsamen oder gar zu stoppen.

5. Zusammenfassung

Die Arbeit befasste sich mit der Messung der quantitativen distalen Motorik von erkrankten und asymptomatischen *LRRK2*-Mutationsträgern, idiopathisch erkrankten Parkinson-Patienten und gesunden Probanden. Im Mittelpunkt standen folgende drei Fragen: Gibt es parkinsonspezifische Merkmale in der distalen Motorik von Parkinson-Patienten mit und ohne *LRRK2*-Mutation im Vergleich zu gesunden Probanden? Finden sich Unterschiede zwischen erkrankten *LRRK2*-Trägern und IPS-Patienten? Zeigen asymptotische *LRRK2*-Probanden Muster in der distalen Motorik, die auf eine beginnende Erkrankung hindeuten?

Hierfür wurden 85 Studienteilnehmer untersucht und mit Hilfe des Q-Motor-Systems die distale Motorik gemessen. Das Protokoll bestand aus dem Precision Grip-and-Lift-Test, dem Speeded Tapping und dem Metronomic Tapping. Beide Hände wurden dreimal gemessen. Ebenso wurde der UPDRS-III für das Ausmaß der motorischen Dysfunktionen verwendet, sowie der MoCa zur Bestimmung der kognitiven Fähigkeiten, welche bei der klinischen Betrachtung verwendet wurden.

Für die symptomatische Gruppe wurden signifikante Unterschiede und Trends im Bereich der Krankheitsdauer und des UPDRS-III gefunden. Das Q-Motor wies für den PGLT keine Signifikanzen auf. Im Bereich des Speeded Tappings wurde für die Parameter MTF_MEAN und TD_MEAN Trends und signifikante Unterschiede gemessen. Erkrankte *LRRK2*-Mutationsträger wiesen bessere Werte als IPS-Patienten auf, jedoch schlechtere als die Kontrollprobanden. Die Messungen des Metronomic Tappings zeigten ebenfalls für MTF_MEAN und TD_MEAN Trends und Signifikanzen. Das galt jedoch nur für die linke Hand.

Die asymptotischen Gruppe zeigte einen signifikanten Unterschied für den MoCa-Test. Die *LRRK2*-Probanden erzielten einen besseren Wert als die Kontrollgruppe. Die Q-Motor-Messungen ergaben Trends für den PGLT. In der Griffkraft-Untersuchung wies die *LRRK2*+PD- Kohorte in den ersten fünf Sekunden eine schwächere Griffkraft auf. Die Messungen des Speeded und Metronomic Tapping blieben ohne signifikanten Unterschied.

Die Ergebnisse passen gut zur internationalen Literatur. Erkrankte *LRRK2*-Mutationsträger konnten trotz längerer Krankheitsdauer als IPS-Patienten bessere motorische Ergebnisse im UPDRS-III erzielen. Das deutet auf einen langsameren Verlauf der motorischen Symptome hin. Ebenso könnten das junge Erkrankungsalter und eine darauf basierende bessere Kompensation ursächlich sein. Dies zeigt sich auch in den Q-Motor-Messungen. Es scheint also parkinsonspezifische und *LRRK2*-spezifische Unterschiede in der quantitativen distalen Motorik zu geben, welche mit dem Q-Motor gemessen werden können. Diese waren vor allem im Speeded und Metronomic Tapping zu verzeichnen. Dort waren die Ergebnisse der symptomatischen *LRRK2*-Mutationsträger besser als die der IPS-Kohorte (s. Abb. 9-14). Auch hier kommen das junge Erkrankungsalter, bessere Kompensationsmechanismen und ein langsamerer Krankheitsverlauf in Betracht. Der PGLT hingegen wies auf keine Merkmale hin. Dies lag auch an der schlechten Vergleichbarkeit mit anderen Studien, die andere Geräte und Protokolle verwendeten.

Die Frage nach distalen Bewegungsmustern in der asymptomatischen *LRRK2*-Kohorte kann nicht geklärt oder muss verneint werden. Es gab Trends für die Griffkraft im Halteversuch, jedoch waren alle anderen Ergebnisse im Speeded und Metronomic Tapping ohne signifikanten Unterschied. Es liegt nahe, dass der Untersuchungszeitpunkt einen großen Einfluss hat. Daraus ergibt sich die Frage wann der Übergang zur Krankheit beginnt und wer betroffen sein wird.

Dies war die erste Arbeit, welche kranke und gesunde *LRRK2*-Probanden mit IPS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden verglich. Dies erschwert aufgrund mangelnder vergleichbarer Studien die Einordnung der Ergebnisse. Da die Ergebnisse des Q-Motors die des UPDRS-III sehr ähnlich widerspiegeln, stellt sich die Frage, ob der UPDRS-III aufgrund der leichteren Anwendbarkeit, Auswertung und Interpretation als breites Screening-Instrument überlegen ist. Das Q-Motor konnte Unterschiede zwischen den Kohorten differenzieren, jedoch sollte in größeren longitudinalen Studien das Potential dieses Verfahrens weiter erprobt werden, um auch die Ergebnisse dieser Arbeit besser interpretieren zu können, sowie die Wertigkeit gegenüber dem UPDRS-III genauer einzuschätzen.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Phasen- und Stadieneinteilung nach Braak[40].....	8
Abbildung 2: Übersicht über den Krankheitsphasen der Parkinson-Erkrankung (Bild aus Vortrag von Dr. K. Brockmann: Diagnosis in Parkinson's Disease, Challenge and Outlook). SN=Substantia nigra	12
Abbildung 3: Dardarin-Ideogramm mit seinen funktionellen Domänen und pathogenetischen Mutationen. Die unterschiedlichen Variationen sind mit erhöhtem Parkinson-Risiko assoziiert[70].	15
Abbildung 4: Aufbau des Q-Motor[98].....	26
Abbildung 5: N=Newton, cm=Zentimeter, sek=Sekunde aus Q-Motor Glossary von Prof. Reilmann, Münster	27
Abbildung 6: aus Q-Motor Glossary von Prof. Reilmann, Münster	29
Abbildung 7: aus Q-Motor Glossary von Prof. Reilmann, Münster	30
Abbildung 8: ΔIOI =delta inter onset interval, ΔIPI =delta inter peak interval, ΔMTI =delta mid tap interval aus Q-Motor Glossary von Prof. Reilmann, Münster.....	31
Abbildung 9: Übersicht über die mittlere maximale Tapforce der linken Hand. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, N=Newton, * ≤ 0.05 , ** ≤ 0.01 , *** ≤ 0.001	44
Abbildung 10: Übersicht über die mittlere Tapdauer der linken Hand. TD_MEAN= mittlere tap duration, * ≤ 0.05 , ** ≤ 0.01 , *** ≤ 0.001	45
Abbildung 11: Übersicht über die mittlere maximale Tapforce der rechten Hand. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, N=Newton, * ≤ 0.05 , ** ≤ 0.01 , *** ≤ 0.001	47
Abbildung 12: Übersicht über die mittlere Tapdauer der rechten Hand. TD_MEAN= mittlere tap duration.....	48
Abbildung 13: Übersicht über die mittlere maximale Tapforce der linken Hand. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, N=Newton, * ≤ 0.05 , ** ≤ 0.01 , *** ≤ 0.001	50
Abbildung 14: Übersicht über die mittlere Tapdauer der linken Hand. TD_MEAN= mittlere tap duration, * ≤ 0.05 , ** ≤ 0.01 , *** ≤ 0.001	51
Abbildung 15: Übersicht über die maximale Griffkraft der linken Hand der drei Zeitfenster zu je fünf sek. GF_51_MEAN= mittlere Griffkraft für das erste fünf sek Zeitfenster, GF_52_MEAN= mittlere Griffkraft für das zweite fünf sek Zeitfenster, GF_53_MEAN= mittlere Griffkraft für das dritte fünf sek Zeitfenster. N=Newton.....	57
Abbildung 16: Übersicht über die maximale Griffkraft der rechten Hand der drei Zeitfenster zu je fünf sek. GF_51_MEAN= mittlere Griffkraft für das erste fünf sek Zeitfenster, GF_52_MEAN= mittlere Griffkraft für das zweite fünf sek Zeitfenster, GF_53_MEAN= mittlere Griffkraft für das dritte fünf sek Zeitfenster. N=Newton.....	60

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Parkinson-Syndrome[8].....	2
Tabelle 2: Genetische und klinische Charakteristika von hereditärem Parkinson[65]: AD autosomal dominant, AR autosomal rezessiv, AR-JP autosomal rezessiver juveniler Parkinsonismus, PD Parkinson's Disease Modifiziert durch P. Hemmann[34]	13
Tabelle 3: Kohortenübersicht	22
Tabelle 4: Kohortenübersicht für das Q-Motor	22
Tabelle 5: Demographische und klinische Daten der symptomatischen Gruppe angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. MoCa=Montral Cognitive Assessment	35
Tabelle 6: Zeitdauer der einzelnen Phasen der linken Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum	37
Tabelle 7: Zeitdauer der einzelnen Phasen der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum.	38
Tabelle 8: Übersicht der mittleren Griffkraft und des Variationskoeffizienten der linken Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. GF_15_MEAN= mittlere Griffkraft für 15 sek, GF_15_CV= Variationskoeffizient der Griffkraft für 15 sek, GF_10_MEAN= mittlere Griffkraft der letzten 10 sek, GF_10_CV= Variationskoeffizient der Griffkraft der letzten 10 sek, N=Newton	39
Tabelle 9: Übersicht über die Mittlere Griffkraft und des Variationskoeffizienten der linken Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. GF_51_MEAN= mittlere Griffkraft für das erste fünf sek Zeitfenster, GF_52_MEAN= mittlere Griffkraft für das zweite fünf sek Zeitfenster, GF_53_MEAN= mittlere Griffkraft für das dritte fünf sek Zeitfenster. Entsprechend Variationskoeffizient (CV). N= Newton	40
Tabelle 10: Übersicht der mittleren Griffkraft und des Variationskoeffizienten angegeben der rechten Hand als Median und Range mit Minimum und Maximum. GF_15_MEAN= mittlere Griffkraft für 15 sek, GF_15_CV= Variationskoeffizient der Griffkraft für 15 sek, GF_10_MEAN= mittlere Griffkraft der letzten 10 sek, GF_10_CV= Variationskoeffizient der Griffkraft der letzten 10 sek, N=Newton	41
Tabelle 11: Übersicht über die mittlere Griffkraft und des Variationskoeffizienten der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. GF_51_MEAN= mittlere Griffkraft für das erste fünf sek Zeitfenster, GF_52_MEAN= mittlere Griffkraft das zweite fünf sek Zeitfenster, GF_53_MEAN= mittlere Griffkraft für das dritte fünf sek Zeitfenster. Entsprechend Variationskoeffizient (CV), N=Newton.	42
Tabelle 12: Speeded Tapping der linken Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, MTF_CV= Variationskoeffizient der maximalen tap force, IPI_MEAN= mittleres inter peak interval, TD_MEAN= mittlere tap duration, ITI_MEAN= mittleres inter tap interval, N=Newton	43
Tabelle 13: Speeded Tapping der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, MTF_CV=	

Variationskoeffizient der maximalen tap force, IPI_MEAN= mittleres inter peak interval, TD_MEAN= mittlere tap duration, ITI_MEAN= mittleres inter tap interval, N=Newton	46
Tabelle 14: Metronome tapping der linken Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. Es wurde der selbstständig geklopfte Rhythmus gemessen. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, MTF_CV= Variationskoeffizient der maximalen tap force, Δ IPI_MEAN= delta mittleres inter peak interval, TD_MEAN= mittlere tap duration, Δ ITI_MEAN= delta mittleres inter tap interval, N=Newton	49
Tabelle 15: Metronome tapping der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. Es wurde der selbstständig geklopfte Rhythmus gemessen. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, MTF_CV= Variationskoeffizient der maximalen tap force, Δ IPI_MEAN= delta mittleres inter peak interval, TD_MEAN= mittlere tap duration, Δ ITI_MEAN= delta mittleres inter tap interval, N=Newton	52
Tabelle 16: Demographische und klinische Daten der asymptomatischen Gruppe angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. MoCa=Montral Cognitive Assessment	53
Tabelle 17: Zeitdauer der einzelnen Phasen der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum.....	54
Tabelle 18: Zeitdauer der einzelnen Phasen der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum.....	55
Tabelle 19: Übersicht der mittleren Griffkraft und des Variationskoeffizienten der linken Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. GF_15_MEAN= mittlere Griffkraft für 15 sek, GF_15_CV= Variationskoeffizient der Griffkraft für 15 sek, GF_10_MEAN= mittlere Griffkraft der letzten 10 sek, GF_10_CV= Variationskoeffizient der Griffkraft der letzten 10 sek, N=Newton	55
Tabelle 20: Übersicht über die mittlere Griffkraft und Variationskoeffizienten der linken Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. GF_51_MEAN= mittlere Griffkraft für das erste fünf sek Zeitfenster, GF_52_MEAN= mittlere Griffkraft für das zweite fünf sek Zeitfenster, GF_53_MEAN= mittlere Griffkraft für das dritte fünf sek Zeitfenster. Entsprechend Variationskoeffizient (CV). N=Newton	56
Tabelle 21: Übersicht der mittleren Griffkraft und des Variationskoeffizienten der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. GF_15_MEAN= mittlere Griffkraft für 15 sek, GF_15_CV= Variationskoeffizient der Griffkraft für 15 sek, GF_10_MEAN= mittlere Griffkraft der letzten 10 sek, GF_10_CV= Variationskoeffizient der Griffkraft der letzten 10 sek, N=Newton	58
Tabelle 22: Übersicht über die mittlere Griffkraft und Variationskoeffizienten der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. GF_51_MEAN= mittlere Griffkraft für das erste fünf sek Zeitfenster, GF_52_MEAN= mittlere Griffkraft für das zweite fünf sek Zeitfenster, GF_53_MEAN= mittlere Griffkraft für das dritte fünf sek Zeitfenster. Entsprechend Variationskoeffizient (CV). N=Newton	59

Tabelle 23: Speeded Tapping der linken Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, MTF_CV= Variationskoeffizient der maximalen tap force, IPI_MEAN= mittleres inter peak interval, TD_MEAN= mittlere tap duration, ITI_MEAN= mittleres inter tap interval, N=Newton 61

Tabelle 24: Speeded Tapping der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum- MTF_MEAN= mittlere tap force, MTF_CV= Variationskoeffizient der maximalen tap force, IPI_MEAN= mittleres inter peak interval, TD_MEAN= mittlere tap duration, ITI_MEAN= mittleres inter tap interval, N=Newton. 62

Tabelle 25: Metronomic tapping der linken Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. Es wurde der selbstständig geklopfte Rhythmus gemessen. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, MTF_CV= Variationskoeffizient der maximalen tap force, Δ IPI_MEAN= delta mittleres inter peak interval, TD_MEAN= mittlere tap duration, Δ ITI_MEAN= delta mittleres inter tap interval, N=Newton 63

Tabelle 26: Metronome tapping der rechten Hand angegeben als Median und Range mit Minimum und Maximum. Es wurde der selbstständig geklopfte Rhythmus gemessen. MTF_MEAN= mittlere maximale tap force, MTF_CV= Variationskoeffizient der maximalen tap force, Δ IPI_MEAN= delta mittleres inter peak interval, TD_MEAN= mittlere tap duration, Δ ITI_MEAN= delta mittleres inter tap interval, N=Newton 64

8. Literatuurverzeichnis

- 1 *Parkinson J.* An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14(2): 223-36; discussion 222
- 2 *van der Vegt J, van Nuenen B, Bloem B et al.* Imaging the impact of genes on Parkinson's disease. *Neuroscience* 2009; 164(1): 191–204
- 3 *Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira, Anthony H V.* Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5(3): 235–245
- 4 *Chaudhuri KR, Schapira, Anthony H V.* Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8(5): 464–474
- 5 *de Rijk, M C, Tzourio C, Breteler MM et al.* 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. Psychiatr.* 1997; 62(1): 10–15
- 6 *de Lau, L M L, Giesbergen, P C L M, de Rijk, M C et al.* Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* 2004; 63(7): 1240–1244
- 7 *Taylor, K S M, Cook JA, Counsell CE.* Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(8): 905–906
- 8 *Eggert K., Oertel W., Reichmann H. et al.* Leitlinien: Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie; 2012
- 9 *Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ.* Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(3): 181–184
- 10 *Sapir S, Ramig L, Fox C.* Speech and swallowing disorders in Parkinson disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16(3): 205–210
- 11 *Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P et al.* Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009; 8(12): 1128–1139
- 12 *Bartels AL, Leenders KL.* Parkinson's disease: The syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex* 2009; 45(8): 915–921
- 13 *Nieuwboer A, Giladi N.* Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: Models of an episodic phenomenon. *Mov Disord.* 2013; 28(11): 1509–1519
- 14 *Broussolle E, Krack P, Thobois S et al.* Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Mov. Disord.* 2007; 22(7): 909–914
- 15 *Reichmann H.* Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2010; 7(5): 284–290
- 16 *Koller WC, Vetere-Overfield B, Barter R.* Tremors in early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12(4): 293–297
- 17 *Teräväinen H, Calne DB.* Action tremor in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1980; 43(3): 257–263
- 18 *Bloem BR.* Postural instability in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94 Suppl: S41-5

- 19 Wulf G, Landers M, Lewthwaite R, Töllner T. External focus instructions reduce postural instability in individuals with Parkinson disease. *Phys Ther* 2009; 89(2): 162–168
- 20 Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD. A community-dwelling sample of people with Parkinson's disease: characteristics of fallers and non-fallers. *Age Ageing* 2001; 30(1): 47–52
- 21 Yuan Y, Zhou X, Tong Q *et al.* Change in plasma levels of amino acid neurotransmitters and its correlation with clinical heterogeneity in early Parkinson's disease patients. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19(11): 889–896
- 22 Korchounov A, Schipper HI, Preobrazhenskaya IS *et al.* Differences in age at onset and familial aggregation between clinical types of idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2004; 19(9): 1059–1064
- 23 Bunzeck N, Singh-Curry V, Eckart C *et al.* Motor phenotype and magnetic resonance measures of basal ganglia iron levels in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19(12): 1136–1142
- 24 Eggers C, Kahraman D, Fink GR *et al.* Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT single photon emission computed tomography. *Mov. Disord.* 2011; 26(3): 416–423
- 25 Clarimón J, Pagonabarraga J, Paisán-Ruíz C *et al.* Tremor dominant parkinsonism: Clinical description and LRRK2 mutation screening. *Mov. Disord.* 2008; 23(4): 518–523
- 26 Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T *et al.* Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008; 23(10): 1420–1427
- 27 Aarsland D, Andersen K, Larsen JP *et al.* Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch. Neurol.* 2003; 60(3): 387–392
- 28 Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15 Suppl 1: 14–20
- 29 Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2009; 256 Suppl 3: 293–298
- 30 Salawu FK, Danburam A, Olokoba AB. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Niger J Med* 2010; 19(2): 126–131
- 31 Truong DD, Wolters EC. Recognition and management of Parkinson's disease during the premotor (prodromal) phase. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2009; 9(6): 847–857
- 32 Jenner P, Olanow CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 66(10 Suppl 4): S24-36
- 33 Dick FD, Palma G de, Ahmadi A *et al.* Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occupational and environmental medicine* 2007; 64(10): 666–672
- 34 Gasser T. Molecular pathogenesis of Parkinson disease: insights from genetic studies. *Expert Rev. Mol. Med.* 2009; 11
- 35 Hardy J, Singleton A. Genomewide association studies and human disease. *The New England journal of medicine* 2009; 360(17): 1759–1768
- 36 Lerche S, Seppi K, Behnke S *et al.* Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. *Journal of neurology* 2014; 261(1): 180–187

- 37 Lohmann K, Brockmann K. Genetik von Bewegungsstörungen. *Der Nervenarzt* 2013; 84(2): 143–150
- 38 Miller DB, O'Callaghan JP. Biomarkers of Parkinson's disease: present and future. *Metabolism: clinical and experimental* 2015; 64(3 Suppl 1): S40-6
- 39 Obeso JA, Marin C, Rodriguez-Oroz C *et al.* The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann. Neurol.* 2008; 64 Suppl 2: S30-46
- 40 Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U *et al.* Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004; 318(1): 121–134
- 41 Braak H, Rub U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 2003; 110(5): 517–536
- 42 Koller WC. When does Parkinson's disease begin? *Neurology* 1992; 42(4 Suppl 4): 27-31; discussion 41-8
- 43 Gaenslen A, Swid I, Liepelt-Scarfone I *et al.* The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society* 2011; 26(4): 653–658
- 44 Shannon KM, Keshavarzian A, Mutlu E *et al.* Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2012; 27(6): 709–715
- 45 Sadasivan S, Friedman JH. Experience with DaTscan at a tertiary referral center. *Parkinsonism & related disorders* 2015; 21(1): 42–45
- 46 Berg D, Seppi K, Behnke S *et al.* Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Archives of neurology* 2011; 68(7): 932–937
- 47 Berg D, Marek K, Ross GW, Poewe W. Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies. *Mov. Disord.* 2012; 27(5): 656–665
- 48 Mahlknecht P, Seppi K, Stockner H *et al.* Substantia nigra hyperechogenicity as a marker for Parkinson's disease: a population-based study. *Neurodegenerative diseases* 2013; 12(4): 212–218
- 49 Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009; 373(9680): 2055–2066
- 50 Olanow CW, Schapira, Anthony H V. Therapeutic prospects for Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 2013; 74(3): 337–347
- 51 Martignoni E, Riboldazzi G, Calandrella D, Riva N. Motor complications of Parkinson's disease. *Neurol. Sci.* 2003; 24 Suppl 1: S27-9
- 52 Widnell K. Pathophysiology of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2005; 20 Suppl 11: S17-22
- 53 Rodnitzky RL, Narayanan NS. Amantadine's role in the treatment of levodopa-induced dyskinesia. *Neurology* 2014; 82(4): 288–289
- 54 Vidal, Edison I O, Fukushima FB, Valle AP, Villas Boas, Paulo J F. Unexpected improvement in levodopa-induced dyskinesia and on-off phenomena after introduction of memantine for treatment of Parkinson's disease dementia. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61(1): 170–172

- 55 *Olanow CW, Kieburtz K, Odin P et al.* Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014; 13(2): 141–149
- 56 *Williams A, Gill S, Varma T et al.* Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(6): 581–591
- 57 *Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P et al.* A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(9): 896–908
- 58 *Tomlinson CL, Patel S, Meek C et al.* Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9: CD002817
- 59 *Reuter I, Engelhardt M, Stecker K, Baas H.* Therapeutic value of exercise training in Parkinson's disease. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31(11): 1544–1549
- 60 *Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL et al.* Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1998; 64(3): 314–319
- 61 *Berg D, Godau J, Seppi K et al.* The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20(1): 102–108
- 62 *Berg D.* Biomarkers for the early detection of Parkinson's and Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2008; 5(3-4): 133–136
- 63 *Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD et al.* Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of neurology* 2008; 63(2): 167–173
- 64 *Postuma RB, Iranzo A, Hogl B et al.* Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Annals of neurology* 2015; 77(5): 830–839
- 65 *Saiki S, Sato S, Hattori N.* Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2012; 83(4): 430–436
- 66 *Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW et al.* Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004; 44(4): 595–600
- 67 *Mata IF, Kachergus JM, Taylor JP et al.* Lrrk2 pathogenic substitutions in Parkinson's disease. *Neurogenetics* 2005; 6(4): 171–177
- 68 *Di Fonzo A, Rohé CF, Ferreira J et al.* A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365(9457): 412–415
- 69 *West AB, Moore DJ, Biskup S et al.* Parkinson's disease-associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(46): 16842–16847
- 70 *Paisàn-Ruiz C.* LRRK2 gene variation and its contribution to Parkinson disease. *Hum. Mutat.* 2009; 30(8): 1153–1160

- 71 Zimprich A, Biskup S, Leitner P et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004; 44(4): 601–607
- 72 Di Fonzo A, Tassorelli C, Mari M de et al. Comprehensive analysis of the LRRK2 gene in sixty families with Parkinson's disease. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14(3): 322–331
- 73 Mirelman A, Gurevich T, Giladi N et al. Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation. *Ann Neurol.* 2011; 69(1): 193–197
- 74 Alcalay RN, Mejia-Santana H, Tang MX et al. Motor phenotype of LRRK2 G2019S carriers in early-onset Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2009; 66(12): 1517–1522
- 75 Toft M, Mata IF, Kachergus JM et al. LRRK2 mutations and Parkinsonism. *Lancet* 2005; 365(9466): 1229–1230
- 76 Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S et al. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365(9457): 415–416
- 77 Nishioka K, Kefi M, Jasinska-Myga B et al. A comparative study of LRRK2, PINK1 and genetically undefined familial Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2010; 81(4): 391–395
- 78 Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *The Lancet Neurology* 2008; 7(7): 583–590
- 79 Sierra M, González-Aramburu I, Sánchez-Juan P et al. High frequency and reduced penetrance of LRRK2 g2019S mutation among Parkinson's disease patients in Cantabria (Spain). *Mov. Disord.* 2011; 26(13): 2343–2346
- 80 Brockmann K, Gröger A, Di Santo A et al. Clinical and brain imaging characteristics in leucine-rich repeat kinase 2-associated PD and asymptomatic mutation carriers. *Mov. Disord.* 2011; 26(13): 2335–2342
- 81 Silveira-Moriyama L, Munhoz RP, de J Carvalho, Margarete et al. Olfactory heterogeneity in LRRK2 related Parkinsonism. *Mov. Disord.* 2010; 25(16): 2879–2883
- 82 Srivatsal S, Cholerton B, Leverenz JB et al. Cognitive profile of LRRK2-related Parkinson's disease. *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society* 2015; 30(5): 728–733
- 83 Thaler A, Mirelman A, Gurevich T et al. Lower cognitive performance in healthy G2019S LRRK2 mutation carriers. *Neurology* 2012; 79(10): 1027–1032
- 84 Lin C, Tsai P, Wu R, Chien C. LRRK2 G2019S Mutation Induces Dendrite Degeneration through Mislocalization and Phosphorylation of Tau by Recruiting Autoactivated GSK3. *Journal of Neuroscience* 2010; 30(39): 13138–13149
- 85 Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov. Disord.* 2003; 18(7): 738–750
- 86 Stamatakis J, Ambroise J, Crémers J et al. Finger tapping clinimetric score prediction in Parkinson's disease using low-cost accelerometers. *Comput Intell Neurosci* 2013; 2013: 717853
- 87 Fahn S, Oakes D, Shoulson I et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351(24): 2498–2508

- 88 *Jankovic J, Frost JD*. Quantitative assessment of parkinsonian and essential tremor: clinical application of triaxial accelerometry. *Neurology* 1981; 31(10): 1235–1240
- 89 *Benice TS, Lou J, Eaton R, Nutt J*. Hand coordination as a quantitative measure of motor abnormality and therapeutic response in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(8): 1776–1784
- 90 *Ingvarsson PE, Gordon AM, Forssberg H*. Coordination of manipulative forces in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 1997; 145(2 Pt 1): 489–501
- 91 *Hejduková B, Hosseini N, Johnels B et al*. Manual transport in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2003; 18(5): 565–572
- 92 *Wenzelburger R, Zhang B, Pohle S et al*. Force overflow and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125(Pt 4): 871–879
- 93 *Grüner U, Eggers C, Ameli M et al*. 1 Hz rTMS preconditioned by tDCS over the primary motor cortex in Parkinson's disease: effects on bradykinesia of arm and hand. *J Neural Transm* 2010; 117(2): 207–216
- 94 *Chan, Phylinda L S, Nutt JG, Holford, Nicholas H G*. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes during the first four years of levodopa treatment in Parkinson's disease. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2005; 32(3-4): 459–484
- 95 *Bronte-Stewart HM, Ding L, Alexander C et al*. Quantitative digitography (QDG): a sensitive measure of digital motor control in idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2000; 15(1): 36–47
- 96 *Taylor Tavares, Ana Lisa, Jefferis, Gregory S X E, Koop M et al*. Quantitative measurements of alternating finger tapping in Parkinson's disease correlate with UPDRS motor disability and reveal the improvement in fine motor control from medication and deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 2005; 20(10): 1286–1298
- 97 *Heldman DA, Giuffrida JP, Chen R et al*. The modified bradykinesia rating scale for Parkinson's disease: reliability and comparison with kinematic measures. *Mov. Disord.* 2011; 26(10): 1859–1863
- 98 *Maetzler W, Ellerbrock M, Heger T et al*. Digitomotography in Parkinson's disease: a cross-sectional and longitudinal study. *PLoS ONE* 2015; 10(4): e0123914
- 99 *Kim J, Kwon Y, Kim Y et al*. Analysis of lower limb bradykinesia in Parkinson's disease patients. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12(2): 257–264
- 100 *Papapetropoulos S, Katzen HL, Scanlon BK et al*. Objective quantification of neuromotor symptoms in Parkinson's disease: implementation of a portable, computerized measurement tool. *Parkinsons Dis* 2010; 2010: 760196
- 101 LRRK2 Cohort Consortium | The Michael J. Fox Foundation. <https://www.michaeljfox.org/page.html?lrrk2-cohort-consortium> (22.09.2014)
- 102 *Müller T, Schäfer S, Kuhn W, Przuntek H*. Correlation between tapping and inserting of pegs in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 2000; 27(4): 311–315
- 103 *Maetzler W, Mancini M, Liepelt-Scarfone I et al*. Impaired Trunk Stability in Individuals at High Risk for Parkinson's Disease. *PLoS ONE* 2012; 7(3): e32240

- 104 *Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.* "Mini-mental state". Journal of Psychiatric Research 1975; 12(3): 189–198
- 105 *Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 2005; 53(4): 695–699
- 106 *Baillon S, Dennis M, Lo N, Lindesay J.* Screening for depression in Parkinson's disease: the performance of two screening questions. Age Ageing 2013
- 107 *Srivastava A, Tang M, Mejia-Santana H et al.* The relation between depression and parkin genotype: the CORE-PD study. Parkinsonism Relat Disord 2011; 17(10): 740–744
- 108 *Forjaz MJ, Ayala A, Rodriguez-Blazquez C et al.* Assessing autonomic symptoms of Parkinson's disease with the SCOPA-AUT: a new perspective from Rasch analysis. Eur J Neurol 2010; 17(2): 273–279
- 109 *Tombaugh TN.* Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. Arch Clin Neuropsychol 2004; 19(2): 203–214
- 110 *Johns MW.* A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991; 14(6): 540–545
- 111 *Rolinski M, Szewczyk-Krolkowski K, Tomlinson PR et al.* REM sleep behaviour disorder is associated with worse quality of life and other non-motor features in early Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013
- 112 *Najafi MR, Chitsaz A, Askarian Z, Najafi MA.* Quality of sleep in patients with Parkinson's disease. Int J Prev Med 2013; 4(Suppl 2): S229-33
- 113 *Hummel T, Sekinger B, Wolf SR et al.* 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. Chem. Senses 1997; 22(1): 39–52
- 114 *Saunders-Pullman R, Stanley K, Wang C et al.* Olfactory dysfunction in LRRK2 G2019S mutation carriers. Neurology 2011; 77(4): 319–324
- 115 *Friedrich C, Rüdiger H, Schmidt C et al.* Baroreflex sensitivity and power spectral analysis during autonomic testing in different extrapyramidal syndromes. Mov. Disord. 2010; 25(3): 315–324
- 116 *Diederich NJ, Raman R, Leurgans S, Goetz CG.* Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson disease. Arch Neurol 2002; 59(8): 1249–1252
- 117 *Diederich NJ, Goetz CG, Raman R et al.* Poor visual discrimination and visual hallucinations in Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 1998; 21(5): 289–295
- 118 *Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P et al.* Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society 2007; 22(1): 41–47
- 119 *Hoehn MM, Yahr MD.* Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967; 17(5): 427–442
- 120 *Hasmann SE, Berg D, Hobert MA et al.* Instrumented functional reach test differentiates individuals at high risk for Parkinson's disease from controls. Frontiers in aging neuroscience 2014; 6: 286

- 121 *Bechtel N, Scahill RI, Rosas HD et al.* Tapping linked to function and structure in premanifest and symptomatic Huntington disease. *Neurology* 2010; 75(24): 2150–2160
- 122 *Somme JH, Molano Salazar A, Gonzalez A et al.* Cognitive and behavioral symptoms in Parkinson's disease patients with the G2019S and R1441G mutations of the LRRK2 gene. *Parkinsonism & related disorders* 2015; 21(5): 494–499
- 123 *Fellows SJ, Noth J.* Grip force abnormalities in de novo Parkinson's disease. *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society* 2004; 19(5): 560–565
- 124 *Costa J, González HA, Valldeoriola F et al.* Nonlinear dynamic analysis of oscillatory repetitive movements in Parkinson's disease and essential tremor. *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society* 2010; 25(15): 2577–2586
- 125 *Kim J, Lee J, Kwon Y et al.* Quantification of bradykinesia during clinical finger taps using a gyrosensor in patients with Parkinson's disease. *Medical & biological engineering & computing* 2011; 49(3): 365–371
- 126 *Espay AJ, Beaton DE, Morgante F et al.* Impairments of speed and amplitude of movement in Parkinson's disease: a pilot study. *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society* 2009; 24(7): 1001–1008
- 127 *Yahalom G, Simon ES, Thorne R et al.* Hand rhythmic tapping and timing in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2004; 10(3): 143–148
- 128 *Baltadjieva R, Giladi N, Gruendlinger L et al.* Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *The European journal of neuroscience* 2006; 24(6): 1815–1820

9. Erklärung zum Eigenanteil

Diese Dissertation wurde von Frau Prof. Dr. med. Daniela Berg als habilitierte Betreuerin und von Frau Dr. med. Kathrin Brockmann als direkte Ansprechpartnerin für die Messungen betreut. Das Studiendesign wurde von Frau Prof. Dr. med. Daniela Berg ausgearbeitet.

Frau Dr. med. Kathrin Brockmann führte die neurologischen Untersuchungen bei den Probanden durch. Kathrin Prahel und Philipp Hemmann führten alle im Methodenteil genannten Tests durch nach Einarbeitung durch Tanja Heger. Vorherige gemessene Daten wurden von Frau Dr. med. Kathrin Brockmann zur Verfügung gestellt und von Kathrin Prahel und Philipp Hemmann auf Vollständigkeit und Richtigkeit geprüft, sowie bei Fehlern und Fehlen von Daten korrigiert bzw. wenn möglich nachgetragen.

Die statistische Auswertung der Rohdaten für das Q-Motor wurde von Robin Schubert von der Universität Münster vorgenommen und von Frau Dr. med. Kathrin Brockmann und Philipp Hemmann für diese Arbeit vorbereitet und ausgewertet.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Frau Prof. Dr. med. Daniela Berg und Frau Dr. med. Kathrin Brockmann verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 25.01.2016

Philipp Hemmann

10. Danksagung

Frau Prof. Dr. Daniela Berg danke ich für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit und der Möglichkeit es unter besten Bedingungen zu bearbeiten.

Einen besonderen Dank möchte ich Frau Dr. med. Kathrin Brockmann aussprechen, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und somit eine ausgezeichnete enge Zusammenarbeit ermöglichte. Ganz besonders möchte ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanken und dafür, dass sie mich nicht in den Tiefen der Neurologie alleine ließ. Vielen Dank für die Geduld mit mir.

Ebenso möchte ich Tanja Heger und Ina Posner danken, die bei technischen und organisatorischen Problemen mich unterstützten.

Danke auch an meine Mitdotorandin Kathrin Prah: wir waren ein sehr gutes Team.

Frau Prof. Dr. med. Daniela Berg, Frau Dr. med Kathrin Brockmann und Frau Dr. rer. nat. José Hurst möchte ich für die Durchsicht meiner Arbeit danken und die vielen Hinweise, die zu ihrem Abschluss nötig waren.

Meiner Familie gilt ein besonderer Dank, vor allem meinen Eltern Klaus und Susana Hemmann, die mich in Allem unterstützt haben und mir immer zur Seite standen. Danke, dass ihr immer fest an mich geglaubt habt. Ohne euch wäre ich nicht hier.

Liebste Leonie, danke für alles.