

**Aus dem Zentrum für Neurologie  
Neurologische Universitätsklinik Tübingen / Hertie Institut für  
klinische Hirnforschung  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative  
Erkrankungen  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. T. Gasser**

**Assoziationen zwischen  
bildgebenden, kognitiven und motorischen  
Testverfahren zur Früherkennung des  
Morbus Parkinson**

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

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

**vorgelegt von  
Dorothea Renate Baumann  
aus  
Würzburg**

**2012**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Frau Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Laske



Meiner Familie.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
<b>1.1</b>	<b>Morbus Parkinson</b>	<b>11</b>
1.1.1	Symptome, Diagnostik und Differentialdiagnosen	11
1.1.2	Demographische Risikofaktoren	12
<b>1.2</b>	<b>Bildgebende Verfahren</b>	<b>13</b>
1.2.1	Single-Photon-Emission-Computertomographie (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	13
1.2.2	Transkranielle Sonographie	14
1.2.3	Magnetresonanztomographie	19
<b>1.3</b>	<b>Nicht-motorische Marker des Morbus Parkinson</b>	<b>22</b>
1.3.1	Die prämotorische Phase und das Erklärungsmodell nach Braak	22
1.3.2	Hyposmie	24
1.3.3	Depression	25
1.3.4	Störung autonomer / vegetativer Funktionen	26
1.3.5	REM-Schlafstörungen	27
1.3.6	Kognitive Beeinträchtigungen	28
<b>1.4</b>	<b>Motorische Auffälligkeiten</b>	<b>32</b>
1.4.1	Kinematische Analyse	33
1.4.2	Motorische Leistungsbeurteilung in der Frühdiagnostik	34
<b>1.5</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>35</b>
<b>2</b>	<b>STUDIEN TEILNEHMER UND METHODEN</b>	<b>37</b>
<b>2.1</b>	<b>Studienteilnehmer</b>	<b>38</b>
2.1.1	Probanden ohne idiopathisches Parkinson-Syndrom (SN-, SN+)	38
2.1.2	Parkinsonpatienten	41
<b>2.2</b>	<b>Material</b>	<b>42</b>
2.2.1	Demographische Daten	42
2.2.2	Transkranielle Sonographie (TCS)	42
2.2.3	Klinische Untersuchungen	44
2.2.4	Neuropsychologische Untersuchung	45
2.2.5	Kinematische Analyse	52
2.2.6	Magnetresonanztomographie (MRT)	55
<b>2.3</b>	<b>Durchführung</b>	<b>57</b>

<b>2.4</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	<b>58</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>59</b>
<b>3.1</b>	<b>Charakterisierung der Stichprobe</b>	<b>59</b>
3.1.1	Alter	59
3.1.2	TCS	60
3.1.3	Erkrankungsdauer der Patienten, Hoehn & Yahr-Stadium, Lateralität, Medikation	60
3.1.4	Schulbildung	60
<b>3.2</b>	<b>Gruppenvergleichende Ergebnisse</b>	<b>61</b>
3.2.1	Risikofaktoren: Geschlecht, familiär bekanntes IPS	61
3.2.2	Nicht-motorische prodromale Marker	61
3.2.3	Motorische prodromale Marker	63
3.2.4	Neuropsychologische Testung	64
3.2.5	Kinematische Analyse	70
3.2.6	Magnetresonanz-Tomographie	73
<b>3.3</b>	<b>Ergebnisse der Methodenkorrelationen</b>	<b>74</b>
3.3.1	Korrelation klinischer Merkmale mit TCS-Befunden, neuro- psychologischer, kinematischer Testung und MRT-Befunden	74
3.3.2	Korrelation neuropsychologischer Ergebnisse mit TCS-Befunden, kinematischer Testung und MRT-Befunden	80
3.3.3	Korrelation kinematischer mit TCS- und MRT-Befunden der SN	90
3.3.4	Korrelation der SN-Befunde anhand der bildgebenden Verfahren TCS und MRT	93
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>94</b>
<b>4.1</b>	<b>Unterschiede zwischen Parkinson-Patienten und SN- Normoechogenen</b>	<b>95</b>
<b>4.2</b>	<b>Konsistente methodologische Assoziationen der SN-SN+ und Gesamtgruppenkorrelationen</b>	<b>106</b>
4.2.1	Positive Assoziationen – Hinweise für weitere Untersuchungsmethoden in der Frühdiagnostik?	106
4.2.2	Hinweise auf mögliche Kompensationseffekte bei SN+	108
4.2.3	Einfluss depressiver Befindlichkeit	111
4.2.4	Methodologisch nicht zusammenhängende Befunde	112
<b>4.3</b>	<b>SN+ als weiterer Risikofaktor für M. Parkinson</b>	<b>113</b>

<b>4.4</b>	<b>Limitationen der Studie</b>	<b>117</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>119</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG</b>	<b>121</b>
<b>6.1</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>121</b>
<b>6.2</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>121</b>
<b>6.3</b>	<b>Beck Depressions-Inventar (BDI)</b>	<b>122</b>
<b>6.4</b>	<b>Sniffin' Sticks</b>	<b>125</b>
<b>6.5</b>	<b>Modifizierte Hoehn &amp; Yahr-Skala</b>	<b>125</b>
<b>6.6</b>	<b>UPDRS III</b>	<b>125</b>
<b>6.7</b>	<b>Kinematische Analyse: Positionsbeschreibung der Reflektorenkugeln</b>	<b>128</b>
<b>6.8</b>	<b>Tabellen der SN-SN+ Gruppenkorrelationen</b>	<b>129</b>
<b>6.9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>139</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriores Cingulum
BDI	Beck Depressions-Inventar
BMI	Body Mass Index
CBD	Cortikobasale Degeneration
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
cm	Zentimeter
DAT	Dopamintransporter
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
F-DOPA	Fluoro-L-Dihydroxyphenylalanin
FP-CIT	Fluoro-Propyl-Carbomethoxy-Iod-Tropan (DATScan)
FSB	Farbstriche-bennen-Test des Stroop-Test
FWIT	Farb-Wort-Interferenz-Test (Stroop-Test)
FWL	Farbwörter-lesen-Test des Stroop-Test
GABA	gamma-Aminobuttersäure
INT	Interferenztest des Stroop-Test
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
IPSf	Idiopathisches Parkinsonsyndrom im Frühstadium
iRBD	Idiopathische REM-Schlafstörung
LB	Lewy Körperchen
LBD	Lewy-Körperchen-Krankheit
LOF	Lateraler orbitofrontaler Kortex
L-Dopa	Levo-Dopa
LN	Lewy-Neuriten
LPS 50+ kurz	Kurzversion des Leistungsprüfsystems (>50 Jahre)
M	Meter
max.	Maximal
Mm	Millimeter
M.	Morbus
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
MRT	Magnetresonanztomographie



MSA	Multisystematrophie
msek.	Millisekunde
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
proM	prodromale Marker
PSP	Progressive supranukleäre Parese
REM-Schlaf	Rapid-Eye-Movement Schlaf
sek.	Sekunde
SN	Substantia nigra
SN-	Normoechogener SN-Status
SN+	Hyperechogener SN-Status
SN pc	Substantia nigra pars compacta
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
T	Tesla
T1	T1-Relaxationszeit
T2	T2-Relaxationszeit
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TCS	Transkranielle Sonographie
TE	Echozeit
TMT	Trail Making Test
TOL	Tower of London
TR	Repetitions-Zeit
TSE	Turbo-Spin-Echo
UPDRS III	Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III
WMS-R	Wechsler Memory Scale – revidierte Form

## 1 Einleitung

In Deutschland werden jeder zweite Mann und jede zweite Frau, die Anfang des 21. Jahrhunderts geboren werden, das 80. bzw. 85. Lebensjahr erreichen (Statistisches Bundesamt, Pressemitteilung Nr. 364 vom 24.09.2009). Angesichts unserer immer älter werdenden Gesellschaft ist daher mit einer starken Zunahme von Patienten zu rechnen, die unter chronisch-degenerativen Erkrankungen im Allgemeinen und chronisch-neurodegenerativen im Speziellen leiden und länger intensive Pflege und Behandlung benötigen werden.

Die Parkinson-Erkrankung stellt mit ca. 13.000 neu diagnostizierten Patienten pro Jahr in der Bundesrepublik nach der Alzheimer-Demenz die zweithäufigste chronisch-neurodegenerative, progredient verlaufende Erkrankung des Alters dar. Man schätzt, dass ca. 250.000 Menschen allein in Deutschland unter den Folgen des Dopaminmangels in ihrem Gehirn leiden (Ärzte Zeitung online, 10.04.2010). Die Erkrankungswahrscheinlichkeit nimmt mit dem Alter deutlich zu: nur einer von zehn Patienten ist jünger als 40 Jahre, fast die Hälfte der Erstdiagnostizierten ist zwischen 50 und 60 Jahren alt und von den 80jährigen sind schon vier von hundert Personen betroffen (De Rijk *et al.* 1997; Baldereschi *et al.* 2000; De Lau *et al.* 2004). Da zum Diagnosezeitpunkt bereits ca. die Hälfte der dopaminergen Neurone der Substantia nigra untergegangen sind (Fearnley und Lees 1991), was als wesentlicher Auslöser der Erkrankung erachtet wird, ist anstelle einer kausalen nur noch eine rein symptomorientierte Therapie möglich. Große Hoffnungen stützen sich daher auf eine möglichst frühe Erkennung von Kranken sowie Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko, um verfügbare neuroprotektive sowie frühzeitig beginnende Therapieformen einzuleiten, die den Neuronenverlust verzögern bzw. minimieren können.

## 1.1 Morbus Parkinson

### 1.1.1 Symptome, Diagnostik und Differentialdiagnosen

Im Jahr 1817 galt das Hauptaugenmerk des englischen Arztes James Parkinson in seiner „Abhandlung über die Schüttellähmung“ („An Essay on the Shaking Palsy“) vor allem den motorischen Auffälligkeiten.

Den zentralen Stellenwert der sog. Kardinalsymptome nehmen seit dem 20. Jahrhundert verlangsamt (bradykinetisch) oder mit geringerer Amplitude (hypokinetisch) ausgeführte Bewegungsmuster ein, denen das Parkinson-Syndrom als häufigste Ursache zugrunde liegt (Lees *et al.* 2009).

Um anhand klinischer Kriterien eine valide Diagnose stellen zu können, muss darüber hinaus noch mindestens ein weiteres der folgenden Symptome vorliegen: eine erhöhte Muskelspannung (Rigor), Zittern in Ruhe mit 4-6 Schlägen pro Sekunde (Ruhetremor) oder eine Stand- oder Gangunsicherheit infolge gestörter Stellreflexe (posturale Instabilität; (Hughes *et al.* 1992). Ca. 75% aller Patienten leiden unter dem von James Parkinson als Hauptsymptom beschriebenen Ruhetremor (Koller *et al.* 1989). In der Regel beginnt die Symptomatik auf einer Körperhälfte (unilateral) und greift im Krankheitsverlauf auf die andere über. Die Seitenbetonung bleibt bei den meisten Patienten auch in späteren, beidseitig betroffenen (bilateralen) Stadien erhalten (Lees *et al.* 2009). Ist die Diagnose anhand dieser klinischen Symptome nicht mit ausreichender Sicherheit zu stellen, kann der Verdacht durch zusätzlich vorliegende nicht-motorische Beeinträchtigungen (s. Kapitel 1.3), bildgebende Verfahren (s. Kapitel 1.2), den Apomorphin-Test bzw. das Ansprechen auf eine probatorische Dopamin-Substitutionstherapie gestützt werden.

Eine numerische Darstellung der Erkrankungsschwere ist anhand der von Hoehn und Yahr 1967 veröffentlichten Skala möglich. Sie umfasst die Stufen 0 bis 5. Ihre Beurteilungskriterien sind die Anzahl der betroffenen Körperhälften, posturale Instabilität sowie das ggf. hilfsmittelunterstützte Mobilitätsmaß des Patienten (Hoehn und Yahr 1967).

Das Auftreten der von James Parkinson beschriebenen Symptome ist sehr heterogen bedingt, man spricht deshalb von einem Parkinson-Syndrom (PS).

Gegenstand der hier vorgestellten Studie ist das mit ca. 75% am häufigsten vorkommende idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS). Die wenigsten Patienten erkranken im Rahmen monogenetischer, familiärer Parkinson-Syndrome, die in der Regel klassischen autosomal-dominanten (LRRK2-, SNCA-Gen) oder – rezessiven (PARKIN-, PINK1-, DJ-1-Gen) Vererbungsmodi mit unterschiedlicher Penetranz folgen. Es gibt jedoch immer mehr Hinweise, dass auch die Entstehung eines IPS durch Genveränderungen dieser sowie weiterer sog. Suszeptibilitätsgene bedingt wird (Nalls *et al.* 2011).

Auch infolge von Schadstoff- und Medikamentennebenwirkungen, vaskulärer, entzündlicher, traumatischer oder raumfordernder Grunderkrankungen können die oben beschriebenen Symptome auftreten, die dann als „sekundäres“, ggf. reversibles PS gewertet werden. Darüber hinaus existieren zudem die seltenen, sog. „atypischen“ Parkinsonsyndrome wie die progressive supranukleäre Blickparese („*progressive supranuclear palsy*“, PSP), die Multisystematrophie (MSA), die kortikobasale Degeneration („*corticobasal degeneration*“, CBD) und die Lewy-Körperchen-Demenz („*dementia with Lewy bodies*“, DLB), die im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen auftreten. Diese sind zwar ebenso durch die für das IPS typischen motorischen Einschränkungen gekennzeichnet, im Vordergrund der häufig viel kürzer und schwerer verlaufenden Krankheitsverläufe stehen jedoch vor allem Beeinträchtigungen vegetativer, motorische Abläufe regulierender und kognitiver Funktionen, die durch Dopaminsubstitution in der Regel nicht verbessert werden können.

### **1.1.2 Demographische Risikofaktoren**

Bestimmte demographische Merkmale stehen in engerem Zusammenhang mit dem gehäuften Auftreten eines IPS und können daher als Risikofaktoren gewertet werden.

#### **Alter**

Der Hauptrisikofaktor, an Parkinson zu erkranken, stellt das Alter dar. Ein Prozent der über 70-jährigen und über vier Prozent der über 80-jährigen West-

europäer erhalten jährlich die Diagnose Morbus (M.) Parkinson (De Rijk *et al.* 1997; Baldereschi *et al.* 2000; De Lau *et al.* 2004). Durchschnittlich wird die Erkrankung in einem Alter von 64 Jahren festgestellt.

### **Familienanamnese und genetische Prädisposition**

Eine positive Familienanamnese ist mit dem gehäuften Auftreten eines IPS (Zorzon *et al.* 2002; Rocca *et al.* 2004; Liepelt *et al.* 2008) sowie pathologischen F-Dopa-PET-Ergebnissen bei Verwandten von M. Parkinson-Patienten assoziiert (Piccini *et al.* 1997; Laihinen *et al.* 2000). Kinder kranker Väter entwickeln zudem häufiger prämotorische Parkinsonzeichen (Montgomery *et al.* 1999). Genomweite Assoziationsstudien ergeben zudem, wie oben bereits angedeutet, immer mehr Hinweise, dass auch das IPS durch genetische Veränderungen bedingt wird (Nalls *et al.* 2011).

### **Männliches Geschlecht**

Eine geschlechtsabhängige Penetranz wurde in mehreren Studien dargestellt. Männer erkranken fast doppelt so häufig an M. Parkinson als Frauen (Mayeux *et al.* 1995; Baldereschi *et al.* 2000; De Lau *et al.* 2004) und scheinen unterschiedlich sensibel bezüglich bestimmter Noxen und protektiver Faktoren zu reagieren (Ascherio *et al.* 2004; Frigerio *et al.* 2006; Rocca *et al.* 2008). Auch alle von James Parkinson beschriebenen Patienten waren männlichen Geschlechts.

## **1.2 Bildgebende Verfahren**

### **1.2.1 Single-Photon-Emission-Computertomographie (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET)**

Die szintigraphischen Verfahren Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sowie die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) liefern mithilfe unterschiedlicher radioaktiv markierter Tracer Aufschluss über die strukturelle sowie biochemische Integrität des nigrostriatalen Systems. So kann kontralateral zu der betroffenen Körperhälfte durch den Nachweis einer vermin-

derten Aktivität des Dopamin-Stoffwechsellenzym Dopa-Decarboxylase mittels 18-F-Dopa-PET sowie durch die Messung einer verminderten Dopamintransporterdichte (DAT) mittels SPECT bereits in Frühstadien die Diagnose gesichert werden (Brucke *et al.* 1997; Eshuis *et al.* 2009). Beide Methoden sind allerdings mit einer gewissen Strahlenbelastung und hohen Kosten verbunden und daher bisher nur in Ausnahmefällen zur Diagnosesicherung, sicherlich aber nicht als Screening-Instrument zur primären Detektion von Risikopersonen, geeignet.

### 1.2.2 Transkranielle Sonographie

Ein schnell durchzuführendes, nicht-invasives, kostengünstiges Untersuchungsverfahren, das keinerlei radioaktive Strahlenbelastung bedarf, stellt die transkranielle Sonographie („transcranial sonography“, TCS) dar. Im Jahr 1995 beschrieben Becker und Kollegen bei Parkinson-Patienten erstmals eine Anhebung des B-Modus-Ultraschallsignals im anatomischen Gebiet der Substantia nigra (SN), die sie als „SN-Hyperechogenität“ bezeichneten (Becker *et al.* 1995). Mehrere Folgestudien belegten, dass sich dieses Merkmal charakteristischerweise bei neun von zehn Patienten (Berg *et al.* 2001b; Berg *et al.* 2001c) und in Übereinstimmung mit pathologischen sowie funktionellbildgebenden Befunden besonders kontralateral zur betroffenen Körperseite stärker ausgeprägt darstellt (Berg *et al.* 2001b). Eine größere SN-Fläche steht sowohl beim IPS als auch bei der genetisch bedingten PARKIN-Form im Zusammenhang mit einem früheren Krankheitsausbruch (Walter *et al.* 2004b; Walter *et al.* 2006) und häufigeren Komplikationen wie Fluktuationen, Dyskinesien oder Freezing (Berg *et al.* 2001b). Im Krankheitsverlauf änderte sich die Größe des ermittelten SN-Areals in einer Studie auch nach fünf Jahren nicht, während sich die klinischen Beschwerden deutlich verschlechtern (Berg *et al.* 2005). SN-Hyper-echogenität per se scheint daher keinen Marker für die klinische Schwere der Erkrankung, deren Stadium oder Dauer darzustellen (Berg *et al.* 1999a; Spiegel *et al.* 2006; Walter *et al.* 2007a), sondern muss eher als Zeichen einer (subklinischen) Veränderung des nigrostriatalen Systems gewertet werden. Longitudinale Verlaufsstudien des SN-Status in Abhängigkeit

vom Lebensalter stehen noch aus. Trotz der geringen Größe des planimetrisch vermessenen Areals besteht auch bei unterschiedlichen Untersuchern eine hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (Berg *et al.* 2008) und aufgrund ihrer hohen Sensitivität (90.7%) zeichnet sich die TCS in spezialisierten Zentren bereits als wertvolle Untersuchungsmethode in der Frühdiagnostik der Parkinson-Erkrankung aus (Gaenslen *et al.* 2008).

### **1.2.2.1 Methodische Grundlagen der TCS**

Die Pars squamosa des Jochbeins am oberen vorderen Ohransatz stellt in ca. 90% der europäischen Allgemeinbevölkerung aufgrund ihrer dünnen Beschaffenheit ein suffizientes Schallfenster zur Durchführung der transkraniellen Ultraschall-Untersuchung dar (Aaslid *et al.* 1982; Puls *et al.* 1999). Mittels 2,5-Mega-Hertz-Sonde werden Ultraschallwellen durch den Schädelknochen gesendet, die je nach Konstitution der angrenzenden Gewebearten unterschiedlich stark gestreut oder reflektiert werden (Echogenität). Diese Schallwellen werden von der Sonde detektiert, in Abhängigkeit ihrer Amplitudenstärke elektronisch kodiert und als graustufiges Bild zweidimensional abgebildet: echoreiche Strukturen stellen sich hell (hyperechogen), echoarme dunkel dar (hypoechoegen).

Bei horizontaler Schallkopfausrichtung an der orbitomeatalen Linie ist der Hirnstamm durch Dichteunterschiede zum umgebenden Gewebe als schmetterlingsförmige, hyperechogen begrenzte Struktur zu erkennen (Becker *et al.* 1995). In deren vorderen Anteil ist die SN vor dem kreisrunden Nucleus ruber liegend beim Gesunden meist kommaförmig als schwach echogene Struktur vom Hirnstamm abzugrenzen und planimetrisch quantifizierbar (Behnke *et al.* 2003). SN-Hyperechogenität (SN+) wird als eine SN-Fläche oberhalb des 90. Perzentilenwerts einer gesunden Kohorte definiert (Berg *et al.* 2008).

### **1.2.2.2 Das Phänomen SN-Hyperechogenität (SN+)**

Wie genau es zu dem Phänomen der SN-Hyperechogenität kommt, ist noch nicht abschließend geklärt. Sowohl in Tiermodell- als auch humanen post-

mortem Analysen stehen erhöhte Eisen-, H- und L-Ferritinspiegel sowie verminderte Neuromelaninmengen neben Sequenzvariationen des Ceruloplasmin-Gens (Hochstrasser *et al.* 2004) in deutlichem Zusammenhang mit einer ausgeprägteren SN-Echogenität (Berg *et al.* 1999b; Berg *et al.* 2002; Zecca *et al.* 2005; Berg 2006). In den ersten dreißig Lebensjahren findet eine zerebrale Eisenakkumulation statt, welche bis zur 8. Lebensdekade relativ konstant bleibt und erst danach weiter fortschreitet (Schenck 2003). SN-hyperechogene Befunde werden jedoch besonders bei Kindern unter 10 sowie Personen über 70 Jahren überdurchschnittlich häufig gefunden, weshalb Eisen allein das Ultraschall-phänomen nicht bedingen kann (Berg *et al.* 1999a; Iova *et al.* 2004; Behnke *et al.* 2007). Zudem stellen sich eisenreiche Strukturen, wie das Pallidum oder die SN bei MSA- und PSP-Patienten, in der Regel ebenfalls nicht hyperechogen dar (Dexter *et al.* 1992; Walter *et al.* 2004a; Walter *et al.* 2007b). Aktuelle Untersuchungen fanden nun einen Zusammenhang zwischen SN+ und Mikrogliaaktivierung als Ausdruck zellulären Stresses (Berg *et al.* 2010a), der insbesondere in frühen Krankheitsstadien bei M. Parkinson zu beobachten ist (Halliday und Stevens 2011). Ein gängiges Tiermodell zur Erforschung des PS stellt die Injektion von 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) dar. MPTP ist ein synthetisch hergestellter Heroin-Ersatzstoff, der selektiv die Neuronen der SN zerstört und zu abnorm reduzierten 18-F-Dopa-PET-Befunden führt (Calne *et al.* 1985), wie sie auch für das IPS typisch sind. Subramanian und Kollegen fanden in einer Rhesus-Affen-Studie nach MPTP-Injektion deutliche, hyperechogene Veränderungen der SN-Befunde mittels TCS, wobei sie lediglich eine qualitative Kategorisierung i.S. von auffällig versus nicht-auffällig vornahmen (Subramanian *et al.* 2010). Diese Ergebnisse unterstreichen trotz der toxisch bedingten Veränderungen im MPTP-Modell Zusammenhänge zwischen erhöhten Eisenmengen (He *et al.* 2003), (reaktiver) Mikrogliaaktivierung als Ausdruck zellulären Stresses und einem hyperechogenen SN-Status.

Eine genetische Komponente an der Ausprägung des Merkmals SN+ scheint ebenfalls eine Rolle zu spielen, da sowohl Kinder von Parkinson-Patienten (Ruprecht-Dörfler *et al.* 2003; Schweitzer *et al.* 2007) als auch klinisch gesunde



Personen mit Mutationen u.a. des PARKIN- und LRRK2-Gens sowie fast alle Patienten monogenetisch vererbter Formen eine deutlich echoreichere SN aufweisen (Walter *et al.* 2004b; Brockmann und Hagenah 2010).

### **1.2.2.3 TCS-Bildgebung in der Differential- und Frühdiagnostik**

Differentialdiagnostisch kann mithilfe der transkraniellen Sonographie ein IPS mit großer Sicherheit von post-traumatischen (Kivi *et al.* 2005), vaskulären (Tsai *et al.* 2007) und atypischen Parkinson-Syndromen wie PSP (keine  $\alpha$ -Synukleinopathie) (Walter *et al.* 2003; Walter *et al.* 2004a; Behnke *et al.* 2005), MSA (Walter *et al.* 2003; Behnke *et al.* 2005; Walter *et al.* 2007b) aber auch von RLS („*restless legs syndrome*“) (Schmidauer *et al.* 2005; Godau *et al.* 2007) und essentiellen Tremorerkrankungen abgegrenzt werden (Doepp *et al.* 2008). Eine Abgrenzung gegenüber der CBD und der DLB, die ebenfalls mit einem hyperechogenen SN-Status einhergehen, ist mittels TCS nicht sicher möglich (Walter *et al.* 2004a; Walter *et al.* 2006). Darüber hinaus gibt es immer mehr Studien, die auch die Anwendung in der Frühdiagnostik nahe legen: so wurde bei vierzehn initial neurologisch unauffälligen Studienteilnehmern mit SN+ im weiteren Verlauf eine Parkinson-Erkrankung diagnostiziert (Berg *et al.* 2008). In einer anderen prospektiven Studie konnte bei Personen mit klinisch auf sehr frühen M. Parkinson hinweisenden Symptomen unter Einbeziehung des sonographischen Status ein IPS mit einem positiven prädiktiven Wert von 95% vorhergesagt werden (Gaenslen *et al.* 2008).

### **1.2.2.4 Assoziationen von SN+ bei Gesunden - Risikofaktor für Morbus Parkinson?**

Epidemiologische Untersuchungen ergaben, dass 10-16% der gesunden Allgemeinbevölkerung das bei Parkinson-Patienten erstmals beschriebene hyperechogene Ultraschallsignal der Substantia nigra aufweisen (Berg *et al.* 1999a; Berg *et al.* 2001b; Walter *et al.* 2002; Huang *et al.* 2007b; Ressler *et al.* 2007; Stockner *et al.* 2007; Stockner *et al.* 2009), das auch starke Assoziationen mit IPS-Risikofaktoren wie der erstgradigen Verwandtschaft mit

einem Parkinson-Patienten (Ruprecht-Dorfler *et al.* 2003; Liepelt *et al.* 2008) und dem männlichen Geschlecht (Schweitzer *et al.* 2007a; Liepelt *et al.* 2008) zeigte. Berg und Kollegen fanden 1999 in der ersten Assoziationsstudie mit SN-Hyperechogenität mittels 18-F-Dopa-PET-Untersuchung bei 60% der neurologisch gesunden Probanden mit einer SN-Fläche  $>.25\text{cm}^2$  eine deutliche Dopamin-Stoffwechselreduktion des Striatums (Putamen, Nucleus caudatus) im Vergleich zu Personen mit normoechogenem SN-Status (Berg *et al.* 1999a). Behnke und Kollegen bestätigten diese Befunde in einer aktuelleren Studie (Behnke *et al.* 2009).

SN+ weist mit ca. 10% die gleiche Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung wie die sporadisch vorkommende inzidentielle Lewy-Körperchen-Krankheit („*incidental Lewy body disease*“, iLBD) bei über 60jährigen auf (Gibb und Lees 1988; Braak *et al.* 2003; Klos *et al.* 2006), die wie das IPS zu einer Subgruppe der  $\alpha$ -Synkleinopathien gehört und als Vorstufe der Parkinson-Erkrankung erachtet wird (Gibb und Lees 1988; Fearnley und Lees 1991; Braak *et al.* 2003; Mikolaenko *et al.* 2005; Klos *et al.* 2006). Allerdings ist ähnlich wie bei Personen mit post-mortem diagnostizierter iLBD ebenfalls nicht davon auszugehen, dass alle Betroffenen mit SN+ zu Lebzeiten ein IPS entwickeln, sondern nur eine Subgruppe erkranken wird, Berg und Kollegen schätzten diese auf ca. 5% (Berg *et al.* 2001a). Aktuelle Untersuchungen berechneten mittlerweile ein 17-fach höheres Risiko für Personen mit SN+ (Berg 2011; Berg *et al.* 2011), weshalb ein hyperechogener SN-Status als weiterer Risikofaktor für die Erkrankung an einem IPS gewertet werden sollte.

Diese Schlussfolgerung erfolgt nicht zuletzt auch aus der Assoziation von SN+ mit den sog. prämotorischen (prodromalen) Markern, sowie kognitiven und (nicht-) motorischen Auffälligkeiten, die in den Kapiteln 1.3 und 1.4 jeweils am Ende der Kapitel zur Darstellung kommen werden.

### **1.2.3 Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein weiteres nicht-invasives Verfahren, das gut zur objektiven Darstellung der neuronalen Morphologie geeignet ist.

Zum Zeitpunkt des Studiendesigns lagen kaum Daten früher Erkrankungsstadien vor (Bartzokis *et al.* 1993) und die MRT-Routinebildgebung diente in erster Linie der differentialdiagnostischen Abklärung gegenüber sekundären und bestimmten atypischen Parkinson-Syndromen (Mahlknecht *et al.* 2010). Eine exakte Unterscheidung zwischen Patienten und Gesunden war in der Frühphase nicht möglich (Tolosa *et al.* 2006). Oikawa und Kollegen berichteten 2002, dass das anhand von T2-gewichteten Bildern (s. Kapitel 1.2.3.1) als SN bezeichnete Areal nicht dem anatomischen Korrelat der SN entsprach, sondern Teile der angrenzenden anteromedialen Hirnschenkel mit einbezog bzw. nur die SN pars compacta (SN pc) umfasste. Mittels protonengewichteter Bilder war die SN jedoch in Übereinstimmung mit den histologischen Befunden exakt lokalisierbar (Hirsch *et al.* 1989; Oikawa *et al.* 2002). Fearnley und Lees beschrieben in ihrer histologischen Arbeit einen Zellverlust der SN von 50-70%, bevor die ersten Symptome der Parkinson-Erkrankung zutage treten (Fearnley und Lees 1991). Aufgrund dieser Befunde ergab sich für die hier vorliegende Arbeit die Fragestellung, ob eine dreidimensionale MR-tomographische Bestimmung des gesamten SN-Volumens als weitere Methode in der Frühdiagnostik von Nutzen sein könnte und ggf. bereits bei Personen mit SN+ Veränderungen zu finden sind.

#### **1.2.3.1 Grundlagen der MRT**

Atome mit ungerader Gesamtzahl ihrer Protonen und Neutronen induzieren durch deren Eigendrehimpuls, den sog. Kernspin, ein magnetisches Feld, das unter normalen Bedingungen nicht detektierbar ist. Legt man ein äußeres, starkes Magnetfeld  $B_0$  an, richten sich die Spins gleichzeitig in einer für sie energetisch günstigen Position parallel bzw. antiparallel zum Magnetfeldvektor aus. Dieser stellt die sog. z-Achse dar, um die die Spins mit der Larmorfrequenz

$\omega$  kegelförmig kreiseln (Präzession).  $\omega$  nimmt direkt proportional mit der Stärke des Magnetfeldes  $B_0$  zu und hängt dabei von der für das jeweilige Isotop spezifischen gyromagnetischen Konstante  $\gamma$  ab:  $\omega = \gamma \cdot B_0$ . Da die Spins nicht phasensynchron präzedieren, heben sich die x- und y-Achsenvektorenwerte gegenseitig auf. Durch Applikation eines weiteren, der Larmorfrequenz entsprechenden Hochfrequenz-Impulses (HF-Impuls) im Winkel von  $90^\circ$  wird Energie auf die Spins übertragen, die sie in die x-y-Ebene auslenkt und die phasensynchrone Quermagnetisierung der Spins damit messbar macht.

Nach Ende des HF-Impulses geben die Spins die zugeführte Energie sofort wieder als elektromagnetische Strahlung ab und verlieren ihre Quermagnetisierung („*free induction decay*“, FID), während sie in Richtung ihres energetisch günstigsten Ausgangszustand entlang der z-Achse zurückklappen (Längsmagnetisierung). Durch Applikation repetitiver  $180^\circ$ -HF-Pulse bei Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (TSE) ist es nach dem FID möglich, innerhalb der Dauer von  $T_2$  weitere phasenkohärente Signale, die sogenannten Spin-Echos, wiederherzustellen und zur Bildberechnung zu nutzen. Die Zeit bis zum Auftreten der Spin-Echos wird als TE (*echo time*, Echozeit) bezeichnet. Ein neuer Messzyklus mit erneutem  $90^\circ$ -Puls beginnt nach TR (*repetition time*, Wiederholzeit). Durch Schaltung von Gradienten ist eine Ortskodierung der Signale möglich. Die TE- und TR-Einstellungsvariationen bedingen die Effekte der verschiedenen Sequenzen. Empfängerspulen des MR-Tomographen nehmen die elektromagnetischen Wellen der phasensynchron präzedierenden Spins auf. Eine Software wandelt die Daten mittels Fourier-Transformation pro Bildausschnitt (Voxel) in graustufencodierte zwei- bzw. dreidimensionale Bilder um (Siemens AG 2003).

### **T1- und T2- Relaxation**

Zur standardisierten Beurteilung des Gewebes werden unterschiedliche Charakteristika der Kernspins genutzt: die Zeit  $T_1$ , bis ca. 63% der Spins wieder ihre Ursprungsausrichtung entlang der z-Achse erreicht haben sowie die Zeit  $T_2$ , bis nur noch 37% der Spins phasensynchron präzedieren und ca. zwei Drittel ihre Quermagnetisierung verloren haben. Das Zurückklappen entlang der

z-Achse wird besonders durch Wechselwirkungen der Spins und ihrer Umgebung durch deren Molekülgröße, -art und Mobilität bedingt (T1; Spin-Gitter-Relaxation). Zusätzlich zu diesen führen Spin-Spin-Interferenzen durch lokale Magnetfeldveränderungen dephasierender Spins zu der raschen Abnahme der Quermagnetisierung (T2). Beide Prozesse verlaufen exponentiell und sind für unterschiedliche Gewebe spezifisch. Die kürzesten Relaxationszeiten zeigt Fettgewebe, gefolgt von der fettreichen weißen und der grauen Substanz, die längsten verzeichnet Liquor.

### **Stärken unterschiedlicher Sequenzen**

Je nach Sequenzen können unterschiedliche Kontrasteffekte visualisiert werden: protonengewichtete Bilder mit kurzen TE- und langen TR-Zeiten sind stark von der Dichte der Protonen im untersuchten Gewebe abhängig und stellen protonenreiche Voxel hyperintens dar.

T1-gewichtete Bilder sind durch kurze TE- und TR-Zeiten weniger stark von den Spin-Spin-Wechselwirkungen und der Protonendichte abhängig, zeigen aber dennoch für verschiedene Strukturen ähnlicher Protonendichte sehr spezifische Relaxationszeiten und sind daher gut zur anatomischen Darstellung geeignet.

T2-gewichtete Bilder sind ebenfalls weniger von der Protonendichte eines Gewebes abhängig und eignen sich aufgrund längerer TE- und TR-Zeiteinstellungen zur Darstellung von Inhomogenitäten des lokalen Magnetfeldes, wie es in Form hypointenser Areale z.B. infolge eines vermehrten Eisenvorkommens zu beobachten ist (Drayer *et al.* 1986; Grabill *et al.* 2003; Kaur *et al.* 2003). In der Spin-Echo-Bildgebung stellen sich Strukturen mit langen T1-Werten dunkel (hypointens), mit langen T2-Zeiten hell (hyperintens) dar.

### **1.2.3.2 Assoziationen zwischen SN+ und MR-tomographischen Befunden**

Die Assoziation zwischen MRT- und TCS-Befunden wurde bisher nur an zwei Gruppen gesunder Probanden untersucht. Die erste Studie von Berg und Kollegen ergab zwar stärkere relative Signalstärken, es fanden sich jedoch keine bedeutsamen T2-Zeitenunterschiede (Berg *et al.* 1999a). Behnke und Kollegen ermittelten in ihrer SN+ Gruppe hingegen deutlich kürzere T2-Zeiten im Ver-

gleich zur SN- Gruppe, welche zudem zwischen den Ergebnissen der IPS-Patientengruppe und der SN- Gruppe zu verorten waren (Behnke *et al.* 2009).

Ziel der hier vorgestellten Studie war es, die von Oikawa und Kollegen vorgestellte Methode an Personen mit SN-, SN+ und Parkinson-Patienten im Frühstadium der Erkrankung (IPSf) anzuwenden und einerseits Aufschlüsse über die gruppenspezifische SN-Morphologie sowie andererseits Hinweise auf ihre Nützlichkeit als weiteres, nicht-invasives, Untersuchungsverfahren für mögliche Risikopersonen zu evaluieren, das keinerlei Belastung durch radioaktive Substanzen mit sich bringt.

### **1.3 Nicht-motorische Marker des Morbus Parkinson**

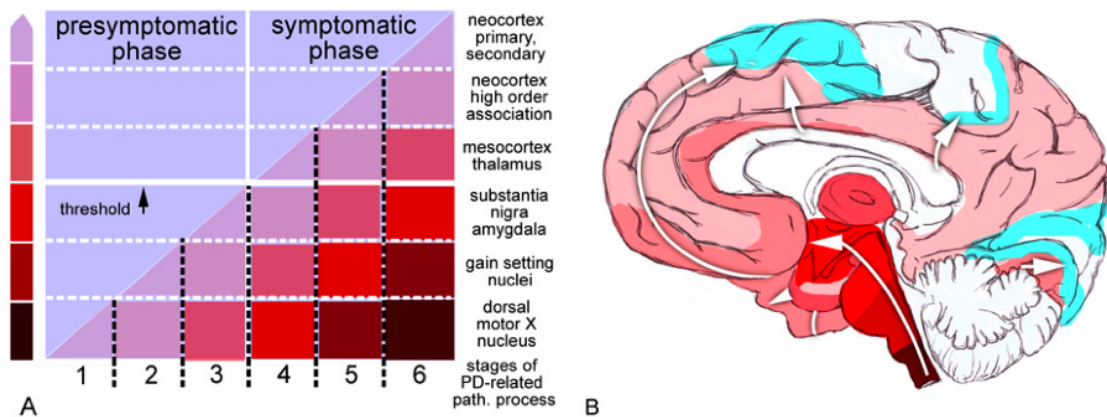
Neben den typischen motorischen Symptomen erlangen die Beeinträchtigungen vegetativer, emotionaler und kognitiver Funktionen nicht nur zunehmende Bedeutung für die Frühdiagnostik und das Verständnis pathophysiologischer Prozesse – sie stellen auch die Hauptfaktoren für die im weiteren Krankheitsverlauf des IPS subjektiv empfundene Lebensqualität dar (Visser *et al.* 2008; Quelhas und Costa 2009).

#### **1.3.1 Die prämotorische Phase und das Erklärungsmodell nach Braak**

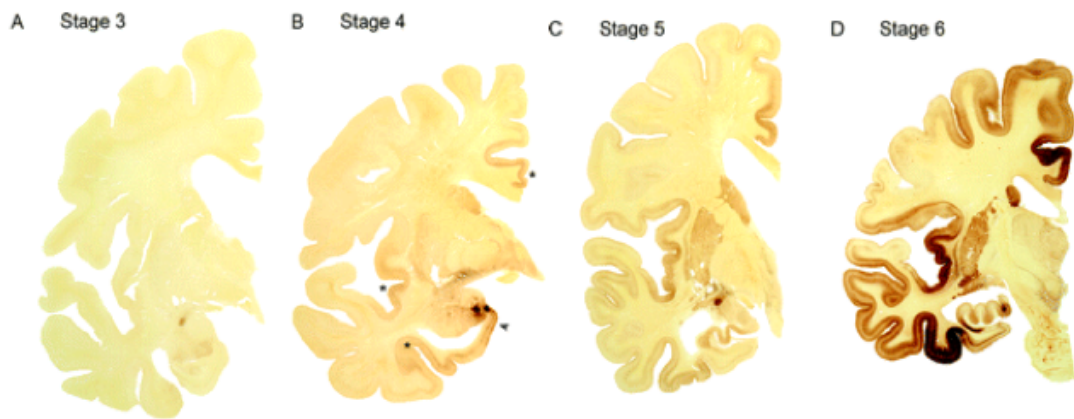
Der Manifestation der motorischen Auffälligkeiten geht bereits eine vermutlich mehrere Jahre andauernde, „prämotorische“ (=präklinische) Phase voraus (Koller *et al.* 1991; Morrish *et al.* 1996; Gonera *et al.* 1997; Berg 2007), die durch - für sich alleine betrachtet - uncharakteristische Symptome geprägt ist, welche im weiteren Krankheitsprozess gehäuft und stärker ausgeprägt auftreten können (Maetzler *et al.* 2009). Oft berichten Patienten erst im Nachhinein über die damals unspezifischen Beschwerden, die in kein Gesamtbild einzuordnen waren. Man kann diese initial unspezifischen, im weiteren Verlauf jedoch IPS-typischen Auffälligkeiten daher auch als prodromale Marker

(proM) bezeichnen und in „nicht-motorische“ und „motorische Prodromi“ einteilen (griechisch: *pro* = vor, *dromos* = Lauf).

Braak und Kollegen stellten 2002 ein histopathologisches Modell der sich stufenweise vom Rückenmark (Stadium 1+2) über den Hirnstamm (Stadium 3+4) zur Großhirnrinde (Stadium 5+6) ausbreitenden ( $\alpha$ -Synuklein-)Pathologie der Parkinsonerkrankung vor (Braak *et al.* 2002). Diese ist in Form sog. Lewy-Neuriten (LN) und Lewy-Körperchen („Lewy bodies“, LB) in Regulationszentren zu verzeichnen, die für die Integrität sowohl sensorischer, vegetativer, kognitiver, emotionaler als auch motorischer Funktionen von Bedeutung sind und daher das Zustandekommen der Prodromi sowie der späteren Symptome erklären kann (s. Abbildungen 1 und 2).



**Abbildung 1: Histopathologisches Modell des M. Parkinson aus Braak *et al.* (2004). Die Pfeile (B) kennzeichnen die sich vom Hirnstamm bis zur Hirnrinde ausbreitenden pathologischen Veränderungen, die die präsymptomatische (prämotorische; A: 1-3) und symptomatische Phase (A: 4-6) kennzeichnen.**



**Abbildung 2: Progression kortikaler Lewy-Body-Aggregate in den Stadien 3 - 6 nach Braak (aus Braak und Del Tredici, 2008).**

### 1.3.2 Hyposmie

Die verminderte bis nicht mehr vorhandene Fähigkeit, Duftstoffe wahrzunehmen, zu differenzieren und zu identifizieren stellt bei 80-90% der IPS-Patienten neben den motorischen Defiziten *das* charakteristischste Symptom des Frühstadiums (IPSf) dar (Doty 2007). Es scheint im Krankheitsverlauf weitgehend stabil vermindert zu bleiben (Maetzler *et al.* 2009) und nicht medikamentös modifizierbar zu sein (Doty *et al.* 1988). Der Zeitraum zwischen dem Auftreten auffallend schlechter Riechfähigkeit und den ersten motorischen Symptomen wird von einigen Autoren auf weniger als sieben Jahre geschätzt (Marras *et al.* 2005; Ross *et al.* 2008). Eine Assoziation mit nigrostriatalem Dopaminmangel wurde bei Parkinson-Patienten, deren klinisch gesunden Angehörigen mit unklarer Riechstörung (Berendse und Ponsen 2009), heterozygoten PINK1-Mutationsträgern, die gleichzeitig motorische Auffälligkeiten aufwiesen (Eggers *et al.* 2010) sowie bei >60Jährigen mit altersassoziierter nigrostriataler Denervation gefunden (Wong *et al.* 2010). Einen noch größeren Einfluss scheinen jedoch cholinerge Defizite auszuüben (Shimada *et al.* 2009; Bohnen *et al.* 2010).

Neben Parkinson-Patienten weisen auch Personen mit iLBD (Ross *et al.* 2006), klinisch gesunde Angehörige ersten Grades familiär wie auch idiopathisch erkrankter Parkinson-Patienten deutlich öfter pathologische Riechleistungen auf, die zwischen den Ergebnissen von Gesunden und Patienten liegen



(Markopoulou *et al.* 1997; Montgomery *et al.* 1999; Ponsen *et al.* 2004; Berendse und Ponsen 2006) und bei zusätzlich reduzierter DAT-Aktivität ein über 12%iges Risiko tragen, innerhalb von fünf Jahren an M. Parkinson zu erkranken (Ponsen *et al.* 2010).

### **Assoziationen zwischen Hyposmie und SN+**

Immer mehr Studien zeigen Zusammenhänge zwischen SN-Hyperechogenität und verminderten Riechleistungen: ein Drittel einer Patientengruppe, die unter einer pathologischen Riechminderung unklarer Ursache (idiopathische Hyposmie) litt, wies in der TCS ein abnorm vergrößertes SN-Areal auf. 123-I-FP-CIT-SPECT-Untersuchungen zeigten bei der Hälfte diesen Personen mit SN+ eine pathologische und bei einem weiteren Fünftel eine grenzwertig pathologische Reduktion der striatalen Dopaminrezeptorenmenge (Sommer *et al.* 2004). Prospektive Studien ergaben, dass eine Störung des Geruchssinns in Zusammenhang mit abnorm reduzierten nigrostriatalen Stoffwechselfvorgängen (SPECT) und SN-Hyperechogenität bei Patienten mit idiopathischer Hyposmie ein sieben prozentiges Risiko darstellt, an einem IPS zu erkranken (Ponsen *et al.* 2004; Sommer *et al.* 2004; Berendse und Ponsen 2006; Haehner *et al.* 2007). Weitere Langzeitstudien stehen jedoch noch aus. In einer großen epidemiologischen Studie wiesen auch neurologisch unauffällige Personen mit SN+ überdurchschnittlich häufig verminderte Riechtestleistungen auf (Liepelt *et al.* 2009; Berg *et al.* 2010b).

### **1.3.3 Depression**

Bis Anfang der 70er Jahre wurden die depressiven Beschwerden an M. Parkinson Leidender als „reaktiv“ auf die krankheitsbedingten Beeinträchtigungen beschrieben (Mindham 1970). Spätere Studien zeigten jedoch, dass es keinerlei Zusammenhang zwischen der Schwere der depressiven Symptomatik und dem Ausmaß der Einschränkungen durch die Parkinson-Erkrankung per se gibt (Brown und Jahanshahi 1995) und führten die Befunde auf Dysbalancen des serotoninergen (Politis *et al.* 2010), (nor-)adrenergen und dopaminergen

Transmittersystems zurück (Robins 1976; Santamaria *et al.* 1986; Remy *et al.* 2005). Bis zu einem Viertel der Patienten berichtet, schon Jahre vor Diagnosestellung Phasen von Freudlosigkeit, Antriebsarmut und Interesselosigkeit erlebt zu haben (Mindham 1970; Shaw *et al.* 1980; Ravina *et al.* 2007). Auch bestimmte, bis zu Jahrzehnte vor der Erkrankung beobachtete Charaktermerkmale, wurden in vielen Studien als - umstrittene (Berg *et al.* 2001b) - Parkinson-Persönlichkeit beschrieben, die sich durch starken Perfektionismus, ein hohes Verantwortungsgefühl, Introvertiertheit, weniger empfundene Freude und hohe Moralverbundenheit auszeichnet (Booth 1948; Poewe *et al.* 1983). Durchschnittlich vier von zehn Patienten leiden unter depressiven Verstimmungen bis hin zu behandlungsbedürftigen Episoden und Angststörungen (Mayeux *et al.* 1981; Tandberg *et al.* 1996; Nuti *et al.* 2004; Lemke *et al.* 2006; Ravina *et al.* 2007). Auch Todes- oder Suizidgedanken werden berichtet (Nazem *et al.* 2008). Die absolute Prävalenz der Stimmungsveränderungen im weiteren Krankheitsverlauf ist derzeit ungeklärt, jedoch gibt es Hinweise, dass die Symptomatik wenig progredient ist (Maetzler *et al.* 2009).

### **Assoziationen zwischen depressiver Befindlichkeit und SN+**

Vier von zehn Patienten, die entweder unter einer Depression, einer Anpassungsstörung oder unter depressiven Verstimmungen litten, wiesen hyperchogene SN-Befunde auf (Walter *et al.* 2007c; Hoepfner *et al.* 2009), welche zudem signifikant mit einer größeren Asymmetrie von Finger-Bewegungsabfolgen (Finger-Tapping) und einer eingeschränkten Wortflüssigkeit assoziiert waren (Hoepfner *et al.* 2009). Daher mag die Assoziation dieser Merkmale ebenfalls mit einem erhöhten Risiko, im weiteren Leben an einem IPS zu erkranken, einhergehen. Prospektive Langzeitstudien stehen noch aus.

### **1.3.4 Störung autonomer / vegetativer Funktionen**

Ein typisches Symptom der Früh- und sogar prämotorischen Phase sind die Folgen einer pathologisch verlängerten Darmpassagezeit (Jost und Schrank 1998): in retrospektiven Studien fanden sich zwischen bis zu Jahrzehnte lang

andauernden Stuhlfrequenzunregelmäßigkeiten unklarer Ursache (Abbott *et al.* 2001) bzw. der Diagnose „Obstipation“ oder der ärztlichen Verschreibung von Abführmitteln Zusammenhänge mit einem gehäuften Auftreten mesenzephaler Lewy-Körperchen (Abbott *et al.* 2007) und M. Parkinson (Savica *et al.* 2009). Auch weitere vegetative Dysfunktionen wie eine vermehrte Speichelproduktion, Talgsekretion im Gesicht (Seborrhoe), Kreislaufregulations- und Pulsfrequenzanpassungsstörungen mit Schwindelgefühl, Übelkeit und Hypotonie, vermehrter Harndrang und sexuelle Funktionsstörungen (Gao *et al.* 2007) können bei einigen Parkinson-Patienten zwar in prämotorischen oder frühen Stadien der Erkrankung beobachtet werden, sie treten jedoch wie das Symptom „Obstipation“, bedeutsam häufiger nach mehrjährigem Krankheitsverlauf auf (Edwards *et al.* 1992; Martignoni *et al.* 1995; Sakakibara *et al.* 2001; Siddiqui *et al.* 2002; Chaudhuri *et al.* 2005; Poewe 2008).

### **Assoziation zwischen Obstipation und SN+**

Die einzigen bisher veröffentlichten Daten, die Zusammenhänge zwischen SN+ und einer verlangsamten Stuhlpassagezeit untersuchten, zeigen keine bedeutsamen Assoziationen (Liepelt *et al.* 2011). Dies mag jedoch am ehesten durch eine nicht ausreichend differenzierte Erfassung dieses Symptoms bedingt worden sein.

### **1.3.5 REM-Schlafstörungen**

Ein im Krankheitsverlauf stabiles, nicht-motorisches Symptom, das ebenfalls bereits Jahre vor Diagnosestellung bei bis zu vier von zehn Parkinsonpatienten auftritt, sind Störungen der REM-Schlafphasen (Schenck *et al.* 1996; Comella *et al.* 1998; Gagnon *et al.* 2002; Hickey *et al.* 2007). Eine Abnahme der präsynaptischen DAT-Dichte und somit ein Hinweis auf nigrale Neurodegeneration fand sich bei Patienten mit idiopathischer REM-Schlafstörung (iRBD) mittels 123-I-IPT-SPECT-Bildgebung: iRBD-Patienten wiesen eine bedeutsam geringere präsynaptische Dopaminwiederaufnahme auf, die zwischen den Ergebnissen der Gesunden und den stark verminderten Werten der Parkinsonpatienten lag

(Eisensehr *et al.* 2000; Eisensehr *et al.* 2003). Ebenfalls pathologische FP-CIT-SPECT-Befunde als Ausdruck verminderter präsynaptischer DAT-Verfügbarkeit wurden bei iRBD zudem in Zusammenhang mit starken Beeinträchtigungen sämtlicher Riechleistungen beschrieben (Stiasny-Kolster *et al.* 2005).

### **Assoziationen zwischen iRBD und SN+**

Bei 37% einer iRBD-Patientengruppe fanden Stockner und Kollegen ein hyper-echogen imponierendes SN-Areal, das zudem mit subklinischen motorischen Auffälligkeiten assoziiert war (Stockner *et al.* 2009). Dieselbe Prävalenz von SN+ fanden auch Iranzo und Kollegen in ihrer spanischen iRBD-Kohorte. Nach einem Beobachtungszeitraum von 2.5 Jahren waren 21% der iRBD-Patienten mit SN+ an M. Parkinson erkrankt (Iranzo *et al.* 2010).

### **1.3.6 Kognitive Beeinträchtigungen**

Entgegen Parkinsons Beschreibung, „die Sinne und der Intellekt“ blieben „ungeschädigt“ (1817), leiden ca. 20-37% der Patienten zu Erkrankungsbeginn unter leichten, in der Regel umschriebenen kognitiven Störungen. Die Funktionalität im täglichen Leben bleibt in frühen Stadien bei den meisten Patienten unbeeinträchtigt, so dass die Defizite nur durch spezielle Testungen als sog. „*mild cognitive impairment*“ (Hoops *et al.* 2009) festgestellt werden können und erst im weiteren Verlauf Alltagsrelevanz erlangen.

Die neuropsychologischen Einschränkungen betreffen besonders Leistungen, die einer internen Steuerung und Manipulation der Verhaltensstrategien bedürfen (Taylor *et al.* 1986). Durch von außen gegebene Stimuli können diese Defizite unter normalen Bedingungen kompensiert werden - die Patienten scheinen nicht beeinträchtigt zu sein. Bei Entzug der externen Hinweisgeber fallen jedoch schon in frühen Stadien besonders Störungen sog. exekutiver Funktionen auf, die in Teilen auch für Patienten mit Frontalhirn-Läsionen charakteristisch sind (Stern und Mayeux 1987; Dagher *et al.* 1999): das Arbeitsgedächtnis ist eingeschränkt (Lewis *et al.* 2005), Patienten sind weniger imstande, zielgerichtet und geplant zu agieren und Impulse adäquat zu unter-

drücken. Sie können ihre Handlungsstrategie im Bedarfsfall nur mangelhaft adaptieren und wiederholen ineffektive Lösungsansätze häufiger als gesunde Personen (Lees und Smith 1983; Taylor *et al.* 1986; Downes *et al.* 1989; Cooper *et al.* 1991; Owen *et al.* 1992; Dujardin *et al.* 2001). Die verbale Flüssigkeit kann eingeschränkt sein (Cooper *et al.* 1991; Dujardin *et al.* 2001). Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen sowie längere Planungszeiten werden häufig beobachtet (Bruck *et al.* 2004; Muslimovic *et al.* 2005). Darüber hinaus wurden auch Störungen des (räumlichen) Kurzzeitgedächtnisses bei erhaltener Funktion des späten Wiederabrufs und der Wiedererkennungsfähigkeit beschrieben (Taylor *et al.* 1986; Owen *et al.* 1992; Dujardin *et al.* 2001).

Im weiteren Krankheitsverlauf leidet ca. einer von fünf Parkinson-Patienten unter einem pathologischen Abbau kognitiver Leistungen, die besonders Störungen exekutiver Funktionen, des räumlichen Denkens sowie des Gedächtnisses umfassen (Brown und Marsden 1984; Bosboom *et al.* 2004). Dementielle Befunde werden im Durchschnitt nach einer Krankheitsdekade beobachtet (Huang *et al.* 2007a). Schätzungen ergaben, dass 75% der nach 10 Erkrankungsjahren noch lebenden Patienten eine Demenz entwickeln würden (Aarsland und Kurz 2010). Bestimmte genetische Veränderungen scheinen hierfür einen besonderen Prädispositionsfaktor darzustellen (Williams-Gray *et al.* 2009; Seto-Salvia *et al.* 2011).

Eine Erklärung für insbesondere frühe Störungen der Exekutivfunktionen kann ein Modell dreier nicht-motorischer Neuronenschleifen liefern, über die frontale Kortextareale, das Striatum (Ncl. caudatus), das innere Globus pallidum-Segment und die SN miteinander in Verbindung stehen (Alexander *et al.* 1986). Eine Schleife, deren Integrität für exekutive Leistungen von Bedeutung ist, schließt den dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) ein (Petrides 1992; Wise *et al.* 1996; Dagher *et al.* 1999; Manes *et al.* 2002; Lewis *et al.* 2005). Zwei weitere Systeme verbinden die o.g. Kerngebiete sowie den Thalamus mit dem lateralen orbitofrontalen Kortex (LOF) bzw. dem anterioren Cingulum (ACC). Eine Funktionsstörung der LOF- Schleife führt zu depressiver Symptomatik und Beeinträchtigungen, Verhaltenskonzepte zu reorganisieren (Cummings 1992; Dias *et al.* 1996; Remijnse *et al.* 2006; Chamberlain *et al.*

2008). Die ACC- Schleife hat essentielle Bedeutung für den motorischen sowie mentalen Aktivitätsgrad (Aufmerksamkeit), die Ausprägung adäquaten Sozialverhaltens und emotionales Empfinden (Eslinger und Damasio 1985; Damasio *et al.* 1990; Devinsky *et al.* 1995; Dagher *et al.* 1999).

Interessanterweise zeigten auch gesunde Geschwisterzwillinge an M Parkinson Erkrankter pathologische Ergebnisse verbaler Gedächtnisleistungstests, die mit einem deutlich reduzierten Dopaminstoffwechselstatus korrelierten (Holthoff *et al.* 1994). Dujardin und Kollegen fanden bei erstgradigen Angehörigen von Patienten, die an einer familiären PS-Form erkrankt waren, dass diese in Problemlösungs- und Arbeitsgedächtnistests teils erheblich schlechter abschnitten als die gesunden Kontrollpersonen (Dujardin *et al.* 1999). Dies deutet sehr auf eine genetische Disposition für beeinträchtigte kognitive Funktionen hin. In neueren Studien wurden bereits Zusammenhänge zwischen veränderten Sequenzen des MAPT-Gens (mikrotubuliassozierte Protein Tau) und reduzierten Gedächtnisleistungen sowie Variationen des COMT-Gens (Catechol-O-Methyl-Transferase) und exekutiven Dysfunktionen gefunden (Williams-Gray *et al.* 2009; Seto-Salvia *et al.* 2011).

Kognitive Defizite scheinen in ihrer Art und ihrem Ausmaß zwar durch Dopamin modulierbar, aufgrund o.g. Beobachtungen aber weitgehend unabhängig von dem Transmitterdefizit zu sein, das für die Ausprägung der motorischen Defizite verantwortlich ist (Stern *et al.* 1990; Cooper *et al.* 1991; Schneider und Pope-Coleman 1995; Wichmann und DeLong 2003; Huang *et al.* 2007a) und werden durch Dysbalancen weiterer Transmittersysteme, genetische Faktoren (Williams-Gray *et al.* 2009; Seto-Salvia *et al.* 2011) sowie in Spätstadien durch kortikale Lewy-Körperchen (Williams-Gray *et al.* 2007) mitbedingt (Dujardin *et al.* 2001; Emre 2003; Pillon *et al.* 2003; Bosboom *et al.* 2004).

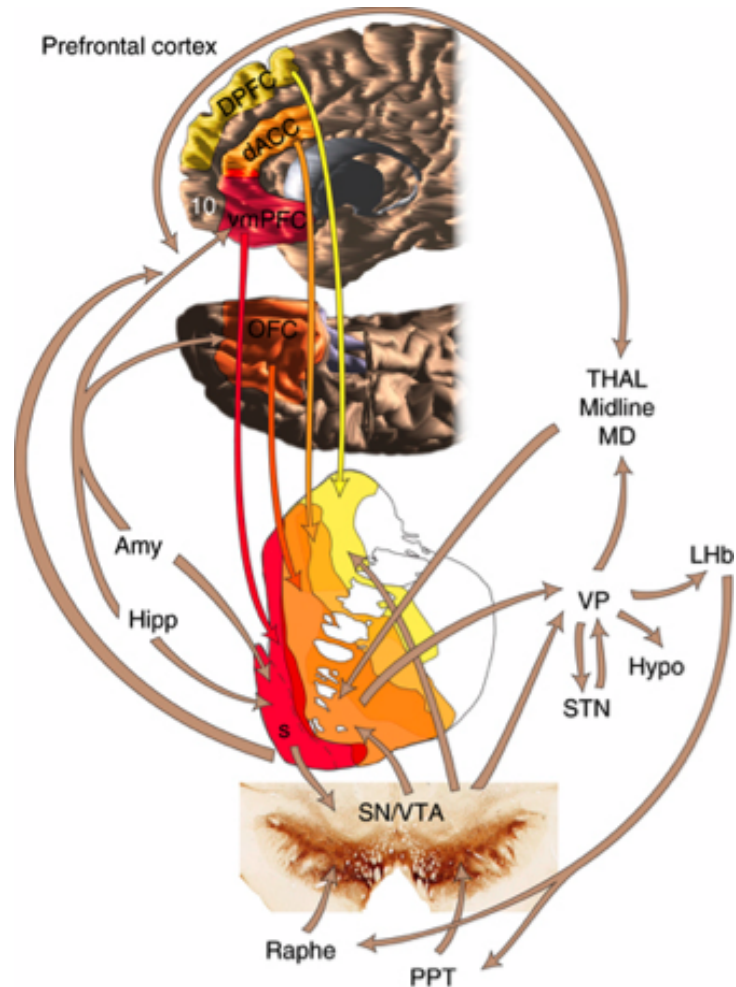


Abbildung 3: Schematische Darstellung frontostriataler Verbindungen am Beispiel des Belohnungssystems aus Haber und Knutson (Haber und Knutson 2010). Amy=Amygdala, dACC=dorsales anteriores Cingulum, dPFC= dorsaler präfrontaler Cortex, Hipp=Hippocampus, MD=medio-dorsaler Thalamuskern, LHb=laterale Habenulae, hypo=Hypothalamus, OFC=orbitofrontaler Cortex, PPT=pedunculopontine Kerne, S=Schalenregion, SNc=Substantia nigra pars compacta, STN=Nucleus subthalamicus, Thal=Thalamus, VP=ventrales Pallidum, VTA=ventrales tegmentales Areal, vmPFC=ventro-medialer präfrontaler Cortex.

### Assoziation von neuropsychologischen Veränderungen und SN+

Neuropsychologische Untersuchungen ergaben Assoziationen zwischen einem hyperechogenen SN-Status und Einschränkungen der verzögerten Wiedergabe verbaler Inhalte (Liepelt *et al.* 2008), der Wortflüssigkeit (Berg *et al.* 1999a) bis hin zu normalen, alters- und bildungsentsprechenden Ergebnissen exekutiver, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen (Berg *et al.* 1999a; Behnke *et al.*

2007). Auch bei SN-hyperechogenen Probanden sehr hohen Alters war die Wortflüssigkeit unbeeinträchtigt (Behnke *et al.* 2007).

#### **1.4 Motorische Auffälligkeiten**

Dopaminmangel führt über einen direkten sowie einen indirekten Weg innerhalb der Basalganglien zu der für M. Parkinson charakteristischen Überaktivität des glutamatergen Nucleus subthalamicus sowie einer Hemmung des GABAergen äußeren Globus pallidus-Anteils. Das relative Transmitterungleichgewicht resultiert in einer Hemmung der ventrolateralen Thalamuskern sowie einer verminderten Aktivierung bewegungskodierender Kerngebiete des Hirnstamms und des Kortex. Rigor, Tremor und die typische Bewegungsarmut sind die Folge (Obeso *et al.* 2002; Rodriguez-Oroz *et al.* 2009).

Die motorischen Leistungsveränderungen beginnen meist sehr subtil und können sich Monate bis Jahre vor Diagnosestellung durch einen einseitig verminderten Armschwung, einen kleinschrittigen Gang, ein kleiner werdendes Schriftbild, als Verspannungen oder Rheuma mißgedeutete gesteigerte Muskelanspannung und -schmerzen, Nachziehen eines Beins, eine Abnahme der Mimik sowie ein undeutlicheres, leiseres Sprechen und das Zittern eines Fingers oder der Hand in Ruhe bemerkbar machen (Lees *et al.* 2009).

Einzelne, meist leichte Befunde wie Rigor, Bradykinese, posturale Instabilität, Gangstörungen und Ruhetremor, deren Symptomatik aber nicht für die Diagnosestellung eines IPS ausreicht („*mild parkinsonian signs*“, MPS), werden bei ca. 30-40% der älteren Bewohner der Industriestaaten beobachtet (Richards *et al.* 1993; Louis *et al.* 2004). Neben der Assoziation mit einer höheren Sterblichkeit sowie einem beträchtlich gesteigerten Demenzrisiko (Bennett *et al.* 1996; Louis *et al.* 2004; Murray *et al.* 2004; Waite *et al.* 2005) erkrankte jedoch die Hälfte der im Durchschnitt 68 Jahre alten Menschen, die mindestens zwei leichte motorische Auffälligkeiten dieser Art aufwiesen, in einer niederländischen Studie innerhalb von 6 Jahren an M. Parkinson (De Lau *et al.* 2004). Das Ausmaß der gesamtmotorischen Beeinträchtigung (UPDRS III), der Bradykinese und des Rigors nimmt in den frühen Phasen der Parkinson-Erkrankung



besonders zu (Maetzler *et al.* 2009) und steht in allen Stadien in starkem Zusammenhang mit einer verminderten DAT-Verfügbarkeit (Wang *et al.* 2007) bzw. einem reduzierten Dopaminmetabolismus (Morrish *et al.* 1996). Eine lange Krankheitsdauer ist vor allem durch hinzutretende Schluckstörungen, mimische Starre sowie Phasen völliger Unbeweglichkeit bis hin zur absoluten Pflegebedürftigkeit und Immobilität gekennzeichnet (De Lau *et al.* 2006).

### **1.4.1 Kinematische Analyse**

Die motorische Leistungsbeurteilung bei IPS-Patienten erfolgt im klinischen Alltag am häufigsten anhand des dritten Abschnitts der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS III, s. Kapitel 6.6 im Anhang). Dieser weist eine gute Interrater- sowie Test-Retestreliabilität auf (Richards *et al.* 1994; Siderow *et al.* 2002). Um Bewegungsparameter jedoch objektiv zu erfassen und insbesondere auch feinere Unterschiede abbilden und auch retrospektiv analysieren und vergleichen zu können, sind objektiv-quantifizierende Verfahren notwendig. Knutsson und Kollegen führten erstmals eine foto-kinematische Analyse durch und beschrieben wie bereits vorher J. Parkinson, dass die physiologischen Bewegungsabläufe bei M. Parkinson durchaus qualitativ intakt, jedoch quantitativ beeinträchtigt seien (Knutsson 1972).

Weitere kinematische Untersuchungen zeigten, dass in frühen Erkrankungsstadien vornehmlich Störungen der Feinmotorik beobachtet werden können: die Fähigkeit, den gestreckten Zeigefinger gegen den Daumen zu tippen (Finger Tapping) wird langsamer und mit abnehmender Amplitude ausgeführt. Weniger stark aber dennoch merklich beeinträchtigt zeigten diadochokinetische Bewegungssequenzen des Handgelenkes in vertikaler oder horizontaler Ausrichtung (Kishore *et al.* 2007; Koop *et al.* 2008). Darüber hinaus konnten Armschwungseitendifferenzen, Probleme der Schrittinisation oder des raschen Wendens um 360° abgebildet werden. Die Analyse von Laufparametern wie Schrittlänge, Gehgeschwindigkeit, Symmetrie der Laufphasen sowie Zeiten des beidfüßigen Bodenkontakts ergab häufig mit denen Gesunder vergleichbare Ergebnisse (Van Emmerik *et al.* 1999; Ferrarin *et al.* 2006).

Auch für spätere Erkrankungsstadien liegen objektiv quantifizierte kinematische Daten vor, welche eine deutliche Zunahme der oben beschriebenen Einschränkungen zeigen. Die (Arm-) Hand-Bewegungen werden langsamer sowie kleinamplitudiger und Bewegungspausen bis hin zur völligen motorischen Hemmung (Freezing) treten auf (Agostino *et al.* 1998; Agostino *et al.* 2003). Das Gangbild zeichnet sich durch seinen typischen kleinschrittigen, verlangsamten Aspekt mit verlängertem, beidfüssigen Bodenkontakt und Laufbewegungsasymmetrien infolge reduzierter Schulter- und Hüftrotation aus (Knutsson 1972; Paquet *et al.* 2003). Seitendifferenzen des Armschwungs bis hin zum beidseitigen Verlust sind häufig zu beobachten und mit einem erhöhten Sturzrisiko im Krankheitsverlauf verbunden (Nieuwboer *et al.* 1998; Wood *et al.* 2002; Lees *et al.* 2009). Die Bewegungsregulation zum Erhalt der aufrechten Körperhaltung zeigte sich in Übereinstimmung mit klinischen Befunden auch in kinematischen Analysen erst nach mehreren Erkrankungsjahren deutlich eingeschränkt (Shivitz *et al.* 2006; Koop *et al.* 2008).

### **1.4.2 Motorische Leistungsbeurteilung in der Frühdiagnostik**

Präzise objektive Bewegungsparameterdaten bei Parkinson-Patienten im Frühstadium der Erkrankung (IPSt) lagen bis zum Zeitpunkt des Studiendesigns nicht vor. Ziel dieser Studie war es daher, den Stellenwert kinematischer Funktionsanalysen in der Frühdiagnostik des M. Parkinson genauer zu untersuchen. Hierfür fiel die Wahl unserer Arbeitsgruppe auf das VICON-3D-System, welches an der Universitätsklinik Tübingen als marktführendes Testverfahren bereits für Analysen fein- und grobmotorischer Bewegungsabläufe sowie Gangbilduntersuchungen verwendet wurde (Ilg *et al.* 2007; Ilg *et al.* 2008; Christensen *et al.* 2011).

### **Assoziationen zwischen motorischen Auffälligkeiten und SN+**

Motorische Auffälligkeiten wie verlangsamte Finger-Bewegungen (Finger-Tapping) (Berg *et al.* 2001a), sowie erhöhte UPDRS III-Werte und ein vermindertes Mitschwingen eines Armes sind bei Gesunden überdurchschnitt-

lich häufig mit SN+ assoziiert (Berg *et al.* 2001a; Behnke *et al.* 2007; Liepelt *et al.* 2011). Schizophrene Patienten mit hyperechogener SN entwickelten unter neuroleptischer, d.h. antidopaminergem Therapie kontralateral zur SN+ Seite signifikant häufiger parkinsonoide Nebenwirkungen als SN-Normoechogene (Berg *et al.* 2001a; Jabs *et al.* 2001). In einer weiteren Gruppe SN-Hyperechogener sehr hohen Lebensalters waren motorische Auffälligkeiten mit subklinischen, schlechteren Gedächtnis- und Wortflüssigkeitsleistungen verbunden (Behnke *et al.* 2007). Andere Studien altersheterogener Kohorten fanden keinerlei motorische Auffälligkeiten - weder im Pegboard oder Finger- und Fuß-Tapping (Berg *et al.* 1999a) noch im UPDRS III (Sommer *et al.* 2004). Vordaten zu präzisen, kinematischen Analysen der Bewegungsmuster gesunder SN-Hyperechogener lagen zum Zeitpunkt des Studiendesigns nicht vor.

Eine kinematische Quantifizierung möglicherweise klinisch schwer detektierbarer, subtiler, insbesondere feinmotorischer Bewegungsänderungen könnte jedoch helfen, etwaige Risikopersonen zu detektieren, um langfristig einen Krankheitsausbruch durch neuroprotektive Therapien hinauszuzögern.

### **1.5 Fragestellung**

M. Parkinson zählt zu den häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen weltweit und verursacht durch Störung mehrerer Neurotransmittersysteme unterschiedliche Symptome, die das tägliche Leben im weiteren Verlauf beträchtlich einschränken. Allerdings sind die ersten Frühsymptome, die man bereits im prodromalen Stadium beobachten kann, weder in Kombination und noch viel weniger für sich alleine betrachtet, spezifisch genug, um vor Ausbruch der Erkrankung eine mögliche Risikoabschätzung geben zu können. SN-Hyperechogenität (SN+) als prädiktives Merkmal ist - für sich alleine betrachtet - ebenfalls nicht spezifisch genug, geht aber dennoch mit einem beträchtlichen Risiko einher, im weiteren Leben an M. Parkinson zu erkranken. Bisherige Studien zeigten für SN-Hyperechogenität bereits Assoziationen mit vielen präklinischen Merkmalen.

Bei der Hälfte aller M. Parkinson-Patienten wird die Diagnose zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr gestellt. Somit ist anzunehmen, dass in der Risikogruppe SN+ insbesondere ab dem 50. Lebensjahr gehäuft präklinische Marker auftreten. Durch die Kombination mit mehreren Untersuchungsmethoden aus klinischen, bildgebenden, kognitiven und motorischen Testverfahren könnte eine Subgruppe mit SN+ identifiziert werden, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit an M. Parkinson erkranken wird. Dieser Subgruppe könnten gezielt neuroprotektive Therapien und eine intensivere medizinische Betreuung angeboten werden, um den Ausbruch der Parkinson-Krankheit hinauszuzögern und bei Fortschritt der therapeutischen Möglichkeiten ggf. sogar zu verhindern. Die hier vorgestellte Studie soll anhand von Daten mehrerer Dissertationsarbeiten einen umfassenden Vergleich zwischen bildgebenden sowie (nicht-) motorischen Merkmalen ziehen und folgenden Fragen nachgehen:

- 1.) Wie unterscheiden sich die drei Gruppen (SN-, SN+ IPSf) in ihren Ergebnissen der verschiedenen Methoden (Klinik, Neuropsychologie, Kinematik, MRT) voneinander?
- 2.) Welche Zusammenhänge existieren zwischen den Befunden und Leistungsprofilen der einzelnen Methoden (Klinik, Neuropsychologie, Kinematik, MRT)?
- 3.) Welche Befunde sprechen für ein erhöhtes Risiko SN-hyper-echogener Personen, an M. Parkinson zu erkranken?

## 2 Studienteilnehmer und Methoden

Für die Durchführung der hier vorgestellten Assoziationsstudie zwischen bildgebenden, kognitiven und motorischen Testverfahren zur Früherkennung des Morbus Parkinson bedurfte es einer gesunden Kontrollgruppe (SN-), einer sich im Frühstadium der Erkrankung befindenden Patientengruppe (IPSf) sowie einer Probandengruppe, die sich möglicherweise in einem prodromalen Stadium der Parkinson-Erkrankung befand und ein größeres Risiko besaß, im weiteren Leben ein IPS zu entwickeln. Aufgrund der Assoziationen eines hyperechogenen SN-Status (SN+) mit allen prämotorischen Markern wurde die dritte Gruppe daher durch Probanden mit SN+ repräsentiert.

Zwei Jahre vor Planung der hier vorgestellten Studie begann eine prospektive Langzeituntersuchung (*„Prospective validation of risk markers for the development of idiopathic Parkinson’s disease“*, PRIPS), deren Ziel es war, in einer großen Kohorte Faktoren und mögliche Prädiktoren für die Krankheitsentstehung eines IPS zu eruieren. Insgesamt 812 Personen, insbesondere Beschäftigte industrieller Großunternehmen sowie Privatpersonen des Tübinger Einzugsgebietes nahmen daran teil. Einschlusskriterien waren ein Alter von >50 Jahren, keine Hinweis auf das Vorliegen einer Parkinson-Erkrankung, ein suffizientes temporales Knochenfenster zur Erfassung des SN-Status mittels TCS sowie die schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme gemäß *informed consent* (Liepelt-Scarfone *et al.* 2011). Die Untersuchungen zum Zeitpunkt des PRIPS-Studienbeginns sowie 2 und 5 Jahre später umfassten die Erhebung des SN-Ultraschallstatus, des UPDRS III, einer Riechtestung (Sniffin’ Sticks) und des Mini-Mental-Status (MMST) sowie umfangreiche Fragebögen. Alle außer der anhand der Fragebögen erfassten Daten flossen in die hier vorgestellte Assoziationsstudie ein. Die kinematischen Daten wurden im Rahmen zweier weiterer Dissertationsarbeiten von Frau C. Urban und Frau N. Röhrich erhoben und für die Assoziationsanalysen herangezogen (s. Abbildung 4).

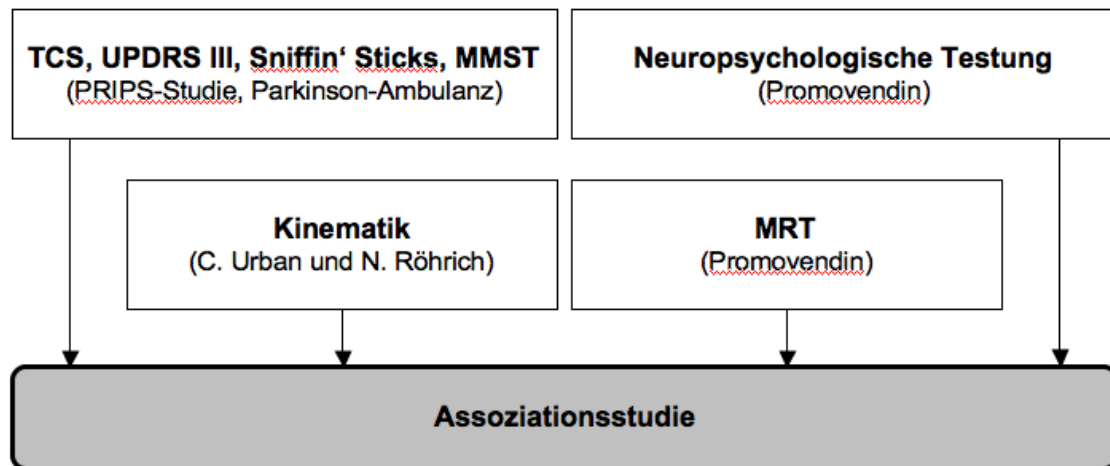


Abbildung 4: Zusammensetzung der Assoziationsstudie

## 2.1 Studienteilnehmer

### 2.1.1 Probanden ohne idiopathisches Parkinson-Syndrom (SN-, SN+)

Achtzig Personen der PRIPS-Studie nahmen an Analysen kinematischer Parameter teil, die im Rahmen zweier separater medizinischer Dissertationsarbeiten durchgeführt wurden, welche zudem auch IPS-Patienten im Frühstadium der Erkrankung untersuchten. Dreiunddreißig dieser 80 Probanden waren im Rahmen einer dritten Dissertationsarbeit bereits anhand derselben neuropsychologischen Testverfahren untersucht worden, die auch in der hier vorgestellten Assoziationsstudie verwendet wurden (s. Abbildung 5). Um Übungseffekte zu vermeiden, musste diese Testung daher mindestens 18 Monate zurückliegen. Um den zeitlichen Aufwand der Probanden so gering wie möglich zu halten, wurden insbesondere Studienteilnehmer des näheren Tübinger Umkreises kontaktiert (Auswahlkriterien). Die SN- Gruppe der hier vorgestellten Assoziationsstudie sollte 20, die SN+ Gruppe 30 Studienteilnehmer umfassen.

Basierend auf den aktuellsten SN-Befunden, welche im Rahmen der 2-Jahres-Folgeuntersuchung der PRIPS-Studie erhoben wurden, ergab sich aus den ausgewählten Probanden eine Zuteilung von 21 Personen zur SN- und von 34

Personen zur SN+ Gruppe. Infolge von drei Absagen sowie unklarer Tremorpathologien bei drei weiteren Personen reduzierte sich die Studienteilnehmerzahl auf 20 in der SN- und 29 in der SN+ Gruppe (s. Abbildung 5). Zwei Probanden der SN- und 26 Probanden der SN+ Gruppe hatten bereits an einer neuropsychologischen Testung im Rahmen einer früheren Doktorarbeit von Frau A. Wendt teilgenommen (Liepelt *et al.*, 2008), der Abstand betrug jedoch mehr als die geforderten 18 Monate.

Jeder Proband erhielt eine Aufwandsentschädigung sowie eine Erstattung der Fahrtkosten bei mehrmaliger Anreise.

### **Ein- und Ausschlusskriterien der Probanden ohne IPS (SN-, SN+)**

Neben den Einschlusskriterien der PRIPS-Studie (Alter >50 Jahre, keine Hinweise auf das Vorliegen eines IPS, ausreichendes temporales Knochenfenster und schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme gemäß *informed consent*) mussten alle Probanden mit Deutsch als Muttersprache aufgewachsen sein. Ausschlusskriterien waren zudem neurologische, akute psychiatrische, chronisch schizophrene oder den Bewegungsapparat einschränkende Vorerkrankungen. Um das Vorliegen demenzieller Prozesse auszuschließen, wurde im Rahmen der 2-Jahres-Untersuchung der PRIPS-Studie der Mini-Mental Status (MMST; deutsche Fassung: Kessler *et al.* 1990) erhoben. Ein MMST-Wert von  $\leq 24$  Punkten als Hinweis auf reduzierte kognitive Leistungen hätte ebenfalls zum Studienausschluss geführt. Ein am Tag der neuropsychologischen Testung erhobener Beck Depressions-Inventar-Wert (BDI) von  $\geq 18$  von 63 erreichbaren Punkten galt als Ausschlusskriterium, um depressiv bedingte Einschränkungen kognitiver und motorischer Leistungen in der Kontrollgruppe zu vermeiden (Westhoff 1993). Der Abstand zu einer anderen neuropsychologischen Testung musste mindestens 18 Monate betragen, um mögliche Übungeffekte zu vermeiden. Eine erfahrene Ärztin prüfte die Eignung zur Durchführung der MRT mittels klinikinternem, standardisierten Fragebogen.

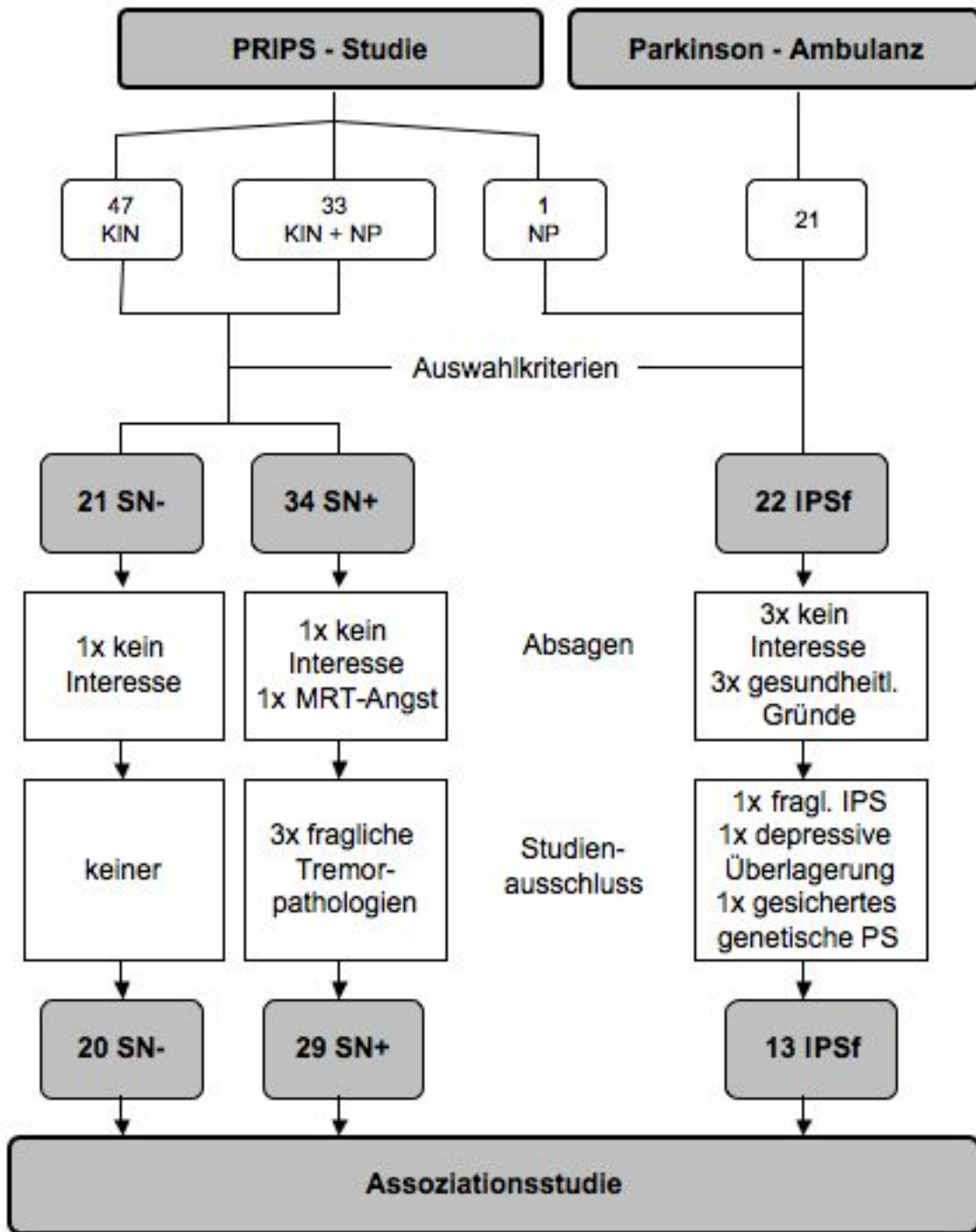


Abbildung 5: Aquise der Studienkohorte  
 PRIPS= Prospective validation of risk markers for the development of idiopathic Parkinson's disease, KIN=kinematische Testung, NP=neuropsychologische Testung, IPSf=idiopathisches Parkinson-Syndrom im Frühstadium, PS= Parkinson-Syndrom, Auswahlkriterien=Tübingen-naher Wohnort, Teilnahme an NP-Testung vor mehr als 18 Monaten.



### **2.1.2 Parkinsonpatienten**

Einundzwanzig Patienten der Parkinson-Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen wurden über den Umfang der geplanten Assoziationsstudie und deren Zielsetzung informiert. Um Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung zu untersuchen, wurden nur Patienten ausgewählt, die sich maximal im Stadium 2 nach Hoehn & Yahr befanden. Drei Patienten sagten die Studienteilnahme aus gesundheitlichen, nicht näher definierten Gründen sowie drei weitere aus mangelndem Interesse ab. Die Sicherung der Erkrankung erfolgte anhand der Kriterien der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (Hughes *et al.* 1992), so dass drei weitere Personen aufgrund unzureichender Diagnosekriterien von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden mussten. Eine Person, die im Verlauf der Langzeitstudie an M. Parkinson erkrankt war, nahm ebenfalls in der Patientengruppe an den Untersuchungen teil, so dass sich eine Gruppe aus 13 Studienteilnehmern ergab (s. Abbildung 5).

#### **Ein- und Ausschlusskriterien der Parkinson-Patienten (IPSf)**

Für alle Parkinson-Patienten galten dieselben Ein- und Ausschlusskriterien wie für die Probanden der SN- und SN+ Gruppe. Allerdings stellten depressive Vorerkrankungen keinen Ausschlussgrund zur Studienteilnahme dar, da diese dem Krankheitsbild als prämotorische Marker zugerechnet werden können. Autosomal vererbt vorliegende Parkinson-Syndrome (LRRK2, PARKIN, PINK 1, DJ-1) wurden bei allen Patienten mittels genetischer Testung im Vorfeld ausgeschlossen.

#### **Ethikkommission**

Die Studiendurchführung wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen unter dem Ethikvotum Nr. 480/2008BO1 bewilligt.

#### **Beitrag der Promovendin**

Die Promovendin selektierte und kontaktierte alle Probanden und koordinierte die Durchführung der neuropsychologischen und MR-tomographischen Untersuchung. Sie führte die neuropsychologische Testung sowie die statistische Auswertung aller hier vorgestellten Untersuchungsergebnisse durch.

## **2.2 Material**

Im Rahmen der 2-Jahres-Untersuchung der PRIPS-Studie wurden die Befunde von TCS, UPDRS III, Sniffin' Sticks und MMST von jeweils unabhängigen, verblindeten Untersuchern erhoben. Auch die neuropsychologische Testung sowie die MRT-Untersuchung wurden aktuellen Vorbefunden gegenüber verblindet durch die Promovendin durchgeführt. Die Studienleiter der Bewegungsanalyse waren gegenüber den Vorbefunden der Probanden nicht verblindet.

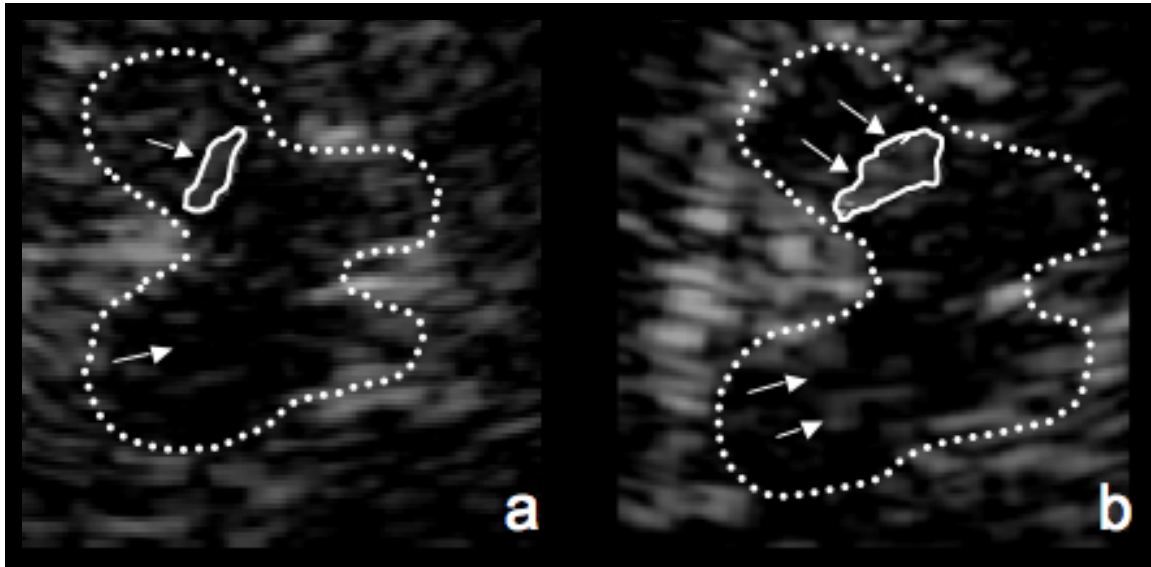
### **2.2.1 Demographische Daten**

Die Erhebung der demographischen Daten erfolgte vor der Durchführung der neuropsychologischen Testung durch die Promovendin in Anwesenheit einer erfahrenen Neuropsychologin anhand eines strukturierten Interviews. Sie umfasste das Alter, den Bildungsstatus, relevante Vorerkrankungen sowie Informationen zur Familienanamnese bzgl. M. Parkinson. Regelmäßig eingenommene Medikamente wurden ebenfalls erfasst.

### **2.2.2 Transkranielle Sonographie (TCS)**

Die Durchführung der TCS lieferte in erster Linie aktuelle Informationen über das SN-Areal und fand im Rahmen der 2-Jahresuntersuchung der PRIPS-Studie bzw. im Rahmen der Behandlung in der Parkinson-Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen statt. Der Proband saß hierbei entspannt mit um ca. 60° zurückgelehntem Oberkörper und abgestütztem Kopf vor dem Untersuchenden in einem abgedunkelten Raum. Ein erfahrener Arzt der Parkinson-Ambulanz führte den Ultraschall an einem Farbdopplergerät Elegra (Firma Siemens, Erlangen) mittels 2,5 Mega-Hertz-Sonde (Auflösung 7mm axial, 3mm lateral) von beiden Seiten durch. Die Penetrationstiefe betrug 16cm, die Dynamic Range 45dB. Die pars squamosa des Jochbeins am oberen vorderen Ohransatz stellt in 90% der Allgemeinbevölkerung aufgrund ihrer dünnen Beschaffenheit ein suffizientes Schallfenster dar.

Durch Dichteunterschiede zum umgebenden Gewebe ist der Hirnstamm als schmetterlingsförmige, hyperechogen begrenzte Struktur zu erkennen. In deren ventralen/rostralen Anteil ist die Substantia nigra ipsilateral zur Ultraschallsonde vor dem kreisrunden Nucleus ruber liegend meist kommaförmig abgrenzbar.



**Abbildung 6: TCS-Darstellung der Substantia nigra aus Todd *et al.* (2010): Bild a zeigt einen normoechogenen Befund, d.h. eine SN-Fläche  $< .20 \text{ cm}^2$  (SN-). Bild b zeigt ein hyperechogenes SN-Areal  $\geq .20 \text{ cm}^2$  (SN+).**

Die SN wurde mindestens zweimal in ihrer größten Ausdehnung dargestellt, vergrößert, mit dem Cursor umfahren und ihre Größenausdehnung in  $\text{cm}^2$  bestimmt. Eine SN-Fläche  $< .20 \text{ cm}^2$  wurde als „SN-“, eine SN-Fläche  $\geq .20 \text{ cm}^2$  wurde als „SN+“ klassifiziert. SN+ entspricht dabei definitionsgemäß einer SN-Fläche oberhalb des 90. Perzentilenwertes einer gesunden Kohorte (Berg *et al.* 2008). Zwei Parkinsonpatienten zeigten einmal rechts- und einmal linksseitig ein insuffizientes Knochenfenster, bei allen weiteren Studienteilnehmern wurden bilateral suffiziente Schallbedingungen gefunden.

## 2.2.3 Klinische Untersuchungen

### 2.2.3.1 Neurologische Untersuchung

Der neurologische Status und insbesondere die Untersuchung auf parkinson-typische motorische Auffälligkeiten wurde durch einen erfahrenen Arzt anhand des dritten Teils der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS III, s. Kapitel 6.6 im Anhang) im Rahmen der 2-Jahresuntersuchung der PRIPS-Studie (d.h. in der Regel am Tag der neuropsychologischen Testung) sowie am Tag der kinematischen Testung in der Parkinson-Ambulanz ermittelt. Die UPDRS III-Werte dieser beiden Untersuchungstage waren fast identisch ( $r_{p>.9}$ ), so dass für die hier vorgestellten Analysen die Werte des neuropsychologischen Testtages herangezogen wurden, da dieser in der Regel am zeitnahsten zu den übrigen Testungen lag. Zudem wurde im Zuge der neurologischen Untersuchung die Qualität des Armschwungs beim Gehen einer Strecke von ca. zwei mal sechs Metern bewertet und als auffällig bzw. nicht-auffällig dokumentiert. Die Einschätzung des Krankheitsstadiums erfolgte anhand der revidierten Hoehn & Yahr-Skala von 1987 (s. Kapitel 6.5 im Anhang). Die Untersuchung fand unter Einnahme jeglicher regulär eingenommener Medikamente statt. Aufgrund des frühen Erkrankungsstadiums musste nicht auf „on“- oder „off“-Phasen geachtet werden.

### 2.2.3.2 Riechprüfung (Sniffin' Sticks)

Die Fähigkeit, dargebotene Duftstoffe korrekt zu identifizieren wurde anhand der von Kobal und Hummel entwickelten Sniffin' Sticks getestet (Kobal *et al.* 1996) und fand ebenfalls im Rahmen der 2-Jahresuntersuchung der PRIPS-Studie bzw. in der Parkinson-Ambulanz statt. Zwölf Filzstifte mit unterschiedlichen Duftstoffen werden der Testperson ca. zwei cm vor den Naseneingang gehalten. Nach Nennung von vier Antwortmöglichkeiten muss die korrekte Duftbezeichnung angegeben werden („forced-choice“). Pro richtige Nennung wird ein Punkt gegeben. Weniger als neun von zwölf korrekt identifizierte Geruchsstoffe, d.h. ein Prozentrangwert  $<75$ , wurden als pathologisches Testergebnis im Sinne einer Hyposmie gewertet (Daum *et al.* 2000).

### **2.2.3.3 Obstipation**

Die Neigung zur Obstipation wurde im Rahmen des Interviews zur Erhebung der demographischen Daten eruiert. Die Studienteilnehmer wurden gefragt, ob sie eine Veränderung ihrer Stuhlgewohnheiten im Sinne einer Frequenzabnahme oder Konsistenzzunahme im Vergleich zu früheren Gewohnheiten bemerkt hatten. Wurde eine dieser Fragen mit „ja“ beantwortet, wurde das Merkmal „Obstipation“ als auffällig bewertet.

### **2.2.4 Neuropsychologische Untersuchung**

Die umfassende neuropsychologische Untersuchung setzte sich aus mehreren Testverfahren zur Erfassung allgemeiner, exekutiver und (dys-)praktischer Funktionen, der Gedächtnisleistung sowie aus computergestützten (Reaktions-) Tests zusammen und erfolgt ebenfalls unter Einnahme der regulären Medikation.

Jeder Studienteilnehmer schätzte sein aktuelles Befinden am Tag der Testung anhand des Beck Depressions-Inventars ein (Beck und Beck 1972). Alle Probanden wurden nur dann untersucht, wenn sie sich am jeweiligen Testtag durchschnittlich leistungsfähig fühlten. Bei aufkommender Müdigkeit wurde die Untersuchung unterbrochen, eine kurze Pause angeboten oder ein Folgetermin vereinbart. Dies war bei drei Kontrollprobanden berufsbedingt der Fall. Die Testungen fanden in einem ruhigen, entlegenen, reizarmen Raum statt, um Störereignisse auszuschließen. Jeder Proband erhielt die gleichen Anleitungen zu den Tests. Die Promovendin führte die Aufgaben in der Regel in der gleichen hier dargestellten Reihenfolge durch. Die Testung der computergestützten Verfahren erfolgte zwischen dem ersten und dem zweiten Teil des Logischen Gedächtnistests.

#### **2.2.4.1 Nicht-computergestützte Testverfahren**

##### **Leistungsprüfungssystem 50+ (LPS 50+) Kurzform**

Das LPS 50+ (Sturm *et al.* 1993) wurde für Probanden zwischen 50 und 90 Jahren auf Grundlage des Leistungsprüfsystems (LPS) nach Horn (1983) ent-

wickelt und dient zur Erfassung kognitiver Grundleistungen. Es gliedert sich in verbale, logische und das abstrakte visuo-konstruktive Denken prüfende Aufgaben. Die vorliegende Studie erfasste die folgenden Tests der Kurzform, anhand derer eine Einschätzung des allgemeinen Intelligenzniveaus möglich ist und als Grundlage für die Vergleichbarkeit der neuropsychologischen Testleistungen diente:

**LPS 1+2:** Die ersten beiden Tests des LPS testen das Allgemeinwissen, indem der Proband einen falsch geschriebenen Buchstaben pro Wort markieren muss.

**LPS 3:** Der LPS 3-Test prüft das logische Denkvermögen und beinhaltet die Kennzeichnung eines in eine logisch gegliederte Folge nicht hinein passenden Items.

**LPS 5:** Im LPS 5 muss der Anfangsbuchstabe eines Wortes gekennzeichnet werden, der an beliebiger Stelle pro Zeile stehen konnte. Die übrigen Buchstaben des Wortes waren nachfolgend sinngemäß angeordnet.

**LPS 6 („Wortgenerierung“):** Die Fähigkeit, Wörter mit unterschiedlichen Anfangsbuchstaben zu produzieren, wird im LPS 6 getestet. Jeweils eine Minute lang müssen Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „F“, „K“ und zuletzt „R“ geschrieben werden. Eigennamen und Wiederholungen von Wortteilen wurden in der Bewertung nicht berücksichtigt. Bei einer Patientin, deren Schreibfähigkeit beeinträchtigt war, übernahm die Versuchsleiterin das Schreiben.

**LPS 7 („Rotation“):** Der Untertest 7 erfasst die Fähigkeit, verschiedene Zeichen in ihrer räumlichen Ausrichtung zu erfassen, zu ordnen und das pro Zeile jeweils spiegelbildlich abgebildete Zeichen ausfindig zu machen.

**LPS 10 („visuelle Diskrimination“):** Ebenfalls abstrakte, visuo-konstruktive Fähigkeiten wurden im LPS 10 getestet. In einem Feld ist eine von fünf dem Probanden stets vorliegenden Formen abgebildet, der weitere Striche zugefügt wurden. Diese Form soll detektiert werden.

Die Ergebnisse des LPS 50+ (Kurzform) wurden in alterskorrigierte Prozentränge (PR) transformiert.

### **Trail Making Test A und B (TMT A u. B; CERAD plus)**

Der Trail Making Test des CERAD plus (Memory Clinic-NPZ 2005) prüft im Teil A die visuo-motorische Koordination und Konzentrationsfähigkeit, im Teil B erfasst er die Fähigkeit der räumlichen Aufmerksamkeitsteilung. Die Differenz der Bearbeitungszeiten (TMT A/B) dient als Maß für die Kompetenz zur Aufmerksamkeitsteilung.

Im TMT A müssen Zahlen von 1 - 25 in aufsteigender Reihenfolge verbunden, im TMT B Zahlen und Buchstaben in abwechselnder, aufsteigender numerisch-alphabetischer Reihenfolge miteinander verbunden werden (1-A-2-B-3-C-...). Die Reihe des TMT B endet mit der 13.

Nach einer jeweils gekürzten Übungsaufgabe wurden Fragen geklärt. Die Durchführung erfolgte mit einem Kugelschreiber, der während der Bearbeitung nicht abgesetzt werden sollte. Machte der Proband im Testverlauf einen Fehler, wurde er angewiesen, bei der letzten korrekten Zahl fortzufahren, welche ihm mitgeteilt wurde. Die Gesamtzeit zur Lösung wurde in Sekunden gemessen sowie die Fehleranzahl dokumentiert. Für die Auswertung wurden die Rohwerte in altersadaptierte Prozentränge umgewandelt.

### **Tower of London, deutsche Version (TOL-D)**

Der Tower of London (TOL; deutsche Version: Tucha und Lange 2004), ein Kugel-Stab-Modell, setzt für seine Lösung planerisches Denken voraus und prüft zudem exekutive Funktionen sowie die interne Regulationsfähigkeit des Aufmerksamkeitsniveaus.

Drei Stäbe für jeweils eine, zwei und drei Kugeln sind in aufsteigender Größe nebeneinander angebracht. Der Proband erhält die Aufgabe, in exakt der vom Untersuchungsleiter genannten Anzahl von Zügen eine auf einem Bild dargestellte Endposition der drei verschiedenfarbigen Kugeln herzustellen. Das Anheben einer Kugel galt als Beginn eines Zuges. Eine Korrektur des Plans in Form eines Zurücksetzens der Kugel war nicht möglich. Nach zwei Probeaufgaben mit nur 2 Zugmöglichkeiten folgen je fünf 3-, 4-, 5- und 6-Zug-Aufgaben. Die Testinstruktion betonte, dass die korrekte Bearbeitung der Aufgabe wichtiger sei als die Schnelligkeit der Lösung. Dennoch sollte der

Proband versuchen, so zügig wie möglich zu agieren. Die Planungszeit sowie die Gesamtzeit zur Lösung der Aufgabe wurden in Sekunden gestoppt. Die Anzahl der korrekten Lösungen wurde in bildungsnormierte Prozentränge umgewandelt.

### **Stroop-Test: Farbe-Wort-Interferenz-Test (FWIT)**

Der FWIT (deutsche Version: Bäumlner 1985) testet neben der reinen Lesegeschwindigkeit auch die Aufmerksamkeits- sowie die Nominationsfähigkeit. Der dritte Interferenz-Teil (INT) ermittelt das Vermögen, automatisierte Prozesse zu kontrollieren und misst somit die Fähigkeit zur selektiven Aufmerksamkeit.

In drei Durchgängen müssen jeweils schnellstmöglich drei Spalten mit Farbwörtern laut vorgelesen (FWL), Farbstriche benannt (FSB) und Interferenztafeln bearbeitet werden. Im INT-Teil sind Farbwörter in einer Farbe abgebildet, die nicht der Wortbedeutung entspricht. Es muss jedoch die Farbe genannt werden, in der das Farbwort abgedruckt ist: die automatisierte Leseleistung muss also zugunsten der Farbnomination unterdrückt werden. Die verwendeten Farben sind gelb, rot, grün und blau. Jeder Test wurde vor Beginn des Haupttests zwei-, max. dreimal an Beispielen eingeübt. Die Zeit jedes Testdurchgangs sowie die Zahl korrigierter sowie unkorrigierter Fehler bei den Interferenzdurchgängen wurden separat dokumentiert. Der Medianwert aller drei Durchgänge wurde pro Testteil ermittelt und in bildungsnormierte Prozentrangwerte umgewandelt.

Nach Ablauf dieser Test wurde der Proband nach seinem aktuellen Befinden und seiner Konzentrationsfähigkeit befragt und über die noch zu erwartende Testzeit informiert. Bei Bedarf wurde eine kurze Pause angeboten oder die Fortsetzung der Untersuchung auf einen weiteren Termin verabredet.

### **Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)**

Die folgenden Gedächtnistests wurden der deutschen (=revidierten) Form der Wechsler Memory Scale nach Härting *et al.* (2000) entnommen:



### **Logisches Gedächtnis (LOG I und II)**

Der Logische Gedächtnis-Test prüft die kurz- und mittelfristige verbale Gedächtnisleistung. Im ersten Teil werden zwei Geschichten mit jeweils 25 Einzelinformationen deutlich und in mäßigem Tempo vorgelesen. Dann muss der Proband diese umgehend so detailreich wie möglich nacherzählen. Ggf. wurde die Hilfestellung „Es handelte in der Geschichte von einer Frau/einem Mann...“ gegeben. Am Ende des LOG I erfolgte der Hinweis, sich beide Geschichten zu merken, da sie später nochmals abgefragt werden würden. Dreißig Minuten später erfolgte der zweite Teil, in dem zuerst die erste, dann die zweite vorgelesene Geschichte wiedergegeben werden mussten (LOG II). Auch hier wurde ggf. o.g. Hilfestellung gegeben. Nach der letzten Antwort wurde der Proband noch zweimal gefragt, ob ihm noch weitere Details einfielen und ggf. mit den nächsten Tests fortgefahren. Die Antworten wurden anhand des Auswertungsmanuals bewertet. Die Rohwerte für LOG I und II wurden separat in altersadaptierte Prozentränge umgewandelt.

### **Zahlenspannen vorwärts/rückwärts**

Die Tests „Zahlenspannen vorwärts“ und „rückwärts“ wurden durchgeführt, um die Leistung des Kurzzeit- und des Arbeitsgedächtnisses zu testen.

Zwei 3- bis max. 8-stellige Zahlen (eine Einzelzahl pro Sekunde) werden dem Probanden vorgelesen, der sie in exakt der genannten Reihenfolge wiedergeben soll. Zwei Fehlversuche innerhalb einer Kategorie stellten das Abbruchkriterium dar und es wurde mit dem nächsten Test fortgefahren. In diesem muss der Proband zwei vorgelesene Zahlenfolgen 2- bis max. 7-stelliger Zahlen in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben. Der Test wurde abgebrochen, wenn in einer Kategorie zwei falsche Antworten gegeben wurden. Pro korrekt gelöste Teilaufgabe wurde ein Punkt vergeben und die Prozentränge mittels Alterstabelle ermittelt.

### **HAWIE: Mosaiktest**

Zur Erfassung exekutiver und räumlich-konstruktiver Funktionen diente der Mosaiktest aus dem Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE; Tewes, 1991).

Mithilfe von Würfeln müssen zweidimensional präsentierte Muster nachgelegt werden. Jeder Würfel trägt eine weiße, rote, gelbe und blaue sowie eine rot-weiße und gelb-blaue diagonal halbierte Seitenfläche. Nach einer 4-Würfel-Übungsaufgabe mussten zuerst fünf weitere Muster mit 4 Würfeln in max. einer Minute imitiert werden, die letzten vier Muster mussten mit 9 Würfeln innerhalb von max. zwei Minuten reproduziert werden. Die Lösungszeiten wurden in Rohwerte transformiert und diese in altersadaptierte Prozentränge umgewandelt.

### **2.2.4.2 Computergestützte Testverfahren**

In der computergestützten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann und Fimm 2002) galt es, je nach Aufgabenstellung so schnell wie möglich eine extern an einen Laptop angeschlossene Taste zu drücken. Die akustischen Signale erfolgten mit der Lautstärkeneinstellung „6“.

#### **TAP : Alertness / Aufmerksamkeitsaktivierung**

Der Alertness-Test prüft die Fähigkeit intrinsischer (=tonischer, selbstaktivierter) sowie phasischer Aufmerksamkeitsaktivierung. Der Begriff „phasische Alertness“ beschreibt die Fähigkeit, das Aufmerksamkeitsniveau durch ein Warnsignal kurzfristig zu steigern.

Im Ausgangsbild ist ein Punkt in der Mitte des Bildschirms zu sehen. Der Proband muss so schnell wie möglich die Taste drücken, wenn dort ein Kreuz erscheint. Im ersten und letzten der vier Versuchsdurchgänge wird lediglich der visuelle Stimulus präsentiert („Alertness ohne Ton“). Im zweiten und dritten Testdurchlauf ertönte vor Erscheinen des Kreuzes zudem ein Tonsignal, dessen zeitlicher Abstand zum Kreuz zwischen 600 und 1500 msec. variiert („Alertness mit Ton“) und der Testperson anzeigt, dass das Kreuz bald erscheinen wird („Warnton“). Nur Reaktionen auf den visuellen Reiz wurde als korrekt bewertet.

Aus allen Durchgängen wurde jeweils ein Medianwert mit bzw. ohne Warnton ermittelt, welcher in alters- und bildungsadaptierte Prozenträge umgewandelt wurde. Der Kennwert der phasischen Alertness-Reaktion ergibt sich aus der Differenz der Durchgänge mit und ohne Warnton geteilt durch die Reaktionszeit ohne Warnton und wurde ebenfalls in einen Prozentrangwert transformiert.

### **TAP : Geteilte Aufmerksamkeit**

Der Untertest „Geteilte Aufmerksamkeit“ erfasst die Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsflexibilität sowie die exekutive Aufmerksamkeit.

Auf dem Bildschirm sind ein Feld mit 16 Punkten sowie mehrere, ihre Position gleichzeitig ändernde („springende“) Kreuze zu sehen. Sobald vier dieser Kreuze ein kleines Quadrat bilden, muss der Proband die Taste drücken. Im zweiten Durchgang ist zeitgleich in doppelter Frequenz der Kreuzbewegungen ein abwechselnd hoher und tiefer Ton zu hören. Der Proband soll nun die Taste nicht nur drücken, sobald vier Kreuze ein kleines Quadrat bilden sondern auch, wenn zwei gleichfrequente Töne nacheinander zu hören sind.

Die Testauswertung berücksichtigte beide Reizqualitäten gleichermaßen und ergab die mediane Reaktionszeit, welche ebenfalls in alters- und bildungsadaptierte Prozentrangwerte umgewandelt wurde.

### **Pathologische Testergebnisse (Prozentrang <16)**

Pathologische Testergebnisse ergaben sich aus einer Abweichung von mehr als einer Standardabweichung unter dem Mittelwert (Prozentrang <16), welche für die neuropsychologische Testung den jeweiligen Auswertungsmanualen entnommen wurden.

### **2.2.4.3 Bildung kognitiver Domänen**

Um die neuropsychologischen Tests reliabel zu unterschiedlichen kognitiven Funktionsdomänen zusammenzufassen, erfolgte anhand der primären Testfunktion zunächst eine theoretische Zuordnung durch die Promovendin in folgende Domänen: kognitive Flexibilität, Arbeitsgedächtnis, logisches Gedächtnis, räumliches Denken und Praxis, psychomotorische Geschwindigkeit

und phasische Alertness (s. Tabelle 1). Da insbesondere Auffälligkeiten des Frühstadiums analysiert werden sollten, wurden die Tests 1, 2, 3 und 5 des LPS nicht berücksichtigt. Sie dienten primär der Einschätzung des allgemeinen kognitiven Status im Rahmen der LPS-Kurzversion. Die Prüfung der internen Konsistenz der kognitiven Domänen erfolgte mittels Cronbachs Alpha-Analyse, für die ein Wert von  $\alpha > 0.6$  gefordert wurde.

**Tabelle 1: Kognitive Domänen der neuropsychologischen Testung**

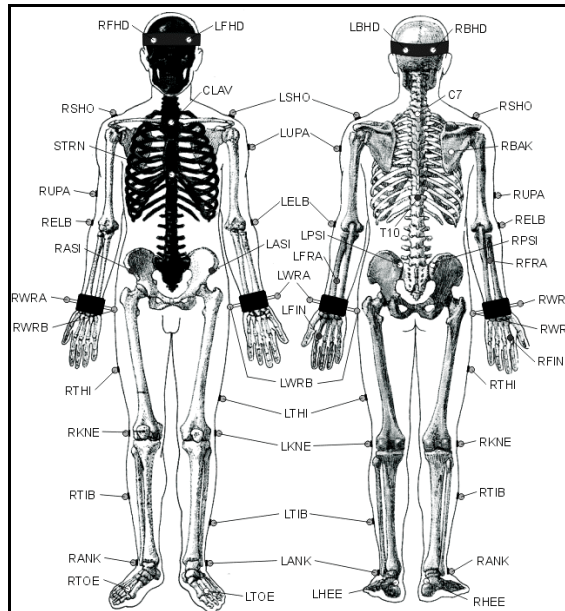
Faktorennamen	Kognitive Flexibilität	Arbeitsgedächtnis	Log. Gedächtnis	Räuml. Denken & Praxis	Psychomotor. Geschwindigkeit	Phas. Alertness
LPS 50+ Kurzversion						
LPS: Wortgenerierung					X	
LPS: Rotation				X		
LPS: visuelle Diskrimination				X		
CERADplus: TMT A					X	
CERADplus: TMT B	X					
CERADplus: TMT A/B	X					
Tower of London-D				X		
WMS-R: Log. Gedächtnis I			X			
WMS-R: Log. Gedächtnis II			X			
FWIT: Farbwörter lesen					X	
FWIT: Farbstriche benennen					X	
FWIT: Interferenztest	X					
WMS-R: Zahlenreihen vorw.		X				
WMS-R: Zahlenreihen rückw.		X				
HAWIE: Mosaiktest				X		
TAP: Alertness ohne Ton					X	
TAP: Alertness mit Ton					X	
TAP: Geteilte Aufmerksamkeit	X					
TAP: Phasische Alertness						X
Cronbachs $\alpha$	.69	.70	.96	.61	.64	1.0

### 2.2.5 Kinematische Analyse

Um auch subtile, in der klinischen Untersuchung schwer feststellbare Veränderungen des Bewegungsmusters detektieren sowie quantifizieren zu können, wurden mithilfe des Vicon-3D-Infrarotsystem (Vicon 612, Oxford Metrics, Oxford) standardisierte Bewegungsabfolgen analysiert, in denen Parkinson-Patienten in der klinischen Untersuchung typischerweise spezifische Auffälligkeiten zeigen.

An 45 standardisierten Körperstellen wurden 25mm große Reflektorenkugeln entweder auf der Haut oder auf eng anliegender Bekleidung befestigt (s.

Abbildung 7; Erläuterung der Positionen s. Kapitel 6.7 im Anhang). Acht im Raum verteilte, aufeinander geeichte Infrarotkameras detektierten die Probandenbewegungen durch die reflektierten Infrarotwellen.

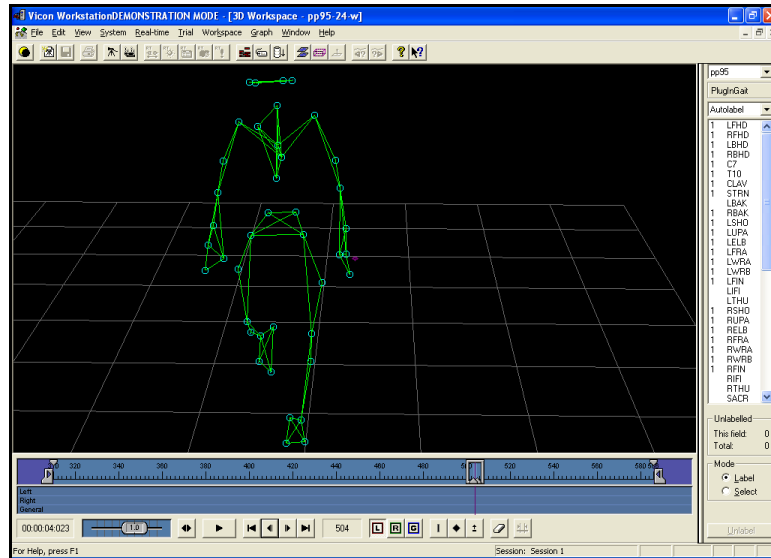


**Abbildung 7: Positionen der Reflektorenkugeln (kinematische Testung; Plug-in Gait Markerset von VICON)**

Die zweidimensionalen Informationen jeder Kamera wurden durch die Vicon Workstation- und Vicon BodyBuilder-Software zu einer dreidimensionalen Matrix verarbeitet (s. Abbildung 8). Hierbei wurden Trajektorien, d.h. individuelle Bewegungslinien eines Reflektors im dreidimensionalen Raum, berechnet. Bei fehlenden Daten eines Reflektors, z.B. wenn ein Körperteil diesen verdeckte, wurden Modellrechnungen herangezogen, um die fehlenden Informationen zu ersetzen. Genügte dieses Verfahren nicht, erfolgte die Bewegungsrekonstruktion durch Interpolation der Daten. Die im Weiteren beschriebenen Bewegungsparameter wurden durch die Vicon Body-Builder-Software ermittelt.

Alle Untersuchungsschritte wurden bei jeder Testung nach dem gleichen, festgelegten Schema durch Frau N. Röhrich und Frau C. Urban durchgeführt. Jeder Aufzeichnung ging eine kurze Instruktions- und Testphase voraus. Zur Ermittlung valider Testwerte einer Körperseite wurden alle Bewegungsdurchgänge einseitig durchgeführt, um begünstigende Effekte durch bilaterale Aktivierungen

zu vermeiden (Kishore *et al.* 2007). Alle Studienteilnehmer beendeten mind. 12h vor der kinematischen Analyse die Einnahme dopaminerger Medikamente, so dass die Testung ohne Medikamentenwirkung erfolgte.



**Abbildung 8: Screenshot eines vollständigen 3-D-rekonstruierten Modells. Mit freundlicher Genehmigung von N. Röhrich.**

### Finger Tapping

Auf einem Stuhl sitzend wurde der Proband gebeten, bei angewinkeltem Arm mit seinem Daumen- und Zeigefinger ungefähr auf Schulterhöhe so schnelle und großamplitudige Berührungs- und Spreizbewegungen wie möglich zu machen. Die Aufgabe begann aus der maximal gespreizten Position. Nach 25 Fingerberührungen wurde die Aufzeichnung beendet. Die erhobenen Parameter sind für die jeweils rechte und linke Hand die Frequenz (Bewegungseinheit pro Sekunde), die Amplitude (in mm) sowie die Steigung der Amplitude (in mm).

### Diadochokinese

In gleicher, oben beschriebener Position wurde der Proband aufgefordert, mit nach oben gerichteten Händen eine Bewegung zu tätigen, die dem Einschrauben einer Glühbirne gleicht (vertikale Supinations-, Pronationsbewegung). Die Bewegungen sollten ebenfalls so schnell und mit so großer

Amplitude wie möglich ausgeführt werden. Die Messung endete nach 25 Bewegungseinheiten. Die erhobenen Parameter sind die Frequenz (Bewegungseinheit pro Sekunde), Amplitude (in mm) sowie die Steigung der Amplitude (in mm) der rechten und linken Seite.

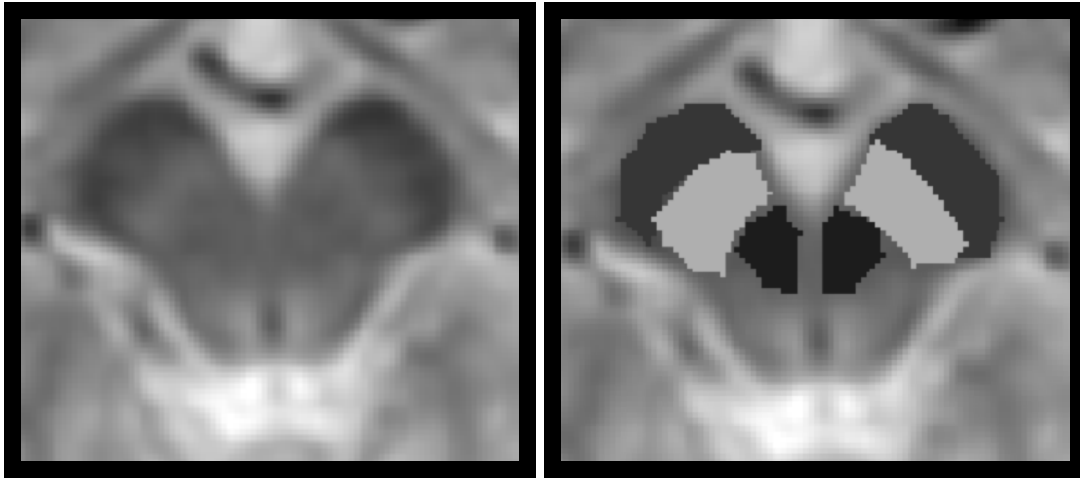
**Laufparameter: Armschwungamplitude, Schrittlänge und Gehgeschwindigkeit**

Um Armschwungseitendifferenzen, Schrittlänge und Gehgeschwindigkeit zu quantifizieren, legten die Probanden fünfmal in einer für sie typischen Gehweise eine Strecke von 8m zurück, in der das Analysefeld lag. Als Parameter wurden die rechts- und linksseitige Armschwungamplitude (in ° Gesamtauslenkung), die Schrittlänge (in mm) sowie die Gehgeschwindigkeit (in m/sek.) erhoben.

### **2.2.6 Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die Magnetresonanzuntersuchung erfolgte an einem 1,5 Tesla MR-Tomographen AVANTO der Firma Siemens, Erlangen, mittels 12-Kanal-Kopfspule. Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (TSE) wurden mit Echozeiten (TE) von 15, 87 und 160 msek. und einer Repetitionszeit (TR) von 6850 msek. durchgeführt. Die Schichtdicke betrug 2.0 mm, der Schichtabstand 0.5 mm (FOV: 230x230 mm, 256\*256 Matrixgröße; interleaved multislice Modus; Phasen-Oversampling 30%; Distanzfaktor 25%). Die Aufnahmeebene orientierte sich parallel zur Verbindungslinie zwischen vorderer und hinterer Kommissur. Die Gesamtmesszeit der TSE-Sequenzen betrug 7:47 Minuten. Die Datenprozessierung erfolgte anhand einer hauseigenen, auf MATLAB (The MathWorks, Inc., Massachusetts, USA) basierenden Software. Die erhobenen Bilder wurden auf eine Voxelgröße von 0,9\*0,9\*2,0 mm interpoliert. Anhand der T1-Bilddatensätze schloss eine erfahrene Ärztin der neurologischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen bei allen Studienteilnehmern pathologische Auffälligkeiten aus. Somit konnten alle Daten in die Evaluation einbezogen werden. Eine hinsichtlich jeglicher Informationen verblindete Mitarbeiterin markierte manuell die auf den protonengewichteten Bildern (TE: 15 msek.) als SN

imponierende Struktur (s. Abbildung 9), um diese in ihrer gesamten Ausbreitung zu erfassen (Oikawa *et al.* 2002).



**Abbildung 9: Protonengewichtete Darstellung des Hirnstamms ohne (links) und mit (rechts) Einzeichnung von Hirnschenkel (mittelgrau), Substantia nigra (hellgrau), Nucleus ruber (dunkel-grau).**

Die Summation der auf allen Schichten markierten Pixel ergab das SN-Volumen (Anzahl der Voxel). Die eingezeichneten SN-Areale der protonengewichteten Aufnahmen wurden auf die Matrix der T2-Relaxationswerte aller Pixel der ersten beiden Relaxationszeiten übertragen, aus denen jeweils die Mittelwerte mit Standardabweichung für die rechts- und linksseitige SN ermittelt wurden. Die dritte Echozeit wurde zur Reduktion der Noise-to-Ratio nicht weiter berücksichtigt, zumal Veränderungen der T2-Zeiten insbesondere in den frühen TEs erwartet wurden. Da sich die T2-Zeitenanalyse auf das eigentliche SN-Gewebe beschränken sollte, wurde anhand der Datensätze der gesunden Probanden ein Grenzwert für alle T2-Zeiten festgelegt, jenseits dessen längere T2-Zeiten nicht in die Berechnungen mit einfließen. Dieser wurde auf 100 msec. festgelegt. Liquorgefüllte Mikroläsionen, wie sie z.B. durch atrophierende Prozesse auch bei M. Parkinson beobachtet werden, hätten andernfalls zu artifiziellen T2-Zeitenverlängerungen geführt. Zudem wurde im Zusammenhang mit Veränderungen bei M. Parkinson eher mit Effekten gerechnet, die zu einer Verkürzung der T2-Zeiten geführt hätten und somit nicht von der Gewichtung betroffen gewesen wären (Antonini *et al.* 1993; Ryvlin *et al.* 1995; Hutchinson und Raff 1999; Graham *et al.* 2000; Kosta *et al.* 2006).



### 2.3 Durchführung

Alle Untersuchungen erfolgten in den Räumen der Universitätsklinik Tübingen. Die Gesamtdatenerhebung erstreckte sich über einen Zeitraum von 13 Monaten. TCS, Riechtestung, MMST- sowie UPDRS III-Erhebung erfolgten im Rahmen der 2-Jahres-Folgeuntersuchung der epidemiologischen Studie (PRIPS). Wenn möglich, wurden die neuropsychologische Testung und die MRT-Datenerhebung am selben Tag durchgeführt. Die neuropsychologische Testung erfolgte in der Regel jedoch zuerst, um mögliche lautstärkenbedingte Leistungsveränderungen durch die MR-tomographische Untersuchung zu vermeiden. Da viele der SN- und SN+ Probanden noch beruflich tätig waren, fanden deren kognitive Testungen vor allem am Nachmittag, in Ausnahmefällen auch am Abend, statt. Hierbei wurde jedoch darauf geachtet, dass die Probanden sich repräsentativ leistungsstark fühlten. Die kinematischen Analysen wurden im Rahmen zwei weiterer medizinischer Dissertationsarbeiten vor allem an Vormittagen durchgeführt.

Der mediane Abstand betrug sowohl zwischen kinematischer und neuropsychologischer Testung als auch zwischen kinematischer und MR-tomographischer Untersuchung 5 Monate (Range: 0 - 12 bzw. 0 – 11 Monate) und zwischen neuropsychologischer Testung und MR-Bildgebung 0 Monate (Range: -2 - 3 Monate). Da die klinisch-neurologische Untersuchung zusammen mit der TCS-Erhebung in der Regel am Tag der neuropsychologischen Testung stattfand, waren die Zeitabstände zu den übrigen Untersuchungen identisch. Ein Proband der SN+ Gruppe hatte bereits an der früheren neuropsychologischen Testung teilgenommen und war bereit, die zusätzlichen Untersuchungen durchzuführen, wenn er die neuropsychologische Testung nicht wiederholen müsse. Daher wurden einmalig die in der früheren Studie erhobenen Werte herangezogen. Deren Abstand zur kinematischen Analyse betrug 16 Monate, der Abstand zur MR-Bildgebung betrug 22 Monate.

## 2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse erfolgte mit der SPSS 18.0 Software für Windows (SPSS Inc Chicago, Illinois, USA). Für alle deskriptiven Daten wurden der Medianwert ermittelt und der kleinste sowie größte gemessene Wert (Range) angegeben.

Die Gesamtgruppenvergleiche erfolgten bei unabhängigen Stichproben mittels Kruskal-Wallis-H-Test (KWT), für die Intergruppenvergleiche wurde der Mann-Whitney-U-Test (MWT) herangezogen. Der (Un-)Abhängigkeitsvergleich zwischen unterschiedlichen dichotomen Variablen erfolgte anhand des Chi-Quadrat-Tests (CQT). Für die Korrelationsanalysen wurde aufgrund der kleinen Gruppengrößen der Koeffizient nach Spearman-Rho ( $r_p$ ) ermittelt, da unsere Daten zudem einem asymmetrischen Verteilungsmuster folgten.

Das asymptotische 2-seitige Signifikanzniveau war bei 5% festgesetzt, d.h. p-Werte  $<.05$  galten als statistisch bedeutsam. Um eine Alphafehler-Kumulation bei multiplen Testpaaren (SN-SN+, SN-IPSf, SN+IPSf) zu vermeiden, erfolgte eine Bonferroni-Korrektur der post-hoc-Testungen, d.h. ein statistisch signifikantes Niveau wurde bei  $p_{\text{Bonf.}} <.017$  erreicht.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Charakterisierung der Stichprobe

**Tabelle 2: Allgemeine Angaben zu Alter, TCS-Befunden und Schulbildung**

Angaben der Werte in Median [Range] bzw. Anzahl [Prozent], Größe der Substantia nigra (SN) in cm<sup>2</sup>, max. = maximal gemessener SN-Wert. p-Werte: Gesamtgruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis-H-Test (KWT, numerische Variablen) bzw. Chi-Quadrat-Test (CQT, dichotome Variablen); 2-seitiges asymptotisches Signifikanzniveau der Intergruppenvergleiche  $p < .05$ : ♦ = SN-/IPSf; ‡ = SN+/IPSf nach Mann-Whitney-U-Test (MWT, numerische Variablen).

Variable	Gesamtzahl	SN-	SN+	IPSf	p-Wert KWT/CQT
Probandenanzahl	62 [100]	20 [32]	29 [47]	13 [21]	
Alter in Jahren ♦‡	60.5 [52-79]	59 [52-63]	59 [52-69]	63 [54-79]	<b>0.02</b>
<b>TCS</b>					
SN rechts ♦‡	.210 [.09-.38]	.13 [.09-.19]	.22 [.15-.28]	.24 [.17-.38]	<b>&lt;.001</b>
SN links ♦‡	.210 [.10-.32]	.14 [.10-.19]	.23 [.16-.32]	.23 [.17-.32]	<b>&lt;.001</b>
SN Summe ♦‡	.425 [.20-.61]	.28 [.20-.38]	.43 [.37-.55]	.45 [.38-.61]	<b>&lt;.001</b>
SN max. ♦‡	.230 [.11-.38]	.16 [.11-.19]	.24 [.20-.32]	.25 [.21-.38]	<b>&lt;.001</b>
<b>Schulabschluss / Schulbildung</b>					.21
Hauptschule	5 [8.1]	0	2 [6.9]	3 [23.1]	
Realschule	32 [51.6]	13 [65]	13 [44.8]	6 [46.2]	
Gymnasium	9 [14.5]	4 [20]	3 [10.3]	2 [15.4]	
Fachhochschule	8 [12.9]	3 [15]	5 [17.2]	0	
Universität	4 [6.5]	0	3 [10.3]	1 [7.7]	
Fortgesetzt graduiert	4 [6.5]	0	3 [10.3]	1 [7.7]	

##### 3.1.1 Alter

Sowohl in der SN- als auch in der SN+ Gruppe betrug der Altersmedian 59 Jahre (Range SN-: 52-63, SN+: 52-69; s. Tabelle 2). In der Patientengruppe lag der Altersmedian mit 63 Jahren etwas höher (Range: 54-79). Dieser Altersunterschied der IPSf Gruppe zu den gesunden Probanden mit SN- ( $p_{\text{MWT}} < .001$ ) bzw. SN+ ( $p_{\text{MWT}} = .004$ ) war jeweils statistisch bedeutsam.

### 3.1.2 TCS

Die SN- Gruppe zeigte in allen Größenkategorien der Ultraschalluntersuchung deutlich geringere Werte der SN-Fläche als die SN+ und IPSf Gruppe (alle  $p < .001$ , s. Tabelle 2). Die beurteilten Areale der SN+ und IPSf Gruppen unterschieden sich nicht voneinander. Bei 19 SN+ Probanden (65.5%) und 9 Parkinson-Patienten (69.2%) wurde beidseits eine hyperechogen imponierende Substantia nigra ermittelt. Jeder Parkinson-Patient wies auf mindestens einer Seite eine SN-Fläche  $>.20\text{cm}^2$  (SN+) auf.

### 3.1.3 Erkrankungsdauer der Patienten, Hoehn & Yahr-Stadium, Lateralität, Medikation

Die mediane Krankheitsdauer der Patienten betrug 12 Monate (Range: 1-24). Fünf Patienten (38.5%) befanden sich im Erkrankungsstadium 1, drei (23.1%) im Stadium 1.5 und fünf (38.5%) im Stadium 2 nach Hoehn & Yahr. Elf Patienten (84.6%) waren rechts-betont erkrankt, nur zwei Patienten (15.4%) zeigten vornehmlich linksseitig motorische Auffälligkeiten. Alle Patienten wurden medikamentös bezüglich ihrer Parkinsonerkrankung behandelt. Acht der dreizehn Patienten (61.5%) nahmen zeitgleich an einer doppelt-verblindeten pharmakologischen Studie mit dem Dopamin-Agonisten Rasagilin bzw. einem Placebopräparat teil. Einer dieser Patienten nahm zusätzlich zur Studienmedikation den Dopaminagonisten Pramipexol ein. Die medikamentöse Therapie der weiteren Patienten bestand jeweils aus einer Monotherapie mit den Dopaminagonisten Pramipexol (7.7%) und Ropirionol (7.7%) sowie einem Kombinationspräparat aus L-Dopa und Carbidopa (7.7%). Zwei Patienten (15.4%) erhielten eine duale Therapie mit dem Dopaminagonisten Cabaseril und dem MAO-B-Hemmer Rasagilin.

### 3.1.4 Schulbildung

Statistisch ergaben sich zwischen den drei Vergleichsgruppen keine Unterschiede hinsichtlich der Schulbildung ( $p=.21$ ; s. Tabelle 2). Dennoch ist

festzuhalten, dass 20.6% der SN+, 15.4% der IPSf, jedoch kein Proband der SN- Gruppe akademisch gebildet war.

### **3.2 Gruppenvergleichende Ergebnisse**

In den folgenden Kapiteln werden die gruppenspezifischen Ergebnisse der klinischen Merkmale sowie der neuropsychologischen, kinematischen und MR-tomographischen Untersuchungen dargestellt.

#### **3.2.1 Risikofaktoren: Geschlecht, familiär bekanntes IPS**

Bezüglich des Geschlechts ( $p=.17$ ) und einer positiven Anamnese für an Parkinson erkrankte Angehörige ( $p=.09$ ) fanden sich keine klaren Gruppenunterschiede (s. Tabelle 3). Tendenziell waren in der SN+ Gruppe jedoch mehr Männer (69%) und ein größerer Anteil von Probanden mit positiver PS-Familienanamnese (44.8%) repräsentiert.

#### **3.2.2 Nicht-motorische prodromale Marker**

Die Parkinson-Patienten wiesen im Vergleich zu den gesunden SN- und SN+ Gruppen einen deutlich höheren Anteil von Probanden mit Hyposmie, d.h. weniger als 75% korrekt identifizierten Duftstiften, auf ( $p=.003$ , s. Tabelle 3) und ordneten die Duftstoffe der Sniffin' Sticks auch bedeutsam häufiger nicht korrekt zu (Median: 67%,  $p<.001$ ; s. Abbildung 10). Von den Gesunden mit pathologischem Geruchssinn (Hyposmie) bildete die SN+ Gruppe mit 83.3% den größten Anteil der gesunden Kontrollgruppen. Im Vergleich zu SN+ litten die Parkinson-Patienten häufiger unter Verstopfung ( $p_{CQT}=.01$ ) und gaben in der Anamnese häufiger an, depressiv erkrankt gewesen zu sein ( $p_{CQT}=.006$ ). Die drei Gruppen ähnelten sich in ihren subjektiven Angaben bezüglich depressiver Symptome (BDI;  $p=.07$ ) und sie unterschieden sich nicht wesentlich in der Einnahme antidepressiver Medikamente ( $p=.08$ ), wobei immerhin 23.1% der Patienten Antidepressiva einnahmen.

## Ergebnisse

**Tabelle 3: Häufigkeitsangaben der Risikofaktoren und prodromalen Marker**

Angaben der Werte in Anzahl [Prozent] bzw. Median [Range]; PR = Prozentrang; SN = Substantia nigra; BDI = Beck Depressions-Inventar; proM (prodromale Marker) = Hyposmie, reduzierter Armschwung, Depression, Obstipation,  $\geq 1$  Kardinalsymptom.

p-Werte: Gesamtgruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis-H-Test (KWT, numerische Variablen), Pearsons Chi-Quadrat-Test (CQT, dichotome Variablen); Intergruppenvergleich nach Mann-Whitney-U- (MWT, numerische Variablen) bzw. Pearsons Chi-Quadrat-Test (CQT, dichotome Variablen):  $p < .05$ :  $\blacklozenge$  = SN-/IPSt;  $\ddagger$  = SN+/IPSt.

Variable	Gesamtzahl	SN-	SN+	IPSt	p-Wert KWT/CQT
<b>Probandenanzahl</b>	62 [100]	20 [32]	29 [47]	13 [21]	
<b>Risikofaktoren</b>					
<b>Männliches Geschlecht</b>	36 [58.1]	11 [55]	20 [69]	5 [38.5]	.17
<b>Familiär bekanntes IPS</b>	21 [33.9]	3 [15]	13 [44.8]	5 [38.5]	.09
<b>Nicht-motorische prodromale Marker*</b>					
<b>Sniffin' Sticks PR <math>\blacklozenge\ddagger</math></b>	92 [25-100]	92 [67-100]	92 [33-100]	67 [25-100]	<b>&lt;.001</b>
<b>Hyposmie <math>\blacklozenge\ddagger</math></b>	13 [21]	1 [5]	5 [17.2]	7 [53.8]	<b>.003</b>
<b>Obstipation <math>\ddagger</math></b>	6 [9.7]	1 [5]	1 [3.4]	4 [30.8]	<b>.02</b>
<b>Depression</b>					
<b>Lebenszeit <math>\ddagger</math></b>	14 [22.6]	3 [15]	4 [13.8]	7 [53.8]	<b>.01</b>
<b>BDI Median</b>	4.0 [0-15]	4.5 [0-15]	3.0 [0-10]	6.0 [0-10]	.07
<b>V.a. aktuelle schwere depressive Episode</b>	0	0	0	0	
<b>Antidepressive Therapie</b>	5 [8.1]	1 [5]	1 [3.4]	3 [23.1]	.08
<b>Motorische prodromale Marker*</b>					
<b>Rigor <math>\blacklozenge\ddagger</math></b>	12 [19.4]	0	1 [3.4]	11 [84.6]	<b>&lt;.001</b>
<b>Ruhetremor <math>\blacklozenge\ddagger</math></b>	14 [22.6]	0	3 [10.3]	11 [84.6]	<b>&lt;.001</b>
<b>Bradykinese <math>\blacklozenge\ddagger</math></b>	21 [33.9]	3 [15]	5 [17.2]	13 [100]	<b>&lt;.001</b>
<b><math>\geq 1</math> Kardinalsymptom <math>\blacklozenge\ddagger</math></b>	24 [38.7]	3 [15]	8 [27.6]	13 [100]	<b>&lt;.001</b>
<b>Reduz. Armschwung <math>\blacklozenge</math></b>	22 [35.5]	1 [5]	11 [37.9]	10 [76.9]	<b>&lt;.001</b>
<b>Häufung proM <math>\blacklozenge\ddagger</math></b>					
<b>0 Marker</b>	21 [33.9]	12 [60]	9 [31.0]	0	
<b>1 Marker</b>	18 [29.0]	7 [35]	13 [44.8]	0	
<b>2 Marker</b>	13 [21.0]	1 [5]	8 [31.0]	3 [23.1]	
<b>3 Marker</b>	6 [9.7]	0	0	6 [46.2]	
<b>4 Marker</b>	2 [3.2]	0	0	2 [15.4]	
<b>5 Marker</b>	2 [3.2]	0	0	2 [15.4]	
<b>UPDRS III-Score <math>\blacklozenge\ddagger</math></b>	0 [0-24]	0 [0-6]	0 [0-5]	11 [6-24]	<b>&lt;.001</b>

### 3.2.3 Motorische prodromale Marker

Die Parkinson-Patienten unterschieden sich erwartungsgemäß deutlich von den gesunden Kontrollgruppen durch das Vorliegen eines erhöhten Muskeltonus (Rigor;  $p < .001$ ), Ruhetremors ( $p < .001$ ), verlangsamter Bewegungsmuster (Bradykinese;  $p < .001$ ) sowie höheren Werten der motorischen Einschränkung im UPDRS III-Score ( $p < .001$ ; s. Tabelle 3). Darüber hinaus waren die Patienten klinisch von der SN- Gruppe durch ein deutlich vermindertes Mitschwingen eines Armes beim Gehen abgrenzbar ( $p_{\text{CQT}} < .001$ ).

Das Merkmal „reduzierter Armschwung“ war auch in der SN+ Gruppe sehr häufig repräsentiert (37.9%). Eine statistische Abgrenzung gegenüber der SN- Gruppe war jedoch bei einem statistisch geforderten Niveau von  $p_{\text{Bonf.}} < .017$  marginal nicht möglich ( $p_{\text{CQT}} = .018$ ). Dennoch fällt auf, dass SN-Hyperechogene mit 91.7% den größten Anteil der gesunden Personen bildeten, deren Armschwungamplitude klinisch als „reduziert“ bewertet wurde. Zudem war der Anteil SN-Hyperechogener mit mindestens einem IPS-Kardnialsymptom von 27.6% ebenfalls deskriptiv höher als in der SN-Gruppe mit 15% (s. Tabelle 3).

Abbildung 10 stellt die Anteile aller einzeln betrachteten prodromalen Marker in den verschiedenen Probandengruppen dar. Signifikante Gruppenunterschiede ( $p_{\text{Bonf.}} < .017$ ) wurden mit einem Stern (\*) gekennzeichnet.

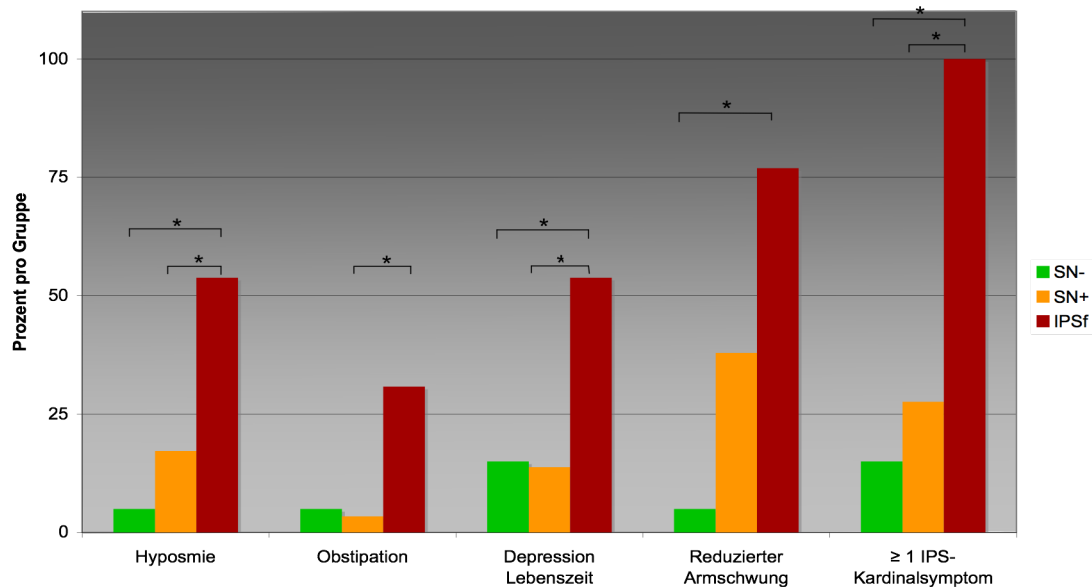


Abbildung 10: Anteile einzelner prodromaler Marker pro Gruppe

### Einzel- vs. kumulative Betrachtung der prodromalen Marker

Insgesamt fiel auf, dass sowohl in der Einzelbetrachtung der prodromalen Marker „reduzierter Armschwung“, Vorhandensein von „≥1 IPS-Kardinalsymptom“ und „Hyposmie“, als auch bei der kumulativen Betrachtung aller Prodromi die klinisch gesunde SN+ Gruppe tendenziell zwischen den Befunden der SN- Gruppe und jenen der Parkinson-Patienten zu verorten war (s. Abbildung 11). Den größten Anteil der gesunden Probanden, die mehr als ein prodromales Merkmal aufwiesen, machte mit 88.9% die SN+ Gruppe aus, nur ein Proband (11.1%) der SN- Gruppe wies ebenfalls zwei Marker auf (s. Tabelle 3).

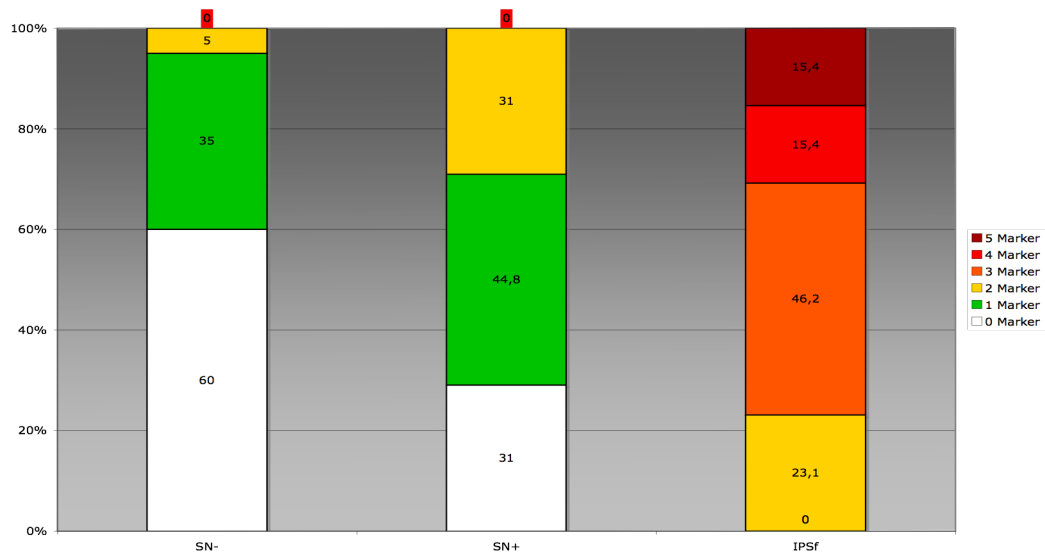


Abbildung 11: Anteile kumulativ betrachteter prodromaler Marker pro Gruppe

### 3.2.4 Neuropsychologische Testung

Hinsichtlich des allgemeinen kognitiven Leistungsniveaus, das mittels der Kurzversion des LPS 50+ erhoben wurde, ergaben sich keinerlei Unterschiede zwischen der SN-, SN+ und IPSf Gruppe (alle  $p > .05$ ), so dass von einer Vergleichbarkeit bezüglich des allgemeinen kognitiven Status zwischen den Gruppen ausgegangen werden kann. Auch in den Untertests 1, 2, 5 und 6 des LPS 50+ kurz unterschieden sich die Gruppen nicht deutlich voneinander (alle  $p > .05$ ) In der SN- Gruppe wurden im Vergleich zu SN+ zwar marginal geringere



Gesamttestergebniswerte ermittelt, diese erreichten jedoch nicht das statistisch geforderte Niveau ( $p_{\text{Bonf.}} > .017$ ).

### **3.2.4.1 Kognitive Domäne „Kognitive Flexibilität / Set Shifting“**

Die Parkinson-Patienten reagierten im Vergleich zur SN- und SN+ Gruppe deskriptiv weniger häufig korrekt auf zwei unterschiedliche dargebotene Stimuli (Geteilte Aufmerksamkeit:  $p = .07$ ; s. Tabelle 4). Der mediane Prozentrang der IPSf Gruppe lag mit 16 (Range: 1-84) bereits an der Grenze zum pathologischen Leistungsbereich. Dennoch konnten die Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollgruppen SN- und SN+ statistisch nicht klar abgegrenzt werden (alle  $p_{\text{Bonf.}} > .017$ ).

### **3.2.4.2 Kognitive Domäne „Arbeitsgedächtnis“**

Die Arbeitsgedächtnisleistungen der untersuchten Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich voneinander (Zahlenreihen vorwärts:  $p = .41$ ; Zahlenreihen rückwärts:  $p = .87$ , s. Tabelle 4), die SN+ Gruppe reproduzierte deskriptiv häufiger korrekt wiedergegebene Zahlenfolgen.

### **3.2.4.3 Kognitive Domäne „Logisches Gedächtnis“**

Die Parkinson-Patienten erinnerten sich im LOG I und II zwar sehr detailgetreu, dieser Unterschied war jedoch weder im Vergleich zur SN- noch zur SN+ Gruppe statistisch bedeutsam (LOG I:  $p = .36$ , LOG II:  $p = .61$ ; s. Tabelle 4).

### **3.2.4.4 Kognitive Domäne „Räumliches Denken und Praxis“**

Die Patienten zeigten im Gruppenvergleich zu SN+ deutlich eingeschränkte Fähigkeiten, Zahlen bzw. Buchstaben kognitiv-räumlich zu reorganisieren und ein spiegelbildlich dargestelltes Item auffindig zu machen (Rotationstest:  $p = .02$ ; s. Tabelle 4). Auch im Mosaiktest fielen tendenziell geringere visuo-konstruktive Leistungen der Patienten auf, die gegenüber der SN- und SN+ Gruppe jedoch das geforderte statistisch signifikante Niveau verfehlten (alle  $p_{\text{Bonf.}} > .017$ ).

### **3.2.4.5 Kognitive Domäne „Psychomotorische Geschwindigkeit“**

Die Parkinson-Patienten lasen Farbwörter ( $p_{MWT}=.006$ ) bzw. benannten Farbstriche ( $p_{MWT}=.006$ ) deutlich langsamer als die Probanden der SN- Gruppe (s. Tabelle 4). Auch gegenüber den SN-Hyperechogenen lasen die Patienten tendenziell, wenn auch nicht bedeutsam, langsamer ( $p_{Bonf.}>.017$ ). Signifikant geringere Medianwerte erzielten die Parkinson-Patienten im Vergleich zur SN+ Gruppe jedoch in der Testung zur Erfassung des intrinsischen Aufmerksamkeitsniveaus (TAP: Alertness ohne Ton;  $p_{MWT}=.004$ ). Im Teil A des TMT unterschieden sich die Patienten marginal von der SN+ Gruppe ( $p_{MWT}=.017$ , s. Diskussion, Kapitel 4.1).

### **3.2.4.6 Kognitive Domäne „Phasische Alertness / Aufmerksamkeitsaktivierung“**

Bezüglich der Fähigkeit, die Aufmerksamkeitsaktivität durch die Präsentation eines Warntons zu erhöhen und aufrecht zu erhalten, unterschieden sich die drei Gruppen nicht voneinander ( $p=.07$ ; s. Tabelle 4). Die SN+ Gruppe erzielte jedoch deskriptiv häufiger geringere Effektwerte, die sich in einem Prozentrangmedian von 31 (Range: 4-73) gegenüber einem medianen Prozentrang von 44 (Range 10-84) der SN- bzw. 50 (Range: 5-76) der Patientengruppe, widerspiegeln.

Zusammenfassend lässt sich für die allgemeinen Ergebnisse der neuropsychologischen Testung festhalten, dass eine klare Unterscheidung der Patienten von den gesunden Kontrollgruppen SN- bzw. SN+ anhand schlechterer Leistungen in den Domänen „Räumliches Denken und Praxis“ sowie „Psychomotorische Geschwindigkeit“ möglich war.

Keine Analyse der hier verwendeten Tests konnte zwischen SN- und SN+ differenzieren. Personen mit SN+ erzielten im Vergleich zu SN-Normoechogenen in den Domänen, in denen die Parkinson-Patienten geringere Leistungen aufwiesen, deskriptiv höhere Prozentrangwerte. Die phasische Alertness-Reaktion war in der SN+ Gruppe im Vergleich zur SN- und Patienten-Gruppe jedoch tendenziell geringer ausgeprägt.

## Ergebnisse

**Tabelle 4: Häufigkeiten neuropsychologische Testung**

Angaben der Prozenträge in Median [Range]; p-Werte: Gesamtgruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis-H-Test (KWT);  $p < .05$ : ♦ = SN-/IPSt; ‡ = SN+/IPSt nach Mann-Whitney-U-Testung (MWT).

Variable	SN-	SN+	IPSt	p-Wert KWT
<b>Probandenanzahl</b>	20 [32]	29 [47]	13 [21]	
<b>Kognitive Flexibilität / Set Shifting</b>				
<b>Trail Making Test B</b>	93 [42-100]	96 [58-100]	93 [5-100]	.50
<b>Trail Making Test A/B</b>	52 [5-96]	62 [5-97]	62 [5-98]	.90
<b>FWIT: Interferenztest</b>	67.5 [10-99]	62 [10-98]	58 [0-99]	.40
<b>TAP: Geteilte Aufmerksamkeit</b>	46 [4-84]	42 [8-96]	16 [1-84]	.07
<b>Arbeitsgedächtnis</b>				
<b>WMS-R: Zahlenreihen vorwärts</b>	48 [11-88]	67 [2-98]	48 [5-88]	.41
<b>WMS-R: Zahlenreihen rückwärts</b>	59.5 [12-98]	67 [12-99]	53 [8-99]	.87
<b>Logisches Gedächtnis</b>				
<b>WMS-R: Logisches Gedächtnis I</b>	70 [21-98]	85 [4-99]	95 [4-99]	.36
<b>WMS-R: Logisches Gedächtnis II</b>	85.5 [21-95]	85 [2-99]	90 [4-99]	.61
<b>Räumliches Denken und Praxis</b>				
<b>LPS: Rotation ‡</b>	67.5 [7-90]	79 [8-99]	46 [2-92]	<b>.02</b>
<b>LPS: visuelle Diskrimination</b>	72.5 [42-93]	84 [27-99]	79 [50-96]	.26
<b>Tower of London</b>	66.5 [20-100]	65 [11-100]	62 [22-95]	.97
<b>Mosaik-Test</b>	66 [16-98]	92 [2-100]	50 [16-96]	.04
<b>Psychomotorische Geschwindigkeit</b>				
<b>LPS: Wortgenerierung</b>	66.0 [31-90]	69 [18-99]	62 [31-100]	.74
<b>Trail Making Test A</b>	95 [69-100]	97 [27-100]	84 [42-96]	<b>.04</b>
<b>FWIT: Farbwörter lesen ♦</b>	69.5 [21-95]	66 [13-90]	50 [2-73]	<b>.02</b>
<b>FWIT: Farbstriche benennen ♦</b>	58 [2-98]	62 [1-92]	31 [1-79]	<b>.03</b>
<b>TAP: Alertness ohne Ton ‡</b>	42 [16-79]	46 [31-88]	27 [10-84]	<b>.02</b>
<b>TAP: Alertness mit Ton</b>	38 [12-82]	42 [16-86]	27 [12-54]	.24
<b>Phasische Alertness / Aufmerksamkeitsaktivierung</b>				
<b>TAP: Phasische Alertness</b>	44 [10-84]	31 [4-73]	50 [5-76]	.07

### 3.2.4.7 Vergleich pathologischer Testergebnisse (PR <16)

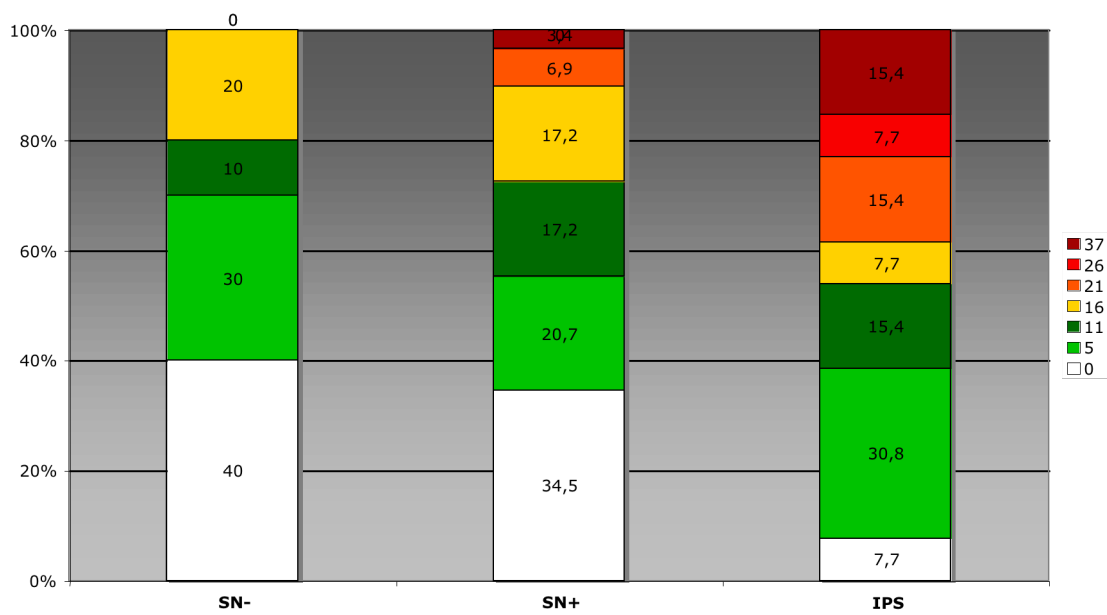
In der neuropsychologischen Untersuchung fiel bei Betrachtung der pathologischen Ergebnisse, die durch einen Prozentrangwert kleiner 16 (PR <16) definiert waren, auf, dass die Parkinson-Patienten sowohl im Rotationstest ( $p_{\text{CQT}}=.003$ ) als auch im Test zur Erfassung des intrinsischen Aufmerksamkeit-

## Ergebnisse

Niveaus (TAP: Alertness ohne Warnton;  $p_{\text{CQT}}=.007$ ) deutlich häufiger pathologische Testresultate als die SN+ Probanden erzielten (s. Tabelle 5).

Probanden mit SN+ wiesen im Vergleich zur SN- und IPSf Gruppe im TOL-D, im FSB sowie im Test der phasischen Alertness deskriptiv häufiger pathologische Leistungen auf, ohne jedoch ein statistisch signifikantes Niveau zu erreichen (alle  $p_{\text{Bonf.}}>.017$ ). Hinsichtlich der kumulierten pathologischen Resultate der Gesamttestbatterie konnte keine Gruppe deutlich von den anderen differenziert werden ( $p=.22$ ). Auch die Häufung pathologischer Testergebnisse bezüglich der einzelnen Domänen ergab keinen Hinweis auf eine Unterscheidbarkeit der drei Gruppen (alle  $p_{\text{Bonf.}}>.017$ , s. Tabelle 5).

Bei Kumulation der pathologischen Testergebnisse fiel auf, dass wie bereits in der Analyse der klinischen, prodromalen Marker die SN+ zwischen den Resultaten der SN- und der IPSf Gruppe zu verorten war und sowohl häufiger als auch mehrere pathologische Ergebnisse zugleich erzielte (s. Abbildung 12).



**Abbildung 12: Anteil pathologischer Tests an der Gesamttestung. Legende: Prozentwert kumulierter pathologischer Testergebnisse in Prozent von 0 bis 37 an der Gesamttestung.**

## Ergebnisse

**Tabelle 5: Häufigkeiten pathologischer neuropsychologischer Testergebnisse (PR <16)**

Angaben in Anzahl [Prozent], Gesamt- und Intergruppenvergleich mittels Pearson's Chi-Quadrat-Test (CQT):  $p < .05$ : ♦ = SN-/IPSt; ‡ = SN+/IPSt.

Variable	SN-	SN+	IPSt	p-Wert CQT
<b>LPS 50+ kurz gesamt</b>	0	0	0	-
<b>Kognitive Flexibilität / Set Shifting</b>				
<b>Trail Making Test B</b>	0	0	1 [7.7]	.15
<b>Trail Making Test A/B</b>	1 [5]	3 [10.3]	1 [7.7]	.80
<b>FWIT: Interferenztest</b>	1 [5]	3 [10.3]	3 [23.1]	.27
<b>TAP: Geteilte Aufmerksamkeit</b>	2 [10]	4 [13.8]	5 [38.5]	.08
<b>Mind. 1 Test pathologisch</b>	3 [15.0]	9 [31.0]	7 [53.8]	.06
<b>Gesamtzahl pathologischer Tests</b>	4 [5.0]	10 [8.6]	10 [19.2]	.19
<b>Arbeitsgedächtnis</b>				
<b>WMS-R: Zahlenreihen vorwärts</b>	4 [20]	4 [13.8]	3 [23.1]	.27
<b>WMS-R: Zahlenreihen rückwärts</b>	3 [15]	4 [13.8]	4 [30.8]	.38
<b>Mindestens 1 Test pathologisch</b>	7 [35.0]	4 [13.8]	6 [46.2]	.06
<b>Gesamtzahl pathologischer Tests</b>	7 [17.5]	8 [13.8]	7 [26.9]	.06
<b>Logisches Gedächtnis</b>				
<b>WMS-R: Logisches Gedächtnis I</b>	0	2 [6.9]	1 [7.7]	.47
<b>WMS-R: Logisches Gedächtnis II</b>	0	2 [6.9]	2 [15.4]	.21
<b>Mindestens 1 Test pathologisch</b>	0	2 [6.9]	2 [15.4]	.21
<b>Gesamtzahl pathologischer Tests</b>	0	4 [6.9]	3 [11.5]	.25
<b>Räumliches Denken und Praxis</b>				
<b>LPS: Rotation ‡</b>	4 [20]	1 [3.4]	5 [38.5]	<b>.02</b>
<b>LPS: visuelle Diskrimination</b>	0	0	0	-
<b>Tower of London</b>	0	5 [17.2]	0	.05
<b>Mosaik-Test</b>	0	1 [3.4]	0	.56
<b>Mindestens 1 Test pathologisch</b>	4 [20.0]	7 [24.1]	5 [38.5]	.48
<b>Gesamtzahl pathologischer Tests</b>	4 [5.0]	7 [6.0]	5 [9.6]	.48
<b>Psychomotorische Geschwindigkeit</b>				
<b>LPS: Wortgenerierung</b>	0	0	0	-
<b>Trail Making Test A</b>	0	0	0	-
<b>FWIT: Farbwörter lesen</b>	2 [10]	1 [3.4]	2 [15.4]	.12
<b>FWIT: Farbstriche benennen</b>	2 [10]	8 [27.6]	4 [30.8]	.26
<b>TAP: Alertness ohne Ton ‡</b>	1 [5]	0	3 [23.1]	<b>.02</b>
<b>TAP: Alertness mit Ton</b>	1 [5]	1 [3.4]	2 [15.4]	.33
<b>Mindestens 1 Test pathologisch</b>	4 [20.0]	9 [31.0]	5 [38.5]	.49
<b>Gesamtzahl pathologischer Tests</b>	6 [5]	10 [5.7]	11 [14.1]	.03
<b>Phasische Alertness / Aufmerksamkeitsaktivierung</b>				
<b>TAP: Phasische Alertness</b>	3 [15]	9 [31.0]	2 [15.4]	.33

### 3.2.5 Kinematische Analyse

Fünf Probandendatensätze (8.1%) wurden aufgrund primär orthopädischer (Zustand nach Achillessehnenruptur) und neurologischer (Neben-)Erkrankungen (essentieller Tremor, Aktionstremor) sowie in zwei Fällen aus technischen Gründen nicht in die Datenanalyse eingeschlossen, da sie eine valide Interpretation der Ergebnisse negativ beeinflusst hätten. Für die SN- Gruppe ergaben sich daher 17, für die SN+ Gruppe 28 und die IPSf Gruppe 12 verwertbare Datensätze. Die Lateralität der Erkrankung wurde bei vornehmlich rechtsseitig erkrankten Patienten (84.6%) in der Datenanalyse nicht berücksichtigt.

Körpermassenbedingte Bewegungsunterschiede konnten ausgeschlossen werden, da alle Gruppen ähnliche Verhältnisse zwischen Gewicht und Körpergröße aufwiesen ( $p=.67$ ). Der mediane Wert des Body Mass Index (BMI = Gewicht in kg/Größe in (m)<sup>2</sup>) betrug in der SN- Gruppe 25.82 (Range: 21-31), in der SN+ Gruppe 24.68 (Range: 19-38) und in der Patienten-Gruppe 25.25 kg/m<sup>2</sup> (Range: 22-39), so dass die vorliegenden Bewegungsanalysedaten valide miteinander verglichen werden können.

#### 3.2.5.1 Finger Tapping

Die Finger Tapping-Analyse zeigte in der Patienten-Gruppe sowohl im Vergleich zur SN- als auch zur SN+ Gruppe deutlich hypokinetischere Bewegungsmuster (Amplitude rechts:  $p=.003$ ; s. Tabelle 6). Die übrigen erhobenen Finger Tapping-Parameter ergaben keine weiteren Unterschiede zwischen den drei Vergleichsgruppen (alle  $p_{\text{Bonf.}}>.017$ ).

#### 3.2.5.2 Diadochokinese

Eine Abgrenzung zwischen Parkinson-Patienten und der SN- Gruppe war anhand der Diadochokinese-Parameter nicht möglich (alle  $p_{\text{Bonf.}}>.017$ ; s. Tabelle 6). Verglichen mit der SN+ Gruppe führten die Patienten die Diadochokinese-Bewegungen linksseitig jedoch deutlich langsamer durch (Frequenz:  $p_{\text{MWT}}=.010$ ). Die SN+ erzielte auch gegenüber der SN- Gruppe mit beiden Händen höhere Frequenzwerte (rechts:  $p_{\text{MWT}}=.005$ ; links:  $p_{\text{MWT}}=.006$ ).

## Ergebnisse

**Tabelle 6: Häufigkeiten Kinematik (Finger Tapping und Diadochokinese)**

Angabe der Werte in Median [Range]; p-Werte: Gesamtgruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis-H-Test (KWT); asymptot. 2-seitiges Signifikanzniveau im Intergruppenvergleich  $p < .05$ :  $\blacklozenge$  = SN-/IPSf;  $\#$  = SN-/SN+;  $\ddagger$  = SN+/IPSf nach Mann-Whitney-U-Test.

Variable	SN-	SN+	IPSf	p-Wert KWT
<b>Finger Tapping</b>				
Frequenz rechts	2.1 [1.1-3.5]	2.7 [1.1-4.6]	2.6 [1.3-4.9]	.15
Frequenz links	2.4 [1.5-3.8]	2.85 [1.3-4.9]	2.80 [1.5-5.1]	.33
Amplitude rechts $\blacklozenge\ddagger$	150 [140-180]	160 [120-180]	130 [110-170]	<b>.003</b>
Amplitude links	150 [130-180]	155 [130-190]	140 [120-250]	.49
Steigung Amplitude rechts	-.220 [-2.3-.5]	-.235 [-1.6-1.4]	-.490 [-2.0-1.2]	.57
Steigung Amplitude links	-.012 [-1.1-.79]	-.185 [-.80-.92]	-.093 [-.85-.54]	.82
<b>Diadochokinese</b>				
Frequenz rechts $\#$	2.3 [1.7-3.7]	3.2 [2.1-4.8]	2.7 [1.1-4.5]	<b>.02</b>
Frequenz links $\#$	2.20 [1.8-3.2]	3.00 [1.2-5.0]	2.25 [1.2-3.3]	<b>.005</b>
Amplitude rechts	130 [84-180]	130 [63-170]	120 [50-160]	.57
Amplitude links	140 [68-190]	140 [85-200]	120 [79-170]	.39
Steigung Amplitude rechts	-.240 [-3.2-1.7]	-.160 [-1.4-1.2]	-.265 [-3.1-.6]	.54
Steigung Amplitude links	-.170 [-3.6-1.2]	.190 [-1.8-3.0]	.056 [-1.6-2.7]	.23

### 3.2.5.3 Armschwungamplitude

Die Parkinson-Patienten zeigten im Vergleich zur gesunden SN- Gruppe ein deutlich reduziertes Mitschwingen des rechten Armes beim Gehen (Armschwungamplitude:  $p_{\text{MWT}}=.006$ , s. Tabelle 7). Auch bei Betrachtung der linken Seite schwangen die Patienten ihren Arm ebenso mit kleinerer Amplitude mit, ohne dass diese jedoch von SN- abgrenzbar waren ( $p_{\text{MWT}}=.02$ ). In der SN+ waren im Vergleich zur SN- Gruppe ebenfalls tendenziell geringere rechts-seitige Armschwungamplitudenwerte zu beobachten ( $p_{\text{MWT}}=.02$ ).

## Ergebnisse

**Tabelle 7: Häufigkeiten Kinematik (Armschwung, Laufparameter)**

Angabe der Werte in Median [Range]; p-Werte: Gesamtgruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis-H-Test (KWT); asymptot. 2-seitiges Signifikanzniveau im Intergruppenvergleich  $p < .05$ : ♦ = SN-/IPSf nach Mann-Whitney-U-Test (MWT).

Variable	SN-	SN+	IPSf	p-Wert KWT
<b>Armschwungamplitude</b>				
Rechts ♦	31.0 [19-50]	27.5 [7.7-46]	21.5 [4.1-36]	.01
Links	30.0 [22-50]	29.0 [11-49]	22.5 [6.9-39]	.08
<b>Laufparameter</b>				
Schrittlänge	69 [62-84]	69 [61-81]	64.5 [58-74]	.04
Gehgeschwindigkeit	1.4 [1.2-1.7]	1.3 [1.1-1.6]	1.3 [1.0-1.6]	.36

### 3.2.5.4 Laufparameter

Die Schrittlänge der Parkinson-Patienten war mit einem Median von 64.5 cm (Range: 58-74) im Vergleich zur SN- Gruppe mit 69.0 cm (Range: 62-84) zwar tendenziell kürzer, verfehlte mit  $p_{MWT}=.02$  jedoch knapp das statistisch geforderte signifikante Niveau von  $p_{Bonf.}<0.017$  (s. Tabelle 7). Eine Unterscheidung zwischen SN+ und Patienten-Gruppe anhand der Schrittlängenwerteanalyse war nicht möglich (alle  $p_{Bonf.}>.017$ ). Die mediane Gehgeschwindigkeit ähnelte sich in allen drei Vergleichsgruppen ( $p=.36$ ).

Für die kinematische Analyse lässt sich zusammenfassend festhalten, dass eine Abgrenzung der Parkinson-Patienten von der SN- Gruppe anhand der Amplitudenwerte des Finger Tappings und des Armschwungs möglich war. Die SN+ Probanden erzielten sowohl gegenüber der IPSf als auch der SN- Gruppe deutlich höhere Diadochokinese-Frequenzwerte.



### 3.2.6 Magnetresonanz-Tomographie

Zwei Probanden (10%) der SN- Gruppe nahmen an der MRT-Untersuchung aufgrund von Tinnitus-Beschwerden sowie Klaustrophobie (Platzangst) nicht teil. Alle weiteren Datensätze konnten nach Ausschluß pathologischer Prozesse durch eine erfahrene Ärztin in die Analysen eingeschlossen werden.

Hinsichtlich der gewichteten T2-Zeiten fanden sich keine klaren Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen SN-, SN+ und IPSf (alle  $p_{Bonf.} > .017$ ; s. Tabelle 8) und insbesondere keine T2-Zeitenverlängerung in der Patienten-Gruppe.

Auch die Analyse der SN-Volumenwerte ergab keine klaren Gruppeneffekte (alle  $p_s > .05$ ). Dennoch fällt auf, dass die Parkinson-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollgruppen deskriptiv kleinere SN-Volumina aufwiesen.

**Tabelle 8: Häufigkeiten MRT**

SN = Substantia nigra; Volumen in [Anzahl Voxel], T2 = T2-Relaxationszeit in [msek.] Angaben der Werte in Median [Range]; p-Werte: Gesamtgruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis-H-Test (KWT).

Variable	SN-	SN+	IPSf	p-Wert KWT
Probandenanzahl	18 [30]	29 [48]	13 [22]	
<b>T2-Zeit</b>				
SN rechts	85.55 [81-93.1]	86.8 [79.4-93.8]	86.7 [80.1-96]	.81
SN links	87.8 [82.6-94.6]	86.9 [82.8-93.1]	87.9 [81.3-94.9]	.93
<b>Volumen</b>				
SN rechts	1073 [742-1450]	1078 [854-1441]	987 [705-1158]	.07
SN links	1064 [791-1474]	1066 [786-1424]	1002 [680-1120]	.17
SN gesamt	2223 [1635-2924]	2064 [1703-2865]	1981 [1385-2278]	.11

Zusammenfassend für die MR-tomographische Analyse lässt sich sagen, dass weder anhand der T2-Zeiten noch anhand der SN-Volumenanalyse eine klare Differenzierung zwischen den Gruppen SN-, SN+ und IPSf möglich war. In der Parkinson-Patientengruppe fielen allgemein sowie insbesondere rechtsseitig tendenziell kleinere SN-Volumina auf.

### **3.3 Ergebnisse der Methodenkorrelationen**

Für die Analyse, inwiefern und wie stark Merkmale bestimmter Untersuchungsmethoden zueinander in Beziehung stehen, wurden zwei verschiedenen Korrelationsgruppen gebildet: die erste bestand aus den klinisch Gesunden („SN-SN+ Gruppe“), die zweite setzte sich aus allen drei Studiengruppen, also SN-, SN+ und IPSf zusammen („Gesamtgruppe“). Für Parkinson-spezifische Zusammenhänge, die bereits in der SN-SN+ Gruppenanalyse bestehen sollten, wurde durch das Hinzukommen der Patienten-Gruppe eine Verstärkung der Assoziation erwartet.

Fand sich sowohl in der SN-SN+ als auch der Gesamtgruppenkorrelation eine bedeutsame Wechselbeziehung, wurde der Korrelationskoeffizient ( $r_p$ ) eingeraht hervorgehoben. Die Ergebnistabellen in diesem Kapitel beziehen sich ausschließlich auf die Gesamtgruppen-Analysen. Die Übersicht der SN-SN+ Gruppenergebnisse ist im Anhang aufgeführt (Tabellen 21 – 32).

Am Ende der Kapitel 3.3.1 bis 3.3.4 erfolgt kursiv gedruckt eine Zusammenfassung der wichtigsten Korrelationsergebnisse.

#### **3.3.1 Korrelation klinischer Merkmale mit TCS-Befunden, neuropsychologischer, kinematischer Testung und MRT-Befunden**

##### **3.3.1.1 Korrelation klinischer Merkmale und TCS-Befunden der SN**

In der SN-SN+ Gruppe ergaben sich keine Zusammenhänge zwischen den TCS-Größenparametern der SN und den klinischen Merkmalen (s. Tabelle 21). Je größer sich bei den Probanden der Gesamtgruppe jedoch die Fläche der Substantia nigra im Ultraschallbild darstellte, desto mehr prodromale Marker (proM) wiesen sie auf (alle  $p < .01$ ), desto höhere UPDRS III-Werte wurden bei diesen erhoben (alle  $p < .05$ ) und desto seltener identifizierten sie dargebotene Gerüche korrekt (Sniffin' Sticks: außer SN links für alle  $p < .05$ ; s. Tabelle 9). Kein Zusammenhang konnte zwischen den TCS-Befunden der SN und den subjektiven Angaben zur depressiven Befindlichkeit (BDI) hergestellt werden

## Ergebnisse

(alle  $p > .05$ ). Mit zunehmendem Alter wurden in der Gesamtgruppe zudem marginal höhere Werte des linksseitigen SN-Areals gemessen ( $r_p = .25$ ,  $p = .06$ ).

**Tabelle 9: Gesamtgruppenkorrelation klinischer Merkmale und TCS-Befunden der SN**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < 0.05$ ; \*\* =  $p < 0.01$ . SN = Substantia nigra; max. = maximal gemessener SN-Wert; BDI = Beck Depressions-Inventar; proM (prodromale Marker) = Hyposmie, reduzierter Armschwung, Depression, Obstipation,  $\geq 1$  Kardinalsymptom.

		Klinische Befunde				
Variable		Alter	UPDRS III	Sniffin' Sticks	BDI	proM
TCS	SN rechts	.17	.27 *	-.33 **	.04	.33 **
	SN links	.25	.30 *	-.20	-.06	.33 **
	SN Summe	.21	.28 *	-.31 *	-.04	.33 **
	SN max.	.19	.32 **	-.27 *	-.03	.37 **

### 3.3.1.2 Korrelation klinischer Merkmale und neuropsychologischer Testergebnisse

In der SN-SN+ und Gesamtgruppen-Analyse fanden sich konsistent starke Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß subjektiv berichteter depressiver Symptome (BDI) und geringeren räumlich-kognitiven Leistungen im visuellen Diskriminations- (SN-SN+ Gruppe:  $r_p = -.41$ ,  $p = .003$ ; Gesamtgruppe:  $r_p = -.39$ ,  $p = .002$ ) und Mosaik-Test (SN-SN+ Gruppe:  $r_p = -.38$ ,  $p = .007$ ; Gesamtgruppe:  $r_p = -.38$ ,  $p = .002$ ; s. Tabelle 10). In der SN-SN+ Gruppe allein fanden sich weitere kognitive Einschränkungen bei einer höheren Anzahl selbst angegebener Symptome, die stark mit depressiven Empfinden assoziiert sind (BDI): Probanden mit höheren BDI-Werten erzielten im LOG I deutlich ( $r_p = -.34$ ,  $p = .017$ ) sowie im TMT B marginal geringere Testergebnisse ( $r_p = -.28$ ,  $p = .05$ ; s. Tabelle 22 im Anhang).

In der Gesamtgruppe waren zudem hohe UPDRS III-Werte nicht nur – wie zu erwarten – stark mit geringeren Prozentträgen in Verfahren mit (manueller) motorischer Teil-Komponente, sondern auch mit geringeren Werten im Rotationstest assoziiert ( $r_p = -.33$ ,  $p = .009$ ).

## Ergebnisse

**Tabelle 10: Gesamtgruppenkorrelation klinischer Merkmale und neuropsychologischer Testergebnisse**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* = p<0.05; \*\* = p<.01. BDI = Beck Depressions-Inventar; proM (prodromale Marker) = Hyposmie, reduzierter Armschwung, Depression, Obstipation,  $\geq 1$  Kardinalsymptom. Eine eingerahmte Darstellung des Korrelationskoeffizienten erfolgt bei signifikanten Wechselbeziehungen, die sowohl in der SN-SN+ als auch in der Gesamtgruppenanalyse gefunden wurden.

		Klinische Merkmale					
Neuropsychologische Testung	Variable	Alter	UPDRS III	Sniffin' Sticks	BDI	proM	
	LPS 50+ kurz gesamt	.06	-.19	-.01	-.17	-.06	
	<b>Kognitive Flexibilität / Set Shifting</b>						
	Trail Making Test B	-.17	-.16	-.07	-.23	-.04	
	Trail Making Test A/B	.07	.12	.05	-.05	.06	
	FWIT: Interferenztest	-.25	-.16	.11	-.02	-.11	
	TAP: Geteilte Aufmerksamkeit	<b>-.26 *</b>	<b>-.32 **</b>	.03	-.23	-.14	
	<b>Arbeitsgedächtnis</b>						
	WMS-R: Zahlenreihen vorwärts	.07	-.03	-.05	-.16	.12	
	WMS-R: Zahlenreihen rückwärts	.19	-.16	.10	-.12	-.03	
	<b>Logisches Gedächtnis</b>						
	WMS-R: Log. Gedächtnis I	.21	-.01	-.16	-.17	.16	
	WMS-R: Log. Gedächtnis II	.14	.02	-.16	-.03	.12	
	<b>Räumliches Denken &amp; Praxis</b>						
	LPS: Rotation	.02	<b>-.33 **</b>	.06	-.11	-.15	
	LPS: visuelle Diskrimination	-.07	-.11	.07	<b>-.39 **</b>	-.12	
	Tower of London	-.05	-.08	.02	.12	-.06	
	Mosaik-Test	-.003	-.23	-.02	<b>-.38 **</b>	-.19	
	<b>Psychomotorische Geschwindigkeit</b>						
	LPS: Wortgenerierung	-.09	-.07	-.08	.07	.07	
Trail Making Test A	-.25	<b>-.38 **</b>	-.07	-.25	-.21		
FWIT: Farbwörter lesen	-.22	-.20	.15	.03	-.21		
FWIT: Farbstriche benennen	<b>-.27 *</b>	-.25	.11	-.15	-.20		
TAP: Alertness ohne Ton	-.17	<b>-.32 **</b>	.25	-.20	<b>-.29 *</b>		
TAP: Alertness mit Ton	-.15	<b>-.27 *</b>	.23	-.21	-.19		
<b>Phasische Alertness /Aufmerksamkeitsaktivierung</b>							
TAP: Phasische Alertness	.06	.07	-.04	-.02	.10		

## Ergebnisse

Je geringere Testwerte des intrinsischen Aufmerksamkeitsniveaus in der Gesamtgruppe ermittelt wurden, desto mehr prodromale Marker (proM) wurden bei diesen Probanden ermittelt (TAP: Alerntess ohne Warnton:  $r_p = -.29$ ,  $p = .03$ ) und desto tendenziell seltener konnten sie dargebotene Duftstoffe korrekt identifizieren (Sniffin' Sticks:  $r_p = .25$ ,  $p = .05$ , s. Tabelle 10).

Darüber hinaus fanden sich in der Gesamtgruppe marginale Effekte zwischen einem höheren Lebensalter in Jahren und geringeren Leistungen in den Domänen „Kognitive Flexibilität“ sowie „Psychomotorische Geschwindigkeit“ (s. Tabelle 10), sodass die Testleistungen in diesen Domänen durch Alterseffekte mitbedingt worden sein könnten.

### **3.3.1.3 Korrelation klinischer Merkmale und kinematischer Parameter**

Sowohl in der SN-SN+ als auch der Gesamtgruppenanalyse fand sich ein konstanter Zusammenhang zwischen einer geringeren Anzahl korrekt identifizierter Duftstoffe (Sniffin' Sticks) und einer kürzeren Schrittlänge (SN-SN+ Gruppe:  $r_p = .30$ ,  $p = .04$ ; Gesamtgruppe:  $r_p = .44$ ,  $p = .001$ ; s. Tabelle 11). In der Analyse der Gesamtgruppenergebnisse waren geringere Riechleistungen zudem mit weiteren hypo- sowie bradykinetischen Bewegungsmustern assoziiert: Probanden, die weniger Duftstoffe korrekt zuordneten, zeigten beidseitig nicht nur geringer ausgeprägte Armschwungamplituden (rechts:  $r_p = .37$ ,  $p = .004$ ; links:  $r_p = .38$ ,  $p = .003$ ) sondern gingen tendenziell auch langsamer (Gehgeschwindigkeit:  $r_p = .26$ ,  $p = .05$ ).

Auch das klinische Maß der motorischen Beeinträchtigung (UPDRS III) stand sowohl in der Gesamtgruppe (Diadochokinese Frequenz links:  $r_p = -.33$ ,  $p = .01$ ; s. Tabelle 11) als auch der SN-SN+ Gruppe im Zusammenhang mit geringeren Bewegungsfrequenzen (Finger Tapping: rechts:  $r_p = -.37$ ,  $p = .01$ ; links:  $r_p = -.36$ ,  $p = .02$ ; s. Tabelle 23 im Anhang).

Je mehr prodromale Marker (proM) die Probanden in der Gesamtgruppenanalyse aufwiesen, desto kleiner war die Amplitude, mit der sie ihren Arm beim Laufen mitschwangen (Armschwungamplitude:  $r_p = -.42$ ,  $p = .001$ ) und desto kürzer war deren Schrittlänge ( $r_p = -.33$ ,  $p = .01$ ; s. Tabelle 23). Erstaunlicherweise stand in der SN-SN+ Gruppenanalyse eine höhere Anzahl von proM nicht im Zusammenhang mit hypokinetischen Bewegungsmustern, sondern mit

## Ergebnisse

tendenziell größer ausgeführten Diadochokinese-Amplituden ( $r_p=.30$ ,  $p=.05$ ; s. Tabelle 23). Auch fand sich interessanterweise eine positive Assoziation zwischen der Anzahl subjektiv berichteter, depressiver Symptome (BDI) und höheren Lauf-parameterwerten (Schrittlänge:  $r_p=.49$ ,  $p=.001$ ; Gehgeschwindigkeit:  $r_p=.43$   $p=.003$ ; s. Tabelle 23).

**Tabelle 11: Gesamtgruppenkorrelation klinischer Merkmale und kinematischer Parameter**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p<.05$ ; \*\* =  $p<.01$ . BDI = Beck Depressions-Inventar; proM (prodromale Marker) = Hyposmie, reduzierter Armschwung, Depression, Obstipation,  $\geq 1$  Kardinalsymptom. Eine eingerahmte Darstellung des Korrelationskoeffizienten erfolgt bei signifikanten Wechselbeziehungen, die sowohl in der SN-SN+ als auch in der Gesamtgruppenanalyse gefunden wurden.

		Klinische Merkmale				
Variable		Alter	UPDRS III	Sniffin' Sticks	BDI	proM
Kinematik	<b>Finger Tapping</b>					
	Frequenz rechts	-.13	-.16	-.003	-.13	.01
	Frequenz links	-.11	-.21	-.01	-.16	-.06
	Amplitude rechts	<b>-.32 *</b>	-.25	.14	-.12	-.19
	Amplitude links	-.13	-.08	-.04	-.24	.08
	Steigung der Amplitude rechts	-.25	-.06	.20	-.07	-.14
	Steigung der Amplitude links	-.05	.12	.05	-.16	-.01
	<b>Diadochokinese</b>					
	Frequenz rechts	-.05	-.21	-.01	-.18	-.12
	Frequenz links	-.14	<b>-.33 **</b>	.03	-.20	-.24
	Amplitude rechts	-.16	-.17	.21	-.01	-.14
	Amplitude links	-.14	-.20	.12	.02	-.19
	Steigung der Amplitude rechts	-.04	-.12	.14	-.20	.06
	Steigung der Amplitude links	.16	.07	-.03	.03	.11
	<b>Armschwungamplitude</b>					
	Rechts	<b>-.28 *</b>	<b>-.32 *</b>	<b>.37 **</b>	-.02	<b>-.42 **</b>
	Links	-.20	-.23	<b>.38 **</b>	.07	-.20
	<b>Laufparameter</b>					
	Schrittlänge	<b>-.28 *</b>	-.25	<b>.44 **</b>	.17	<b>-.33 **</b>
	Gehgeschwindigkeit	<b>-.27 *</b>	-.09	.26	.19	-.16

## Ergebnisse

Da man besonders bei Personen mit mehreren Parkinson-typischen Symptomen (proM) auch mit Parkinson-typischen Bewegungseinschränkungen (Hypo- bzw. Bradykinese) gerechnet hätte, überraschen diese Befunde zunächst. Eine Interpretation dieser Ergebnisse folgt im Kapitel 4.2.2.

In der Gesamtgruppenanalyse fanden sich zudem mehrere schwache Zusammenhänge zwischen einem höheren Lebensalter und geringeren Bewegungsparametern (Finger Tapping Amplitude rechts, Armschwungamplitude rechts, Schrittlänge, Gehgeschwindigkeit; s. Tabelle 11).

### 3.3.1.4 Korrelation klinischer Merkmale und MRT-Befunde

Hinsichtlich der Assoziation klinischer Merkmale und MR-tomographischer Ergebnisse fand sich in der Gesamtgruppenanalyse ein Zusammenhang, der in der SN-SN+ Gruppe lediglich tendenziell vorhanden war: je älter ein Proband in Jahren war, desto längere T2-Zeiten der rechtsseitigen SN wurden bei diesem ermittelt (SN-SN+ Gruppe:  $r_p=.29$ ,  $p=.05$  s. Tabelle 24 im Anhang; Gesamtgruppe:  $r_p=.35$ ,  $p=.006$ ; s. Tabelle 12).

Je kleiner die rechtsseitigen SN-Volumina in der Gesamtgruppe waren, desto eher wurden in der neurologischen Untersuchung motorische Auffälligkeiten bei diesen Probanden registriert (UPDRS III:  $r_p=-.26$ ,  $p=.05$ ).

**Tabelle 12: Gesamtgruppenkorrelation klinischer Merkmale und MRT-Befunde**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p<.05$ ; \*\* =  $p<.01$ . BDI = Beck Depressions-Inventar; proM (prodromale Marker) = Hyposmie, reduzierter Armschwung, Depression, Obstipation,  $\geq 1$  Kardinalsymptom.

		Klinische Merkmale				
MRT	Variable	Alter	UPDRS III	Sniffin' Sticks	BDI	proM
			T2-Zeiten			
	SN rechts	.35 **	.11	.08	-.02	-.11
	SN links	.13	.04	.03	-.10	-.13
		Pixelzahl				
	SN rechts	-.11	-.26	.08	-.10	-.21
	SN links	-.04	-.19	.03	-.03	-.21
	SN gesamt	-.05	-.22	.05	-.07	-.23

## Ergebnisse

*Zusammenfassend für die Ergebnisse des Kapitels 3.3.1 lässt sich festhalten, dass für die klinischen Merkmale positive konsistente Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß subjektiv angegebener depressiver Befindlichkeit (BDI) und der Schrittlänge sowie zwischen tendenziell längeren T2-Zeiten und einem höheren Lebensalter in Jahren ermittelt wurden. Negative konsistente Assoziationen fanden sich zwischen höheren Werten selbst eingeschätzter depressiver Symptome (BDI) und schlechteren visuo-konstruktiven Leistungen. Zwischen klinischen Merkmalen und TCS-Befunden bestanden in den untersuchten Gruppen keine Zusammenhänge.*

### **3.3.2 Korrelation neuropsychologischer Ergebnisse mit TCS-Befunden, kinematischer Testung und MRT-Befunden**

#### **3.3.2.1 Korrelation neuropsychologischer Ergebnisse und TCS-Befunde der Substantia nigra**

Der einzig konstante, schwache Zusammenhang beider Gruppenanalysen fand sich zwischen Werten des gesamt LPS 50+ und der linksseitigen SN-Größe: je hyperechogener die SN imponierte, desto höher lag das allgemeine Leistungsniveau der Probanden (SN-SN+ Gruppe:  $r_p=.30$ ,  $p=.04$ ; Gesamtgruppe:  $r_p=.26$ ,  $p=.04$ ; s. Tabelle 13). Diese Effekt wurde in der SN-SN+ Gruppe auch für weitere SN-Parameter ermittelt (s. Tabelle 25 im Anhang; s. Diskussion, Kapitel 4.4).

Darüber hinaus erzielten Probanden der SN-SN+ Gruppe mit höheren rechtsseitigen SN-Werten auch höhere Ergebnisse im Rotationstest ( $r_p=.33$ ,  $p=.02$ ).

Die Gesamtgruppenanalyse ergab keine weiteren bedeutsamen Assoziationen (alle  $p_s>.05$ ; s. Tabelle 13).



## Ergebnisse

**Tabelle 13: Gesamtgruppenkorrelation neuropsychologischer und TCS-Befunde**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < .05$ ; \*\* =  $p < .01$ ; SN = Substantia nigra; max. = maximal gemessener SN-Wert. Eine eingerahmte Darstellung des Korrelationskoeffizienten erfolgt bei signifikanten Wechselbeziehungen, die sowohl in der SN-SN+ als auch in der Gesamtgruppenanalyse gefunden wurden.

		TCS			
Variable		SN rechts	SN links	SN Summe	SN max.
Neuropsychologische Testung	LPS 50+ kurz gesamt	.19	.26 *	.22	.23
	<b>Kognitive Flexibilität / Set Shifting</b>				
	Trail Making Test B	-.02	<.001	-.06	-.04
	Trail Making Test A/B	-.04	.01	-.06	-.06
	FWIT: Interferenztest	-.11	-.07	-.12	-.13
	TAP: Geteilte Aufmerksamkeit	-.07	.02	-.02	-.05
	<b>Arbeitsgedächtnis</b>				
	WMS-R: Zahlenreihen vorwärts	.12	.12	.12	.15
	WMS-R: Zahlenreihen rückwärts	.12	.01	.09	.08
	<b>Logisches Gedächtnis</b>				
	WMS-R: Logisches Gedächtnis I	.08	.16	.16	.17
	WMS-R: Logisches Gedächtnis II	.13	.16	.19	.21
	<b>Räumliches Denken &amp; Praxis</b>				
	LPS: Rotation	.11	.11	.10	.07
	LPS: visuelle Diskrimination	-.01	.11	.06	.07
	Tower of London	.04	-.06	-.02	-.03
	HAWIE: Mosaik-Test	.09	.04	.08	.09
	<b>Psychomotorische Geschwindigkeit</b>				
	LPS: Wortgenerierung	.21	.24	.23	.22
	Trail Making Test A	.04	.002	.004	.02
	FWIT: Farbwörter lesen	-.18	-.15	-.18	-.21
	FWIT: Farbstriche benennen	-.21	-.13	-.19	-.22
	TAP: Alertness ohne Ton	.03	.11	.07	.08
	TAP: Alertness mit Ton	-.05	.06	-.03	-.02
	<b>Phasische Alertness / Aufmerksamkeitsaktivierung</b>				
	TAP: Phasische Alertness	-.17	-.05	-.16	-.14

### 3.3.2.2 Korrelation neuropsychologischer Ergebnisse und kinematischer Befunde

#### Korrelation neuropsychologischer und kinematischer Befunde I:

##### Finger Tapping

In der SN-SN+ als auch in der Gesamtgruppe fanden sich konsistente Zusammenhänge insbesondere zwischen den Bereichen „Finger Tapping-Frequenz“ und „-Amplitudensteigung“ sowie den Tests der Domänen „Psychomotorische Geschwindigkeit“ und „Räumliches Denken & Praxis“.

**Steigung der Amplitude:** Die stärksten, konstanten Assoziationen in beiden Analysegruppen fanden sich zwischen größeren negativen Werten der Amplitudensteigung, d.h. im Verlauf stärker an Bewegungsamplitude abnehmende Bewegungen (Hypokinese), und einem geringeren intrinsischen Aufmerksamkeitsniveau (TAP: Alertness ohne Ton; SN-SN+ Gruppe:  $r_p=.31$ ,  $p=.04$ ; Gesamtgruppe:  $r_p=.35$ ,  $p=.008$ , s. Tabelle 14) sowie höheren Werten im Mosaik-Test (SN-SN+ Gruppe:  $r_p=-.39$ ,  $p=.008$ ; Gesamtgruppe:  $r_p=-.30$ ,  $p=.02$ ). In der Gesamtgruppe fielen bei darüber hinaus weitere Zusammenhänge mit geringeren Aufmerksamkeits- (TAP: Alertness ohne Warnton;  $r_p=.27$ ,  $p=.04$ ) und verbalen Gedächtnisleistungen auf (LOG II:  $r_p=.30$ ,  $p=.02$ ; LOG I:  $r_p=.26$ ,  $p=.05$ ). Überraschenderweise erzielten Probanden der SN-SN+ Gruppe mit einem stärker abnehmender Bewegungsamplitude höhere Testwerte im TMT A (Steigung der Amplitude rechts:  $r_p=-.45$ ,  $p=.002$ ; s. Tabelle 26 im Anhang).

**Frequenz:** In beiden Gruppenanalysen fanden sich konsistente Zusammenhänge zwischen langsameren Finger Tapping-Bewegungen (Frequenz) und geringeren Leistungen im Rotationstest (SN-SN+ Gruppe: rechts:  $r_p=.32$ ,  $p=.03$ ; links:  $r_p=.32$ ,  $p=.03$ ; Gesamtgruppe: rechts:  $r_p=.28$ ,  $p=.04$ ; links:  $r_p=.26$ ,  $p=.05$ ). In der Gesamtgruppe reagierten Probanden mit niedrigeren Frequenzwerten zudem seltener korrekt auf zwei unterschiedliche Stimuli (TAP: Geteilte Aufmerksamkeit; links:  $r_p=.32$ ,  $p=.01$ ; rechts:  $r_p=.26$ ,  $p=.05$ ).

## Ergebnisse

**Tabelle 14: Gesamtgruppenkorrelation neuropsychologischer und kinematischer Befunde I**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* = p<.05; \*\* = p.01. Eine eingerahmte Darstellung des Korrelationskoeffizienten erfolgt bei signifikanten Wechselbeziehungen, die sowohl in der SN-SN+ als auch in der Gesamtgruppenanalyse gefunden wurden.

		<b>Kinematik: Finger Tapping</b>					
	Variable	Frequenz		Amplitude		Steigung der Amplitude	
		rechts	links	rechts	links	rechts	links
<b>Neuropsychologische Testung</b>	LPS 50+ kurz gesamt	.17	.12	.13	.17	-.11	-.04
	<b>Kognitive Flexibilität / Set Shifting</b>						
	Trail Making Test B	.04	-.04	.20	.13	-.09	-.05
	Trail Making Test A/B	-.05	-.16	.10	.03	.11	.04
	FWIT: Interferenztest	-.15	-.11	.20	.01	.14	-.03
	TAP: Geteilte Aufmerksamkeit	.26	<b>.32 **</b>	.12	.12	-.05	-.12
	<b>Arbeitsgedächtnis</b>						
	WMS-R: Zahlenreihen vorwärts	-.004	-.02	.24	.17	-.08	-.20
	WMS-R: Zahlenreihen rückwärts	-.02	-.03	.05	-.11	-.07	-.14
	<b>Logisches Gedächtnis</b>						
	WMS-R: Log. Gedächtnis I	-.04	-.01	.10	.16	-.06	.26
	WMS-R: Log. Gedächtnis II	-.16	-.10	.17	.15	-.002	<b>.30 *</b>
	<b>Räumliches Denken &amp; Praxis</b>						
	LPS: Rotation	<b>.28 *</b>	.26	.04	-.02	-.15	-.14
	LPS: visuelle Diskrimination	.18	.15	.11	.18	-.24	-.18
	Tower of London	.09	.07	-.05	-.24	-.12	.16
	HAWIE: Mosaik-Test	.18	.16	.09	.26	<b>-.30 *</b>	-.12
	<b>Psychomotorische Geschwindigkeit</b>						
	LPS: Wortgenerierung	-.04	-.09	-.04	-.06	-.04	.14
	Trail Making Test A	.09	.12	.17	-.03	-.25	-.08
	FWIT: Farbwörter lesen	-.11	-.02	.14	.04	.21	.14
	FWIT: Farbstriche benennen	-.05	.01	.15	-.04	.12	-.02
	TAP: Alertness ohne Ton	.14	.18	.21	.19	<b>.35 **</b>	<b>.27 *</b>
	TAP: Alertness mit Ton	-.05	-.07	.26	.20	.16	.22
	<b>Phasische Alertness / Aufmerksamkeitsaktivierung</b>						
	TAP: Phasische Alertness	-.20	<b>-.29 *</b>	.05	-.003	-.14	-.04

## Ergebnisse

**Amplitude:** Mit Blick auf die Amplitudengröße beim Finger Tapping ergaben sich ebenfalls vor allem Assoziationen mit Aufmerksamkeitsleistungen: in der SN-SN+ Gruppe erzielten Probanden mit einem kleineren linksseitigen Bewegungsausmaß nicht nur schlechtere Ergebnisse im TMT B ( $r_p=.31$ ,  $p=.04$ ) sondern reagierten auch im Alertness-Test mit Warnton eher verzögert ( $r_p=.31$ ,  $p=.04$ , s. Tabelle 26). Dieser Effekt fand sich in der Gesamtgruppe marginal ebenfalls für die rechtsseitig ausgeführten Bewegungen (TAP: Alertness mit Warnton;  $r_p=.26$ ,  $p=.05$ , s. Tabelle 14).

### **Korrelation neuropsychologischer und kinematischer Befunde II: Diadochokinese**

In beiden Gruppenanalysen wurden konsistent Zusammenhänge gefunden, die ebenfalls zwischen den neuropsychologischen Domänen „Räumliches Denken & Praxis“ und „Psychomotorische Geschwindigkeit“ und jeweils dem kinematischen Parameter „Amplitudengröße“ bestanden.

**Amplitude:** Sowohl in der SN-SN+ als auch der Gesamtgruppe erzielten Probanden mit kleinerer Diadochokinese-Amplitude sowohl im FWL (SN-SN+ Gruppe: rechts:  $r_p=.47$ ,  $p=.001$ , links:  $r_p=.32$ ,  $p=.03$ ; s. Tabelle 27; Gesamtgruppe: rechts:  $r_p=.41$ ,  $p=.001$ , links:  $r_p=.35$ ,  $p=.008$ ; s. Tabelle 15) als auch im Rotationstest schlechtere Ergebnisse (links: SN-SN+:  $r_p=.36$ ,  $p=.02$ ; Gesamtgruppe:  $r_p=.34$ ,  $p=.01$ ). Zudem fanden sich in der SN-SN+ Gruppenanalyse bei Probanden mit linksseitig kleinerem Bewegungsausmaß (Hypokinese) auch geringere Werte im Test zur Erfassung des intrinsischen Aufmerksamkeitsniveaus (TAP: Alertness ohne Ton:  $r_p=-.37$ ,  $p=.01$ ) sowie tendenziell geringere Gesamttestleistungen des LPS 50+ ( $r_p=.30$ ,  $p=.05$ , s. Tabelle 27). Weitere Einschränkungen psychomotorischer Geschwindigkeitsleistungen fanden sich in Assoziation mit hypokinetischeren Bewegungen in der Gesamtgruppe für den TMT A ( $r_p=.26$ ,  $p=.05$ ) sowie in der SN-SN+ Gruppe für den Wortgenerierungstest (rechts:  $r_p=.30$ ,  $p=.05$ ; links:  $r_p=.28$ ,  $p=.06$ , s. Tabelle 15).

## Ergebnisse

**Tabelle 15: Gesamtgruppenkorrelation neuropsychologischer und kinematischer Befunde II**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < .05$ ; \*\* =  $p < .01$ . Eine eingekreiste Darstellung des Korrelationskoeffizienten erfolgt bei signifikanten Wechselbeziehungen, die sowohl in der SN-SN+ als auch in der Gesamtgruppenanalyse gefunden wurden.

		<b>Kinematik: Diadochokinese</b>					
	Variable	Frequenz		Amplitude		Steigung der Amplitude	
		rechts	links	rechts	links	rechts	links
<b>Neuropsychologische Testung</b>	LPS 50+ kurz gesamt	-0.07	-0.06	.22	.20	.02	.07
	<b>Kognitive Flexibilität / Set Shifting</b>						
	Trail Making Test B	.03	-0.02	.06	-0.01	-.18	-.20
	Trail Making Test A/B	-.11	-.17	-.08	-.14	-.12	-.17
	FWIT: Interferenztest	-0.09	-0.09	.13	.13	.01	-.13
	TAP: Geteilte Aufmerksamkeit	.10	<b>.30 *</b>	.23	.17	.25	-.03
	<b>Arbeitsgedächtnis</b>						
	WMS-R: Zahlenreihen vorwärts	-.22	<b>-.30 *</b>	-.06	-.17	.17	-.19
	WMS-R: Zahlenreihen rückwärts	-.10	-.13	-.05	-.04	.07	-.12
	<b>Logisches Gedächtnis</b>						
	WMS-R: Log. Gedächtnis I	-.02	-.05	.11	-.02	-.08	-.07
	WMS-R: Log. Gedächtnis II	-.14	-.11	.12	.001	-.01	-.14
	<b>Räumliches Denken &amp; Praxis</b>						
	LPS: Rotation	.09	.16	.23	<b>.34 **</b>	.04	.24
	LPS: visuelle Diskrimination	.04	.03	.09	.04	.02	.08
	Tower of London	-.03	.01	.04	.04	-.04	.13
	HAWIE: Mosaik-Test	.23	.20	.11	.10	-.21	.09
	<b>Psychomotorische Geschwindigkeit</b>						
	LPS: Wortgenerierung	<b>-.31 *</b>	-.22	.22	.20	.001	-.01
	Trail Making Test A	.11	.12	.23	.26	-.17	.02
	FWIT: Farbwörter lesen	-.24	-.17	<b>.41 **</b>	<b>.35 **</b>	.001	<b>-.28 *</b>
	FWIT: Farbstriche benennen	-.07	-.07	.06	.06	-.06	-.14
	TAP: Alertness ohne Ton	.07	.16	-.13	-.20	.06	-.18
	TAP: Alertness mit Ton	-.12	-.02	.04	-.10	.21	-.11
	<b>Phasische Alertness / Aufmerksamkeitsaktivierung</b>						
	TAP: Phasische Alertness	-.26	<b>-.27 *</b>	.23	.09	.14	.04

**Frequenz:** Mit Blick auf die Frequenzwerte fanden sich in der Gesamtgruppe zwei Assoziationen, die in der SN-SN+ Gruppenanalyse lediglich tendenziell vorhanden waren: langsamere linksseitige Bewegungen waren mit weniger

## Ergebnisse

häufigen korrekten Reaktionen auf zwei unterschiedliche Stimuli im Test der Geteilten Aufmerksamkeit assoziiert (SN-SN+:  $r_p=.28$ ,  $p=.07$ , s. Tabelle 27; Gesamtgruppe:  $r_p=.30$ ,  $p=.03$ , s. Tabelle 15) sowie überraschenderweise mit höheren Gedächtnisleistungen (Zahlenreihen vorwärts: SN-SN+:  $r_p=-.29$ ,  $p=.06$ ; Gesamtgruppe:  $r_p=.30$ ,  $p=.03$ ). Zudem erzielten Probanden der Gesamtgruppe mit langsameren Diadochokinese-Bewegungen höhere Ergebniswerte in den Tests Wortgenerierung ( $r_p=-.31$ ,  $p=.02$ ), phasische Alertness (TAP:  $r_p=-.27$ ,  $p=.04$ ) sowie in der SN-SN+ Gruppe im FWL (Frequenz rechts:  $r_p=-.32$ ,  $p=.03$ ).

**Steigung der Amplitude:** Eine stärkere Abnahme der Amplitudengröße im Testverlauf (negative Steigung der Amplitude) war in der SN-SN+ Gruppe mit höheren visuo-konstruktiven Leistungen (Mosaiktest:  $r_p=-.31$ ,  $p=.04$ , s. Diskussion) sowie mit tendenziell weniger korrekten Reaktionen auf zwei unterschiedliche Stimuli assoziiert (TAP: Geteilte Aufmerksamkeit:  $r_p=.29$ ,  $p=.05$ ). In der Gesamtgruppe benannten Probanden mit größerer Amplitudenabnahme die Farbstriche zudem deutlich langsamer als Probanden mit weniger abnehmendem Bewegungsausmaß (rechts:  $r_p=-.28$ ,  $p=.04$ , s. Tabelle 15).

### **Korrelation neuropsychologischer und kinematischer Befunde III: Armschwungamplitude & Laufparameter**

**Laufparameter:** Sowohl in der SN-SN+ als auch der Gesamtgruppenanalyse fanden sich konstante Assoziationen zwischen Laufparametern und Gedächtnisleistungen: je kürzer die Schrittlängen und je langsamer die Gehgeschwindigkeit waren, desto besser erinnerten sich die Probanden in den Gedächtnistests (SN-SN+ Gruppe: alle  $p<.05$ ; Gesamtgruppe: alle  $p_s<.01$ , s. Tabelle 16). In der Gesamtgruppenanalyse fanden sich weitere Assoziationen dieser Art.

**Armschwungamplitude:** Zudem wurden in der Gesamtgruppe bei kleinerer Armschwungamplitude tendenziell ebenfalls geringere Testwerte im FSB ermittelt (links:  $r_p=.26$ ,  $p=.05$ , s. Tabelle 16). Die SN-SN+ Gruppe wies keine weiteren bedeutsamen Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen und kinematischen Ergebnissen bezüglich Armschwungamplitude und Laufparametern auf (s. Tabelle 28 im Anhang).

## Ergebnisse

**Tabelle 16: Gesamtgruppenkorrelation neuropsychologischer und kinematischer Befunde III**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < .05$ ; \*\* =  $p < .01$ . Eine eingerahmte Darstellung des Korrelationskoeffizienten erfolgt bei signifikanten Wechselbeziehungen, die sowohl in der SN-SN+ als auch in der Gesamtgruppenanalyse gefunden wurden.

<b>Kinematik: Armschwungamplitude &amp; Laufparameter</b>					
Neuropsychologische Testung	Variable	Armschwungamplitude		Schritt- länge	Gehge- schwindig- keit
		rechts	links		
	LPS 50+ kurz gesamt	-.13	.15	.02	.01
	<b>Kognitive Flexibilität / Set Shifting</b>				
	Trail Making Test B	-.10	.22	-.07	-.06
	Trail Making Test A/B	-.07	.14	.15	.05
	FWIT: Interferenztest	.20	.17	.06	.06
	TAP: Geteilte Aufmerksamkeit	.12	.10	.03	-.05
	<b>Arbeitsgedächtnis</b>				
	WMS-R: Zahlenreihen vorwärts	-.19	.03	-.12	-.11
	WMS-R: Zahlenreihen rückwärts	-.18	.04	-.24	<b>-.34 **</b>
	<b>Logisches Gedächtnis</b>				
	WMS-R: Log. Gedächtnis I	-.23	-.08	<b>-.32 **</b>	<b>-.29 *</b>
	WMS-R: Log. Gedächtnis II	-.18	-.09	<b>-.27 *</b>	-.23
	<b>Räumliches Denken &amp; Praxis</b>				
	LPS: Rotation	-.01	.13	.07	-.001
	LPS: visuelle Diskrimination	-.03	-.03	-.05	.03
	Tower of London	-.01	.11	-.08	-.05
	HAWIE: Mosaik-Test	.02	.03	-.02	.13
	<b>Psychomotorische Geschwindigkeit</b>				
	LPS: Wortgenerierung	.10	.17	-.05	.04
	Trail Making Test A	.08	.19	-.13	.02
	FWIT: Farbwörter lesen	.23	.19	.12	.14
	FWIT: Farbstriche benennen	.19	.26	-.08	-.08
	TAP: Alertness ohne Ton	.17	.06	.12	.19
	TAP: Alertness mit Ton	.02	.12	.003	.08
	<b>Physische Alertness / Aufmerksamkeitsaktivierung</b>				
	TAP: Physische Alertness	-.19	.10	-.12	-.14

### 3.3.2.3 Korrelation neuropsychologischer Ergebnisse und MRT-Befunde

Sowohl in der SN-SN+ als auch in der Gesamtgruppenanalyse fanden sich mehrere konstante, jedoch lediglich marginale Zusammenhänge zwischen MR-volumetrischen Befunden und geteilten Aufmerksamkeitsleistungen. Probanden mit kleineren SN-Volumina waren jeweils weniger häufig in der Lage, korrekt auf zwei unterschiedliche Stimuli zu reagieren (SN links: SN-SN+ Gruppe:  $r_p=.28$ ,  $p=.05$ ; s. Tabelle 29 im Anhang; Gesamtgruppe:  $r_p=.30$ ,  $p=.05$ ; s. Tabelle 17 auf Seite 89; SN gesamt: SN-SN+ Gruppe:  $r_p=.29$ ,  $p=.05$ ; Gesamtgruppe:  $r_p=.28$ ,  $p=.03$ ). Dieses Defizit war in der SN-SN+ Gruppenanalyse zudem mit längeren T2-Zeiten der rechts- und linksseitigen SN assoziiert (SN rechts:  $r_p=-.32$ ,  $p=.03$ ; SN links:  $r_p=-.30$ ,  $p=.04$ , s. Tabelle 29 im Anhang).

Bedeutsame Zusammenhänge zwischen MR-volumetrischen SN-Parametern und neuropsychologischen Leistungen fanden sich in der SN-SN+ Gruppe zwischen kleineren SN-Volumina und einer längeren Bearbeitungsdauer des Interferenztests (SN rechts:  $r_p=.31$ ,  $p=.04$ ) sowie tendenziell geringeren Aufmerksamkeitsleistungen nach Präsentation eines Warntons (SN links:  $r_p=-.29$ ,  $p=.05$ ). In der Gesamtgruppe waren kleinere SN-Volumina eher mit geringeren visuo-konstruktiven Leistungen assoziiert (Rotationstest:  $r_p=.25$ ,  $p=.05$ ).

*Zusammenfassend lässt sich für die Korrelationsanalyse der neuropsychologischen Testwerte aus Kapitel 3.3.2 festhalten, dass die stärksten konstanten Assoziationen im Zusammenhang mit kinematischen Parametern ermittelt wurden. Neben psychomotorischen Geschwindigkeitstests korrelierte auch der Rotationstest positiv mit mehreren motorischen Leistungen. Weitere positive, jedoch schwache Assoziationen wurden zwischen MR-volumetrischen Befunden und der geteilten Aufmerksamkeitsfähigkeit sowie zwischen TCS-Befunden der SN und dem Gesamttestleistungsniveau des LPS 50+ ermittelt. Negative Assoziationen fanden sich zwischen Laufparametern und Gedächtnisleistungen sowie dem Mosaiktest und hypokinetischer werdenden Finger-Bewegungen.*



## Ergebnisse

**Tabelle 17: Gesamtgruppenkorrelation neuropsychologischer und MRT-Befunde**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < .05$ ; \*\* =  $p < .01$ . SN = Substantia nigra; T2 = T2-Relaxationszeit.

Variablen		MRT				
		SN rechts		SN links		SN gesamt
		T2	Volumen	T2	Volumen	Volumen
Neuropsychologische Testung	LPS 50+ kurz gesamt	.02	.19	.16	.07	.14
	<b>Kognitive Flexibilität / Set Shifting</b>					
	Trail Making Test B	-.13	.12	-.05	-.09	.02
	Trail Making Test A/B	-.12	.05	-.11	-.07	.01
	FWIT: Interferenztest	.004	.18	.02	.13	.15
	TAP: Get. Aufmerksamkeit	-.21	.23	-.17	<b>.30 *</b>	<b>.28 *</b>
	<b>Arbeitsgedächtnis</b>					
	WMS-R: Zahlenreihen vorwärts	-.15	.08	-.14	-.05	.03
	WMS-R: Zahlenreihen rückwärts	-.004	.01	-.001	-.05	-.03
	<b>Logisches Gedächtnis</b>					
	WMS-R: Log. Gedächtnis I	.07	.05	.06	.05	.03
	WMS-R: Log. Gedächtnis II	-.02	.02	-.03	.06	.02
	<b>Räumliches Denken &amp; Praxis</b>					
	LPS: Rotation	-.03	.25	.04	.16	.21
	LPS: visuelle Diskrimination	.01	-.02	.18	-.13	-.07
	Tower of London	-.08	.02	.01	-.06	-.04
	HAWIE: Mosaik-Test	.05	.04	.15	-.03	-.003
	<b>Psychomotorische Geschwindigkeit</b>					
	LPS: Wortgenerierung	.02	-.07	.05	-.16	-.12
	Trail Making Test A	.13	.03	.12	-.03	.001
	FWIT: Farbwörter lesen	.01	.05	-.08	.17	.12
	FWIT: Farbstriche benennen	-.08	.22	-.11	.12	.17
	TAP: Alertness ohne Ton	-.05	-.01	-.03	-.01	-.02
	TAP: Alertness mit Ton	-.07	-.02	.08	-.16	-.11
	<b>Phasische Alertness / Aufmerksamkeitsaktivierung</b>					
	TAP: Phasische Alertness	.01	.08	.20	-.11	-.03

### **3.3.3 Korrelation kinematischer mit TCS- und MRT-Befunden der SN**

#### **3.3.3.1 Korrelation kinematischer mit TCS-Befunden der SN**

In beiden Korrelationsgruppen fanden sich konstant starke, positive Zusammenhänge zwischen TCS-Größenparametern der SN (SN rechts, SN Summe, SN max.) und sowohl schnelleren Finger Tapping- als auch schnelleren Diadochokinese-Bewegungen (Frequenz; alle  $p_s < .05$ , s. Tabellen 18 und 30). Letztere waren in der SN-SN+ Gruppe sogar mit mehr TCS-Parametern als in der Gesamtgruppe assoziiert (s. Tabelle 30). Da Parkinson-Patienten per definitionem motorisch beeinträchtigt sind und typischerweise einen hyperechogenen SN-Status zeigen, hätte man auch in einer möglichen Risikokohorte mit ebenfalls hyperechogener SN eher motorische Beeinträchtigungen im Zusammenhang mit SN+ erwartet. Die ausführliche Diskussion dieser Ergebnisse folgt im nächsten Kapitel (s. Diskussion, Kapitel 4.2.2).

Andererseits wurde in der Gesamtgruppe eine mit dieser These kongruente Assoziation zwischen größeren rechtsseitigen SN-Arealen und hypokinetischeren Finger Tapping-Bewegungen (Amplitude rechts:  $r_p = -.35$ ,  $p = .008$ ) sowie einer geringer ausgeprägten kontralateralen Armsschwungamplitude ermittelt (links:  $r_p = -.29$ ,  $p = .03$ ; s. Tabelle 19).

Die Laufparameter waren in keiner der Gruppen mit den SN-Größenwerten der TCS-Untersuchung assoziiert (alle  $p_s > .05$ ).

## Ergebnisse

**Tabelle 18: Gesamtgruppenkorrelation kinematischer und TCS-Befunde**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho. 2-seitiges asymptotisches Signifikanzniveau: \* =  $p \leq 0.05$ ; \*\* =  $p \leq 0.01$ . SN = Substantia nigra; max. = maximal gemessener SN-Wert. Eine eingerahmte Darstellung des Korrelationskoeffizienten erfolgt bei signifikanten Wechselbeziehungen, die sowohl in der SN-SN+ als auch in der Gesamtgruppenanalyse gefunden wurden.

		TCS			
Variable		SN rechts	SN links	SN Summe	SN max.
Kinematik	<b>Finger Tapping</b>				
	Frequenz rechts	.40 **	.16	.34 **	.31 *
	Frequenz links	.38 **	.11	.32 *	.27 *
	Amplitude rechts	-.35 **	-.12	-.27	-.22
	Amplitude links	-.15	.02	-.06	-.03
	Steigung der Amplitude rechts	-.04	-.03	-.02	.03
	Steigung der Amplitude links	-.02	-.01	-.01	.003
	<b>Diadochokinese</b>				
	Frequenz rechts	.31 *	.07	.25	.22
	Frequenz links	.32 *	.15	.30 *	.26
	Amplitude rechts	-.09	-.02	-.08	-.09
	Amplitude links	-.02	.01	-.03	-.07
	Steigung der Amplitude rechts	-.12	.05	-.05	-.07
	Steigung der Amplitude links	.12	.08	.07	.05
	<b>Armschwungamplitude</b>				
	Rechts	-.16	-.13	-.12	-.14
	Links	-.29 *	-.03	-.21	-.21
	<b>Laufparameter</b>				
	Schrittlänge	-.12	-.14	-.15	-.10
	Gehgeschwindigkeit	-.05	-.14	-.11	-.06

### 3.3.3.2 Korrelation kinematischer Parameter und MRT-Befunde

Sowohl in der SN-SN+ als auch der Gesamtgruppenanalyse fand sich ein schwacher, konstanter Zusammenhang zwischen MR-tomographischen Befunden und der kinematischen Analyse: je kürzer die rechtsseitig ermittelten T2-Zeiten der SN waren, desto weniger weit schwang der ipsilaterale Arm beim Gehen des Probanden mit (Armschwungamplitude rechts: SN-SN+ Gruppe:  $r_p = .33$ ,  $p = .03$ ; s. Tabelle 31; Gesamtgruppe:  $r_p = .29$ ,  $p = .03$ ; s. Tabelle 19).

## Ergebnisse

In beiden Analysegruppen waren rechtsseitig längere T2-Zeiten der SN zudem tendenziell mit hypokinetischeren, linksseitigen Finger Tapping-Bewegungen assoziiert (Amplitude: SN-SN+ Gruppe:  $r_p = -.29$ ,  $p = .06$ ; Gesamtgruppe:  $r_p = -.25$ ,  $p = .06$ ). Ein ebenfalls marginaler Zusammenhang fand sich in der SN-SN+ Gruppe zwischen längeren rechtsseitigen T2-Zeiten und einer geringeren Abnahme der Diadochokinese-Amplitude der rechten Hand (Steigung der Amplitude rechts:  $r_p = -.30$ ,  $p = .05$ , s. Tabelle 31 im Anhang).

Zwischen den Laufparametern und den MR-tomographischen Befunden bestanden in beiden Analysegruppen keine Zusammenhänge (alle  $p_s > .05$ ).

**Tabelle 19: Gesamtgruppenkorrelation kinematischer Parameter und MRT-Befunde**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < .05$ ; \*\* =  $p < .01$ . Eine eingerahmte Darstellung des Korrelationskoeffizienten erfolgt bei signifikanten Wechselbeziehungen, die sowohl in der SN-SN+ als auch in der Gesamtgruppenanalyse gefunden wurden.

		MRT				
Variablen		SN rechts		SN links		SN gesamt
		T2	Volumen	T2	Volumen	Volumen
Kinematik	<b>Finger Tapping</b>					
	Frequenz rechts	.05	-.01	.04	.15	.07
	Frequenz links	.08	-.02	.06	.16	.06
	Amplitude rechts	-.19	.20	-.16	.06	.14
	Amplitude links	-.25	.19	-.13	.06	.15
	Steigung der Amplitude rechts	-.05	.001	.07	.02	-.03
	Steigung der Amplitude links	.04	-.04	-.03	.02	-.02
	<b>Diadochokinese</b>					
	Frequenz rechts	.01	.20	.11	.23	.21
	Frequenz links	-.06	.19	.05	.21	.19
	Amplitude rechts	-.03	-.08	-.03	.02	-.05
	Amplitude links	-.01	-.03	-.03	.10	.02
	Steigung der Amplitude rechts	-.18	.17	-.07	.11	.12
	Steigung der Amplitude links	-.02	.14	-.04	.16	.18
	<b>Armschwungamplitude</b>					
	Rechts	.29 *	.001	.13	-.02	-.03
	Links	.18	.13	.18	.05	.09
	<b>Laufparameter</b>					
	Schrittlänge	.11	.004	.05	.18	.11
Gehgeschwindigkeit	.13	-.14	.05	.08	-.06	

## Ergebnisse

Für die in Kapitel 3.3.3 dargestellten Korrelationsanalysen zwischen den Befunden der kinematischen Analyse und der bildgebenden Verfahren (TCS, MRT) lässt sich zusammenfassend festhalten, dass mittels TCS erhobene SN-Parameter stark positiv mit Frequenzparametern des Finger Tappings und der Diadochokinese assoziiert waren. Ein weiterer, schwach positiver Zusammenhang bestand zwischen den Ergebnissen der T2-Zeiten-Analyse der SN und der ipsilateralen Armschwungamplitude. Die Laufparameter waren mit keinem Parameter der bildgebenden Verfahren assoziiert.

### 3.3.4 Korrelation der SN-Befunde anhand der bildgebenden Verfahren TCS und MRT

Weder in der SN-SN+ noch in der Gesamtgruppenanalyse waren bedeutsame Zusammenhänge zwischen TCS-Befunden der SN und MR-tomographisch ermittelten T2-Zeiten und Volumenwerten der Substantia nigra zu finden (alle  $p > .05$ ; s. Tabelle 20 und Tabelle 32).

**Tabelle 20: Gesamtgruppenkorrelation der bildgebenden Verfahren TCS und MRT**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < .05$ ; \*\* =  $p < .01$ . SN = Substantia nigra; max. = maximal gemessener SN-Wert.

		TCS			
Variable		SN rechts	SN links	SN Summe	SN max.
MRT	<b>T2-Zeit</b>				
	SN rechts	.08	.01	.05	.04
	SN links	.10	-.03	.05	.02
	<b>Pixelzahl</b>				
	SN rechts	-.21	.06	-.09	-.12
	SN links	-.17	-.04	-.10	-.16
	SN gesamt	-.19	.02	-.10	-.14

## 4 Diskussion

Die Parkinson-Erkrankung stellt aufgrund ihrer vielseitigen Symptomatik mit Einschränkungen motorischer, kognitiver, emotionaler und vegetativer Funktionen nicht nur eine mitunter enorme Belastung für den einzelnen Erkrankten und sein Umfeld dar. Aufgrund der hohen Prävalenz in unserer immer älter werdenden Gesellschaft ergeben sich darüber hinaus auch hohe Kosten infolge von Arbeitskraftverlust und komplexer Therapieschemata. Große Hoffnungen stützen sich daher angesichts intensiver internationaler Bemühungen um verfügbare neuroprotektive Substanzen auf die Früherkennung möglicher Risikopersonen, um den Zeitpunkt der Erkrankung und somit den weiteren Verlust von Nervenzellen so lange wie möglich hinauszuzögern.

Ca. 90% der Parkinson-Patienten und 10-16% der Allgemeinbevölkerung weisen in der transkraniellen B-Modus-Sonographie der Substantia nigra das Hyperechogenitätsmerkmal „SN+“ auf. Zahlreiche Untersuchungen ergaben Assoziationen zwischen SN+ und den prodromalen Markern der Parkinson-Erkrankung (Berg *et al.* 2001c; Sommer *et al.* 2004; Behnke *et al.* 2007; Walter *et al.* 2007d; Haehner *et al.* 2009; Hoeppe *et al.* 2009; Stockner *et al.* 2009) sowie funktionellen Veränderungen des nigrostriatalen Transmittersystems (Berg *et al.* 1999a; Spiegel *et al.* 2006; Doepp *et al.* 2008; Behnke *et al.* 2009). Dies führte zu der These, dass Personen mit SN-Hyperechogenität möglicherweise ein höheres Risiko tragen, an M. Parkinson zu erkranken.

In der Literatur wurden in allen hier verwendeten Testverfahren Auffälligkeiten bei Parkinson-Patienten beschrieben (Knutsson 1972, Taylor *et al.* 1986, Becker *et al.* 1995, Doty 2007, Ravina *et al.* 2007, Koop *et al.* Savica *et al.* 2009) und als (nicht-)motorische prodromale Marker diskutiert (Berg 2007). Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, inwiefern Risikopersonen mit dem Merkmal SN+ in diesen Testverfahren dem Leistungsprofil von Parkinson-Patienten entsprechen, was einen weiteren Hinweis dafür darstellen würde, dass diese Personen ein erhöhtes Risiko tragen, im weiteren Leben an M. Parkinson zu erkranken. Daher wurden drei Gruppen gebildet: gesunde Probanden mit normoechogener SN (SN-), gesunde Probanden mit

hyperechogener SN (SN+) sowie Parkinson-Patienten im Frühstadium der Erkrankung ungeachtet ihres SN-Status (IPSf) und anhand dieser Methoden untersucht. Es erfolgte eine gruppenspezifische Evaluation in den verschiedenen Testverfahren sowie eine Assoziationsanalyse zwischen den Ergebnissen der einzelnen Untersuchungen. Insbesondere Zusammenhänge, die in der SN-SN+ Gruppe bedeutsam waren und durch das Hinzukommen der Parkinson-Patienten in der Gesamtgruppenanalyse verstärkt wurden, können als parkinson-spezifische Veränderungen angesehen werden, die bereits in einem präklinischen Stadium detektierbar sind. Dieses Wissen könnte in der klinischen Praxis genutzt werden, um mithilfe der hier untersuchten, nicht-invasiven Methoden ein mögliches Risikoprofil für Personen mit „SN+“ zu erstellen, ohne auf z.B. strahlungsbehaftete, teure Untersuchungsmethoden zurückgreifen zu müssen.

### **4.1 Unterschiede zwischen Parkinson-Patienten und SN-Normoechogenen**

Die Gruppe der Parkinson-Patienten unterschied sich sowohl anhand mehrerer klinischer, neuropsychologischer als auch kinematischer Parameter deutlich von der SN- Gruppe.

**Klinische Merkmale:** In Übereinstimmung mit den in der Literatur bereits beschriebenen Befunden war das Riechvermögen in unserer IPSf Gruppe im Vergleich zu den Personen mit SN- deutlich eingeschränkt: sie wiesen nicht nur den größten Anteil hyposmischer, d.h. pathologischer Riechtestergebnisse auf, die nicht-hyposmischen Patienten ordneten die Duftstoffe darüber hinaus auch weitaus seltener korrekt zu (Doty 2007). Auch anhand veränderter motorischer Parameter waren die Patienten erwartungsgemäß klinisch klar von der SN-Gruppe abzugrenzen: sie wiesen neben den für die Diagnose relevanten Symptome wie Rigor, Tremor und bradykinetische Bewegungsmuster auch höhere UPDRS III-Werte auf (Berg *et al.* 2010b) und schwangen beim normalen Gehen mindestens einen Arm deutlich weniger mit (Liepelt *et al.*

2009). Alle prodromalen Marker (Hyposmie, reduzierter Armschwung, Depression, Obstipation,  $\geq 1$  IPS-Kardinalsymptom) waren in der Patientengruppe, wie bei bekannter Diagnose zu erwarten gewesen, weitaus häufiger und in höherer Zahl zu finden (Stephenson *et al.* 2009).

Einen bedeutsamen Gruppeneffekt hinsichtlich depressiver Symptome allein konnten wir nicht feststellen. Allerdings nahmen 23.1% unserer Patienten antidepressive Medikamente ein, so dass eine Nivellierung möglicher Gruppenunterschiede im BDI vermutet werden kann und somit das Ausmaß depressiver Symptome mit dem anderer Gruppen vergleichbar wäre (Nutti *et al.* 2004; Ravina *et al.* 2007). Zudem lag die Lebenszeitprävalenz depressiver Phasen in der Patientengruppe mit 53.8% im Vergleich zu 15% in der SN- Gruppe deutlich höher, so dass eine Nivellierung bestehender Effekte im BDI durch eine erfolgreiche medikamentöse Therapie in der Tat wahrscheinlich ist.

Die Parkinson-Patienten wiesen darüber hinaus häufiger Symptome einer verzögerten Stuhlpassage auf (30.8% vs. 5.0% in der SN- Gruppe), wenngleich eine statistische Abgrenzung wider Erwarten nicht möglich war. Störungen der Darmfunktionen wurden zwar insbesondere in späteren Krankheitsstadien (Martignoni *et al.* 1995; Siddiqui *et al.* 2002; Poewe 2008), aber auch für die Früh- und prämotorische Phase beschrieben (Jost und Schrank 1998, Savica *et al.* 2009). Aktuelle Video-MRT-Untersuchungen fanden bei mehrheitlich unbehandelten Parkinson-Patienten verminderte Amplituden der Magen-Darm-Motilität im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Unger *et al.* 2010). Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass bereits zwei einfache Fragen bezüglich Stuhlfrequenzabnahme bzw. –konsistenzzunahme Hinweise auf vegetative Dysfunktion der Darmtätigkeit geben können, eine statistisch bedeutsame Abgrenzung wahrscheinlich aber erst mithilfe ausführlicherer Interviews möglich ist. Diese sollten eine Quantifizierung der Frequenz, die (ggf. neu aufgetretene) Notwendigkeit der Nutzung abführender Maßnahmen und eine frühere Behandlungsbedürftigkeit aufgrund von Obstipationsbeschwerden umfassen (Savica *et al.* 2009). Diese Informationen sollten in zukünftigen Studien und auch hinsichtlich des Zusammenhangs mit SN+ als möglichen prädiktiven Marker für ein erhöhtes Risiko, an M. Parkinson zu erkranken, untersucht



werden (Liepelt *et al.* 2011). Braak und Kollegen postulierten 2006 zudem eine möglicherweise vom Magen-Darm-Trakt ausgehende aszendierende Pathologie der Parkinson-Erkrankung, da sie bei Parkinson-Patienten immunopositive Hinweise für  $\alpha$ -Synukleinopathien in Neuronen des gastrointestinalen Nervensystems fanden (Braak *et al.* 2006). Dies könnte ein Erklärungsmodell für die oben beschriebenen Funktionsstörungen darstellen.

**Neuropsychologie:** Probanden der SN- und der IPSf Gruppe erzielten in der Gesamtauswertung der LPS 50+ Kurzform ähnliche Testresultate ( $p > .05$ ). Daher konnte von einem vergleichbaren, allgemeinen Intelligenzniveau ausgegangen werden, wodurch sich die weiteren neuropsychologischen Ergebnisse statistisch gesichert gut miteinander vergleichen ließen. Unsere Patientengruppe wies daher übereinstimmend mit früheren Studien keine Beeinträchtigungen allgemeiner neuropsychologischer Leistungen auf (Lees und Smith 1983; Taylor *et al.* 1986; Sanchez-Ferro *et al.* 2011).

Dennoch war die IPSf von der SN- Gruppe mittels spezieller Funktionstests klar abgrenzbar. Diese zeigten in der Gruppe der Parkinson-Patienten insbesondere Einschränkungen der psychomotorischen Geschwindigkeit (FWL, FSB) sowie Störungen der Aufmerksamkeitsleistungen.

Cantiniaux und Kollegen beschrieben in einer aktuellen Studie sehr lange erkrankter Parkinson-Patienten mit Nucleus subthalamicus-Schrittmacher, dass diese eine bestimmte Textpassage bedeutsam langsamer vorlasen (Cantiniaux *et al.* 2010). Sie interpretierten dieses Phänomen als phonetisches Gegenstück zu ebenfalls vorhandenen, bradykinetischen Laufparametern, zumal sie eine positive Assoziation zwischen der Geh- und der Lesegeschwindigkeit ermittelten. L-Dopa-Einnahme verbesserte das Lesetempo ihrer Patienten nicht. Unsere Ergebnisse lassen sich durch diese Befunde sehr plausibel erklären, zumal Cantiniaux und Kollegen vermuten, dass Störungen der Sprachregulation noch vor Beeinträchtigungen der Laufparameter auftreten, wenngleich einschränkend festzuhalten ist, dass das Lesen einer zusammenhängenden Textpassage sich vom Lesen einzelner Wortreihen unterscheidet. Cantiniauxs Patientengruppe war durchschnittlich 13 Jahre lang erkrankt, so dass sich

unsere Patienten in den laufparametrischen Tests aufgrund ihres frühen Krankheitsstadiums (noch) nicht bedeutsam von der SN- Gruppe unterschieden – ganz im Gegensatz jedoch zum FWL und FSB. Da unsere Parkinson-Gruppe deutlich ältere Probanden als die SN- Gruppe aufwies, könnten die langsameren Leseleistungen auch auf den Altersunterschied zurückgeführt werden. Moes und Lombardi fanden jedoch, dass ein höheres Alter sich nicht negativ auf die Lesegeschwindigkeit auswirkte (Moes und Lombardi 2009), so dass die unterschiedlichen Gruppenergebnisse nicht durch Alterseffekte erklärt werden können. Daraus folgt der Schluss, dass der FWL und FSB des Stroop-Tests im Frühstadium der Erkrankung eher als neuropsychologische Verfahren zur Detektion motorischer denn kognitiver Funktionsstörungen zu werten sind. Dies gilt ebenso für den TMT A, in dem die Patienten marginal geringere Testwerte erzielten als die SN+ Gruppe ( $p_{\text{MWT}}=.017$ ), insbesondere da sich die Patientengruppen-Ergebnisse im TMT B und TMT A/B nicht bedeutsam unterschieden und diese Tests vornehmlich exekutive Funktionen erfassen. Dennoch könnten auch Aufmerksamkeitsstörungen im Sinne dysexekutiver Funktionen die langsameren Leseleistungen mitbedingt haben.

Trotz bildungs- und altersadaptierter Testevaluation zeigte unsere IPSf-verglichen mit der gesunden SN- Gruppe eine deutliche Tendenz zu niedrigeren Werten in der Aufmerksamkeitsaufgabe sowohl ohne als auch mit Darbietung eines Warntons, wenngleich das geforderte statistische Niveau für beide Aufgaben nicht erreicht wurde (TAP: Alertness ohne/mit Warnton). Fimm und Kollegen fanden in einer aktuellen Studie bei Parkinson-Patienten unter Hirnschrittmacher-Therapie während der ON- verglichen zur OFF-Phase eine isolierte, nicht durch motorische Funktionssteigerungen erklärbare Verbesserung intrinsischer Aufmerksamkeitsleistungen in der TAP ohne Warnton (Fimm *et al.* 2009). Die Autoren führten dies auf eine Rhythmisierung irregulärer Nucleus subthalamicus-Aktivität zurück und eine infolgedessen optimierte Funktion des Globus pallidus sowie der thalamo-kortikalen Verbindungen. Störungen einfacher (intrinsischer) Aufmerksamkeitsleistungen werden schon in Frühstadien der Parkinson-Erkrankung beschrieben (Aarsland und Kurz 2010). Da das Striatum starke dopaminerge Projektionen von der SNpc und dem

ventralen Tegmentum erhält, ließe sich ein Teil schlechterer Aufmerksamkeitsleistungen durch ein striatales dopaminerges Defizit – wie es auch mit SN+ assoziiert ist (Berg *et al.* 1999, Behnke *et al.* 2009) – erklären. Interessanterweise fanden Krauel und Kollegen in einer Gruppe junger Erwachsener mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivität-Syndrom mittels TCS größere SN-Flächen in Relation zu altersentsprechenden Kontrollen (Krauel *et al.* 2010). In unseren Gruppen existierte ein wenn auch nur marginaler Zusammenhang ( $p=.05$ ) zwischen geringeren Testwerten in der Geteilten Aufmerksamkeit und in der MRT ermittelten kleineren SN-Volumina, was ebenfalls für einen Einfluss nigrostriataler Funktion auf die Regulation von Aufmerksamkeitsprozessen spricht. Aufmerksamkeitsstörungen sind jedoch nicht ausschließlich mit dopaminergen Defiziten assoziiert (Rafal *et al.* 1984): eine v.a. noradrenerge Regulation legte eine Studie von Coull und Kollegen nahe, die unter anti-noradrenerger Medikation deutlich schlechtere intrinsische Aufmerksamkeitsleistungen fanden (Coull *et al.* 1999). Schon im Stadium 2 nach Braak und Kollegen wurden im noradrenergen Nucleus coeruleus pathologische  $\alpha$ -Synukleinaggregationen nachgewiesen (Braak *et al.* 2002). Zudem wurden Störungen der Alertnessfunktion auch mit atrophischen Prozessen des präfrontalen Kortex (Bruck *et al.* 2004) sowie lokalen Minderperfusionen assoziiert (Posner und Petersen 1990).

Geteilte Aufmerksamkeitsleistungen, d.h. die simultane Verarbeitung unterschiedlicher Informationsqualitäten mit Fokussierung auf mehrere relevante Stimuli, erfordern eine höhere Aufmerksamkeitskapazität sowie –flexibilität. Ihre Steuerung geht bei Gesunden insbesondere mit Aktivierungsreaktionen im links-präfrontalen Kortex, besonders im ACC und im Thalamus (Cohen und Castro-Alamancos 2007) sowie damit Minderaktivierungen sensorischer Kortex-areale einher, was von Loose und Kollegen als Ausdruck einer begrenzten Verarbeitungskapazität interpretiert wurde (Loose *et al.* 2003). Unsere Patientengruppe erzielte mit 16 Prozentrangpunkten (Range 1-84) einen bereits an der Grenze zum pathologischen Bereich liegenden Medianwert in der geteilten Aufmerksamkeitsaufgabe und zeigte im Vergleich zur SN- Gruppe deutliche Tendenzen zu schlechteren Ergebnissen. Auch Zimmermann und

Kollegen fanden in einer Gruppe nicht-medizierter Parkinson-Erkrankter im Frühstadium - wie auch wir mittels TAP - längere Reaktionszeiten als in ihrer gesunden Kontrollgruppe (Zimmermann *et al.* 1992). Bereits in Frühstadien der Parkinson-Erkrankung finden sich atrophe Prozesse des ACC sowie des präfrontalen und parietalen Kortex (Bruck *et al.* 2004), die Kostic und Kollegen auch in einer im Mittel fünf Jahre erkrankten Gruppe ermittelten (Kostic *et al.* 2010). Wu und Hallett beschrieben in ihrer Patientengruppe sowohl in einer bi- (verbal-motorischen) als auch einer uni-modalen (motorisch-motorischen) Aufmerksamkeitstestung deutliche zusätzliche Aktivierungsmuster im parietalen Kortex, was sie als Versuch diskutierten, das basalganglionäre Funktionsdefizit zu kompensieren (Wu und Hallett 2008). Eine aktuelle Interpretation geringerer geteilter Aufmerksamkeitsleistungen sieht insbesondere das Unvermögen, relevante von irrelevanten Reizen adäquat zu unterscheiden (Lee *et al.* 2010). Darüber hinaus finden sich auch Hinweise auf beeinträchtigte Aufmerksamkeitsfunktionen, die sich infolge gesteigerter orbito-frontaler Dopaminspiegel unter Dopaminsubstitution durch eine erhöhte Ablenkbarkeit (Cools *et al.* 2010) sowie impulsivere Verhaltensweisen (Cools *et al.* 2003) bemerkbar machten. Diese mögen auch in unserer medizierten Patientengruppe zu den tendenziell geringeren Leistungen beigetragen haben.

Funktionsstörungen exekutiver Leistungen treten besonders im Frühstadium der Parkinson-Erkrankung in variierender Schwere und Häufigkeit auf (Owen *et al.* 1992). Unsere Kohorte erwies sich in vielen rein kognitiven Funktionen als weitgehend unbeeinträchtigt. In einer aktuellen Evaluationsstudie verschiedener Exekutivfunktionstests erwies sich der TOL in einer nicht-dementen Parkinson-Patientengruppe als zweitbeste Methode, exekutive Dysfunktionen valide nachzuweisen (Perfetti *et al.* 2010). Daher war davon auszugehen, dass dysexekutive Leistungen, wenn sie in unserer Gruppe vorhanden gewesen wären, in diesem Test hätten abgebildet werden können. Dagher und Kollegen fanden in ihrer PET-Studie in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen keine bedeutsamen TOL-Testergebnisunterschiede zwischen ihren gesunden Probanden und ihren Parkinson-Patienten, denen unsere IPSf-Gruppe sehr ähnlich

ist (Dagher *et al.* 2001). Daher mögen auch die nahezu vergleichbaren Ergebnisse des Stroop- und der (Arbeits-) Gedächtnistests der Patientengruppe durch im Frühstadium noch ausreichende (sub-)kortikale Kompensationsmechanismen (Rakshi *et al.* 1999) bei bereits bestehendem striatalen Dopaminmangel erklärt werden (Dagher *et al.* 2001; Cools *et al.* 2010), die möglicherweise erst durch komplexere Aufgabenstellungen (Dujardin *et al.* 2001) oder in späteren Erkrankungsstadien erschöpft würden (Dagher *et al.* 2001; Mentis *et al.* 2003). McKinlay und Kollegen fanden in ihrer im Durchschnitt sechs Jahre lang erkrankten Parkinson-Gruppe keinerlei Einschränkungen der Planungs-, Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- und Lernfunktionen (McKinlay *et al.* 2010). Unsere Ergebnisse stimmen auch mit einer aktuellen Studie von Tinaz und Kollegen überein, die in ihrer mäßig erkrankten Patientengruppe keinerlei kognitive Defizite und zudem keine Assoziation mit den ermittelten (sub-)kortikalen Volumenveränderungen zeigen konnten (Tinaz *et al.* 2010). Auch andere Autoren fanden neben intakten Exekutivfunktionen (Taylor *et al.* 1986; Dagher *et al.* 2001) partiell bis zu komplett intakte (Arbeits-) Gedächtnisleistungen in ihren bis im Stadium 3 nach Hoehn & Yahr erkrankten Patientengruppen (Taylor *et al.* 1986; Cooper *et al.* 1991; Owen *et al.* 1992; Muller *et al.* 2000; Yogev *et al.* 2005; Cools *et al.* 2010) und auch unauffällige Leistungen im Bereich der Wortflüssigkeit wurden beschrieben (Lees und Smith 1983; Farina *et al.* 2000; Elgh *et al.* 2009). Verglichen mit Vorstudien zu kognitiven Veränderungen bei M. Parkinson waren die hier vorgestellten Patienten eher jüngeren Alters und motorisch nur leicht eingeschränkt. Schwerere kognitive Beeinträchtigungen wurden hingegen mehrfach mit einem späteren Manifestationsalter (Muslimovic *et al.* 2005; Uc *et al.* 2009; Halliday und Mccann 2010) und größerer motorischer Beeinträchtigung (Uc *et al.* 2009; Sollinger *et al.* 2010) assoziiert. Somit war die hier untersuchte Gruppe möglicherweise so milde erkrankt, dass neuropsychologische Beeinträchtigungen über Aufmerksamkeitsdefizite hinaus nicht beobachtet werden konnten. Darüber hinaus könnte ein Teil der ähnlichen Leistungen unserer Patientengruppe durch deren medikamentöse Therapie mitbedingt worden sein, da Verbesserungen exekutiver und Arbeitsgedächtnisfunktionen (Cooper *et al.*

1991; Lange *et al.* 1992; Lewis *et al.* 2005), der Wortflüssigkeit (Elgh *et al.* 2009) sowie Perfusionsnormalisierungen kortikaler Areale nach L-Dopa-Gabe in diesem Kontext beschrieben wurden (Cools *et al.* 2002).

**Kinematik:** In der kinematischen Analyse ließen sich mit dem VICON-3-D-System typische Bewegungsalterationen des Parkinsonfrühstadiums abbilden. Im Vergleich zur SN- unterschied sich unsere IPSf Gruppe in Übereinstimmung mit der Literatur durch bedeutsam hypokinetischere Bewegungsmuster des Finger Tappings (Kishore *et al.* 2007; Koop *et al.* 2008) sowie des rechtsseitigen Armschwungs. Eine linksseitige Abgrenzung war nicht zu erwarten, da in der klinischen Untersuchung nur ein Patient (7.7%) linksseitig Auffälligkeiten des Armschwungs beim Gehen zeigte, rechtsseitig jedoch bei neun Patienten (69.2%) eine verminderte Amplitude festgestellt wurde.

Im Gegensatz zu Agostinos kinematischer Analyse fanden wir in unserer IPSf Kohorte weder im Finger Tapping noch in der Diadochokinese Hinweise auf bradykinetische Bewegungsmuster (Agostino *et al.* 2003). Agostinos Patienten waren jedoch alle bilateral erkrankt und mit einem mittleren UPDRS III-Wert von 19.2 (Standardabweichung 7.8) verglichen mit unserer Patientengruppe mit einem medianen UPDRS III-Wert von 11 Punkten (Range: 6-24) motorisch deutlich stärker eingeschränkt. In einer früheren Studie beschrieben sie bereits, dass feinmotorische Bewegungen, wie z.B. das Finger Tapping, mehr von der Erkrankung beeinträchtigt seien als Bewegungen von eher grobmotorischerem Charakter, wie z.B. die Diadochokinese-Bewegung (Agostino *et al.* 1998). Darüber hinaus ließen sich die ähnlichen Frequenzwerte als Ausdruck der – im Finger Tapping bedeutsam, in der Diadochokinese tendenziell erkennbar - kleineren Bewegungsamplituden erklären, da die Patienten bei weniger weit ausgeführten Bewegungen natürlich auch höhere Frequenzwerte erzielen konnten. Auch eine Tremorkomponente könnte diese positiv beeinflusst haben. Eine weitere Erklärung könnte ein gewisser Übungseffekt der Patienten durch wiederholte neurologische Testungen mittels UPDRS III-Erhebung sein, zumal 61.5% der Probanden an einer doppelt-verblindeten Medikamentenstudie mit regelmäßigen Visitationsterminen teilnahmen. Dennoch wurden die Finger

Tapping-Bewegungsmuster immer noch bedeutsam hypokinetischer als in der SN- Gruppe durchgeführt. Zudem ähnelten die Bewegungen der kinematischen Analyse den Punkten 23 und 25 des UPDRS III, für den Siderowf und Kollegen eine hohe Test-Retestreliabilität belegen konnten (Siderowf *et al.* 2002). Dass auch Parkinson-Patienten mittelschwerer Krankheitsstadien automatisierte, komplexe feinmotorische Bewegungen nach Training dennoch in gleicher Geschwindigkeit wie gesunde Kontrollen durchführen konnten, wurde von Wu und Hallett beschrieben und durch kompensatorische Aktivierungen kortikaler sowie cerebellärer Areale erklärt (Wu und Hallett 2005). Auch Morris und Kollegen beschrieben existierende motorische Ressourcen, die durch externe Stimuli selbst in höheren Krankheitsstadien rekrutiert werden konnten (Morris *et al.* 1994). Cantiniaux und Kollegen reproduzierten diese Beobachtungen selbst in einer sehr lange und schwer erkrankten Kohorte (Cantiniaux *et al.* 2010). Diese Kompensationsmechanismen mögen in unserer Gruppe für weitgehend intakte Diadochokinese-Bewegungen ausgereicht haben, im Finger Tapping zeigten sich jedoch deutliche Defizite.

Eine eher hypokinetische denn bradykinetische Beeinträchtigung unserer IPSf-Gruppe spiegeln auch die Ergebnisse der Laufparameter wider: hier war bei den Parkinson-Patienten ein deutlicher Trend zu kürzeren Schrittlängen im Vergleich zur SN- Gruppe erkennbar, wenngleich das statistisch geforderte Niveau von  $p < .017$  mit  $p = .019$  knapp verfehlt wurde.

Die quantitative kinematische Analyse der Armschwungamplitude bestätigte darüber hinaus die klinische Beobachtung, dass Patienten während dem Gehen mindestens einen Arm deutlich weniger weit mitschwangen. Lewek und Kollegen fanden in ihrer IPSf-Gruppe insbesondere asymmetrische Armschwungbewegungen sowie eine Tendenz zu kleineren Amplitudenwerten (Lewek *et al.* 2010), wie sie auch in unserer klinischen Einschätzung gefunden wurden. Baltadjieva und Kollegen beschrieben in ihrer Laufparameteranalyse ebenfalls Störungen der Bewegungssymmetrie (Baltadjieva *et al.* 2006). Aufgrund unserer Ergebnisse kann die klinische Einschätzung veränderter, insbesondere asymmetrischer Armschwungparameter durch erfahrene Ärzte daher – wenn ausreichend standardisiert – als valide, kostengünstige und ohne

technischen Aufwand im klinischen Alltag durchführbare Methode erachtet werden, bereits in frühen Erkrankungsstadien hypokinetische Bewegungsänderungen festzustellen. Zudem gilt es, Veränderungen der Bewegungsamplituden besondere Beachtung zu schenken. Die Analyse der Gehgeschwindigkeit scheint aufgrund unserer Befunde für der Frühdiagnostik des IPS eher keine Relevanz zu haben (Lewek *et al.* 2010).

**Magnetresonanztomographie:** Da die MR-Tomographie eine weitere, nicht-invasive, strahlungsfreie Untersuchungsmethode darstellt, wäre sie bei Parkinson-spezifischen Auffälligkeiten ggf. auch als Screeninginstrument geeignet, um Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Parkinson-Erkrankung zu detektieren. Der erste Schritt unserer Untersuchungen galt daher der Analyse, inwieweit mittels konventioneller 1,5 T-Untersuchung überhaupt zwischen „gesund“ und „Parkinson-krank“ differenziert werden kann. In dieser Studie wurden erstmals Ergebnisse zu mittleren T2-Relaxationszeiten sowie Volumenparametern der Substantia nigra in drei anhand ihres Ultraschallstatus und klinischen Parametern eingeteilter Gruppen (SN-, SN+, IPSf) erhoben. Diese erstreckten sich über alle, die SN-erfassenden Analyseebenen, ohne angrenzende, nicht der SN zugehörige Hirnstrukturen einzubeziehen (Hirsch *et al.* 1989; Oikawa *et al.* 2002; Sasaki *et al.* 2008; Manz *et al.* 2009), so dass erstmalig eine gesamtvolumetrische Substantia-nigra-Charakterisierung der Gruppen SN-, SN+ und IPSf erfolgte.

In der Volumenanalyse fielen deutliche Tendenzen zu geringeren SN-Volumina der Patientengruppe auf, die das geforderte statistische Niveau jedoch knapp verfehlten. Fearnley und Lees beschrieben in ihrer histologischen Arbeit einen Zellverlust der Substantia nigra von 50-70%, bevor die ersten Symptome deutlich zu Tage treten (Fearnley und Lees 1991). Unsere Ergebnisse könnten daher eine Reduktion der nigralen Zellzahl im Frühstadium der Parkinson-Erkrankung widerspiegeln. Rudow und Kollegen beschrieben in ihrer histologischen Analyse neben einer alterungsbedingten Abnahme der Zellzahl bei gesunden Probanden eine als kompensatorisch interpretierte, ebenfalls altersbedingte Zunahme des Zellvolumens der SN (Rudow *et al.* 2008). In ihrer sehr



lange erkrankten Patientengruppe fanden sie jedoch nicht nur dramatisch geringere Zellzahlen von nur noch ca. 20%, die noch vorhandenen Zellen waren zudem auch deutlich kleiner, d.h. hypotropher. Sie interpretierten dies als Ausdruck insuffizienter Mechanismen, den Zellzahlverlust durch Steigerung des Zellvolumens zu kompensieren. Unsere MRT-Ergebnisse lassen sich aufgrund dieser Beobachtungen sehr plausibel erklären. Zwar fanden wir in der Patienten- im Vergleich zur SN- Gruppe keine bedeutsamen Unterschiede des SN-Volumens, eine Tendenz zu geringeren SN-Volumina ist dennoch deutlich erkennbar. Unsere Patienten, die sich noch in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung befanden, mögen daher bereits beginnende atrophe Prozesse ihrer SN aufweisen, die jedoch noch durch ausreichende, hypertrophierende Mechanismen kompensiert werden können.

Anhand der mittleren gewichteten T2-Zeiten konnten wir keinerlei klare Unterscheidung zwischen IPSf und SN- Probanden treffen. Interessanterweise lagen die mittleren T2-Werte in der Parkinson-Gruppe deskriptiv höher als in der SN-Gruppe. Da die T2-Zeitenanalyse gewichtet erfolgte, ist davon auszugehen, dass Artefakte produzierende Phänomene, wie z.B. liquorgefüllte Läsionen, nicht in die Evaluation der SN-Zeiten miteinbezogen wurden. Bisherige Untersuchungen beschrieben im Zusammenhang mit M. Parkinson T2-Zeitenverkürzungen, die als Folge größerer Eisenmengen interpretiert wurden (Antonini *et al.* 1993; Ryvlin *et al.* 1995; Hutchinson und Raff 1999; Graham *et al.* 2000; Kosta *et al.* 2006). Ein Vergleich mit unseren Ergebnissen ist aufgrund methodischer Differenzen jedoch schwierig. Eine aktuelle Korrelationsstudie Behnkes und Kollegen ermittelte in ihrer untersuchten SN+ und Patienten-Gruppe ebenfalls T2-Zeitenverkürzungen (Behnke *et al.* 2009). Da deren Analysebereich jedoch nur einen Ausschnitt von 3x3mm umfasste und anhand einer sehr T2-effektreichen Gewichtung definiert wurde, sind deren erwartungsgemäßen Auffälligkeiten nicht mit unseren Daten vergleichbar. Es gilt, in zukünftigen histologischen Studien zu untersuchen, weshalb das SN-Areal in unserer Analyse tendenziell sogar längere als kürzere T2-Zeiten aufwies. Es wäre denkbar, dass Veränderungen z.B. in Form von Gliose, wie sie auch bei SN-Hyperechogenität nachgewiesen wurde (Berg *et al.* 2010a),

oder in Form kompensatorischer Hypertrophie (Rudow *et al.* 2008) trotz gleichzeitig bestehender Eisenakkumulation zu diesen Effekten geführt haben. Die hier erstmalig dargestellten Ergebnisse einer gesamtvolumetrischen Analyse der Substantia nigra sprechen trotz statistisch nicht eindeutig möglicher Differenzierbarkeit von der SN- Gruppe jedoch für eine Reduktion des SN-Gesamtvolumens im Sinne eines atrophischen Prozesses, der schon im Frühstadium der Erkrankung bei einem Teil der Parkinson-Patienten mittels 1.5T-MR-Tomographie festzustellen ist.

## **4.2 Konsistente methodologische Assoziationen der SN-SN+ und Gesamtgruppenkorrelationen**

### **4.2.1 Positive Assoziationen – Hinweise für weitere**

#### **Untersuchungsmethoden in der Frühdiagnostik?**

Die bedeutendste Assoziation, die sowohl in der SN-SN+ Gruppen- als auch noch stärker ausgeprägt in der Gesamtgruppenanalyse zu finden war, stellte der Zusammenhang zwischen schlechteren Riechleistungen einerseits und hypokinetischeren Laufparametern in Form kürzerer Schrittlängen andererseits dar. Eine verminderte Riechleistung ist *das* häufigste, nichtmotorische Frühsymptom der Parkinsonerkrankung. Einige Autoren schätzen den Beginn olfaktorischer Dysfunktionen auf 7 Jahre vor Manifestation der ersten bemerkbaren motorischen Einschränkungen (Marras *et al.* 2005; Ross *et al.* 2008). Eine Reduktion des Bewegungsausmaßes (Hypokinese) ist neben verlangsamt ausgeführten Bewegungen (Bradykinese) ein für die IPS-Diagnose essentielles Merkmal und wurde von Baltadjieva und Kollegen in einer nicht-medizierten Patientenkohorte auch in Form kürzerer Schrittlängen beschrieben (Baltadjieva *et al.* 2006). Neuere Studien jenseits des dopaminergen Systems zeigten, dass bereits zum Diagnosezeitpunkt der Parkinsonerkrankung deutliche cholinerge Transmitterdefizite bestanden (Shimada *et al.* 2009), die stärker als das Dopamindefizit mit dem Unvermögen assoziiert waren, Duftstoffe korrekt zu identifizieren (Bohnen *et al.* 2010). Als Auslöser hypokinetischer Bewegungs-

muster werden Fehlregulationen zentraler, noch nicht näher definierter „Schrittmacherzentren“ diskutiert, zeitlich inadäquate Aktivierungssignale senden (Rodriguez-Oroz *et al.* 2009). Diese Systeme mögen durch cholinerge Defizite, wie sie für den Nucleus pedunculopontinus beschrieben wurden, mitbeeinträchtigt sein (Karachi *et al.* 2010) und neben dem dopaminergen Defizit zu den geringeren Laufparametern bereits in einem prämotorischen Stadium, wie es bei einer Subgruppe von SN+ anzunehmen ist, beitragen.

Zudem fanden sich in beiden Korrelationsgruppen deutliche Zusammenhänge zwischen im Testverlauf hypokinetischer werdenden feinmotorischen Bewegungen (negativere Steigung des rechtsseitigen Finger Tappings) und geringeren Referenzwerten für das intrinsische Alertnessniveau (TAP: Alertness ohne Warnton). Dieser Effekt war in der Gesamtgruppe noch stärker ausgeprägt als in der SN-SN+ Gruppe. Plotnik, Giladi und Hausdorff zeigten, dass motorische Leistungen bei Parkinson-Patienten während zusätzlicher kognitiver Beanspruchung weitaus schlechter ausfielen (Plotnik *et al.* 2009). Unsere Patienten-Gruppe erzielte im Vergleich zur SN+ Gruppe zudem bedeutsam häufiger pathologische Ergebnisse im Test zur Erfassung der intrinsischen Alertness. Unsere Ergebnisse sprechen übereinstimmend mit Lord und Kollegen dafür (Lord *et al.* 2010), dass eine geringere Aufmerksamkeitsfähigkeit auch mit eingeschränkten motorischen Funktionen einhergehen kann und daher auch in der Untersuchung möglicher Risikopersonen sowie der Frühdiagnostik des IPS eine Rolle spielen könnte.

Darüber hinaus standen weitere kognitive Leistungen in Form einer geringeren mentalen Rotationsfähigkeit (Rotationstest) im Zusammenhang mit eingeschränkteren motorischen Funktionen (Finger-Tapping Frequenz, Diadochokinese Amplitude). Diese Ergebnisse wurden besonders durch die geringeren Testwerte der Patienten sowie die höheren Leistungen der SN+ Gruppe bedingt. Beeinträchtigungen der mentalen Rotationsfähigkeit bei M. Parkinson wurden in der Literatur beschrieben (Crucian *et al.* 2003; Amick *et al.* 2006) und auf Störungen v.a. rechtshemisphärischer frontostriataler und frontoparietaler Verbindungen zurückgeführt (Harris *et al.* 2000; Podzebenko *et al.* 2002). Auch ein Zusammenhang mit der Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht wurde

diskutiert (Taylor *et al.* 1986; Crucian *et al.* 2003), allerdings zeigten auch männliche Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden männlichen Kontrollen deutliche Einschränkungen dieser Fähigkeit (Crucian *et al.* 2003), so dass diese Effekte wohl nicht allein aufgrund des höheren Frauenanteils in der IPSf und des höheren Männeranteils in der SN+ Gruppe bedingt wurden. Unsere Patientengruppe mag daher Funktionseinschränkungen kortiko-striataler Verbindungen aufgewiesen haben, die in der SN+ Gruppe (noch) nicht zu beobachten waren (Liepelt *et al.* 2008) und möglicherweise infolge (sub-)kortikaler Kompensationsmechanismen erhalten bzw. in der SN+ Gruppe sogar über das Niveau der gering niedriger gebildeten SN- Gruppe gesteigert waren. Da wir eine Assoziation zwischen beeinträchtigten Bewegungsparametern und mentalen Rotationsleistungen fanden, wäre es denkbar, den Rotationstest als genuin neuropsychologisches Testverfahren zur Detektion kognitiver Defizite im Frühstadium der Erkrankung, bzw. bei motorisch verlangsamten Personen einzusetzen, um Hinweise auf die Funktionalität des frontostriatalen sowie – parietalen Systems zu erlangen.

Einen weiteren Zusammenhang zwischen motorischen und kognitiven Leistungen fanden wir zwischen hypokinetischeren Diadochokinesebewegungen und einer längeren Bearbeitungszeit des FWL des Stroop-Tests. Die Störung der Amplitudenregulation bei M. Parkinson, scheint daher nicht nur in klassischen, motorischen Tests sondern auch in neuropsychologischen Testverfahren wie dem FWIT abgebildet werden zu können (s. Kapitel 4.1, Neuropsychologie). Möglicherweise könnte der FWL bei Personen mit SN+ genutzt werden, um die Subgruppe zu detektieren, die ein erhöhtes Risiko besitzen könnte, an M. Parkinson zu erkranken.

### **4.2.2 Hinweise auf mögliche Kompensationseffekte bei SN+**

In beiden Gruppenkorrelationen fanden wir eindeutige, positive Zusammenhänge zwischen der in der Ultraschalluntersuchung ermittelten SN-Größe und den kinematisch erfassten, motorischen Leistungen (rechts- und linksseitigen Finger-Tapping- und Diadochokinese-Frequenzwerten). Diese Effekte wurden

in großem Maße durch die SN+ Gruppe bedingt und waren in der Gesamtgruppe gegenüber der SN-SN+ Gruppenanalyse für das Finger Tapping stärker ausgeprägt, was wiederum für die These spricht, dass zu Beginn der Parkinson-Erkrankung in erster Linie feinmotorische Bewegungseinschränkungen detektierbar sind. Einige Studien fanden bei SN-hyperechogenen Personen auffällige Bewegungseinschränkungen (Berg *et al.* 2001c; Behnke *et al.* 2007; Ruprecht-Dorfler *et al.* 2007; Berg *et al.* 2010b), andere Studien ermittelten keinerlei Beeinträchtigungen motorischer Funktionen (Sommer *et al.* 2004). Unsere Ergebnisse beschreiben erstmalig eine Assoziation zwischen gesteigerten motorischen Funktionen und SN-Hyperechogenität. Diese Zusammenhänge ließen sich durch die Befunde von Van Nuenen und Kollegen erklären, die bei heterozygoten Parkin- und PINK1-Mutationsträgern während motorischer Aufgaben eine deutlich stärkere „präklinische, kompensatorische“ Aktivierung des rostralen supplementär-motorischen und des rechts dorsalen prämotorischen Kortex fanden (Van Nuenen *et al.* 2009), zumal sowohl heterozygote Parkin- sowie PINK 1-Genträger (Hagenah *et al.* 2008), als auch homozygot Parkinson-Erkrankte (Schweitzer *et al.* 2007b) auffällige TCS-Befunde im Sinne einer SN-Hyperechogenität zeigten. Da SN+ mit einem veränderten nigrostriatalen Stoffwechsel (Berg *et al.* 1999a; Behnke *et al.* 2009) sowie morphologischen Veränderungen einhergeht (Berg *et al.* 2010a), nicht jedoch mit dem Ausmaß nigrostriataler Degeneration (Spiegel *et al.* 2006; Doepp *et al.* 2008; Behnke *et al.* 2009) und der klinischen Progression der Parkinson-Erkrankung assoziiert ist (Berg *et al.* 2005), könnten die Ergebnisse von Van Nuenen und Kollegen auch für einen in unserer SN+ Gruppe vorhandenen, kompensatorischen Mechanismus sprechen. Todd und Kollegen ermittelten bei klinisch gesunden Personen mit SN+ und einem Altersmedian von 78 Jahren mittels transkranieller Magnetstimulation eine deutlich reduzierte intrakortikale Inhibition, die in ähnlicher Weise auch bei Parkinsonpatienten beobachtet wurde (Bares *et al.* 2003). Sie diskutierten dies als möglichen Beweis kompensatorischer Mechanismen zur Aufrechterhaltung normaler Bewegungsmuster - trotz struktureller und funktioneller Dysfunktionen bei SN+ (Todd *et al.* 2010). Auch hinsichtlich kognitiver Leistungen wurden von Taylor,

Saint-Cyr und Lang bei Parkinson-Patienten überraschenderweise über das Niveau gesunder Kontrollen hinaus gesteigerte Gedächtnisfunktionen im LOG II beschrieben (Taylor *et al.* 1986). Einige weitere Faktoren könnten darüber hinaus zu den höheren motorischen Werten mit beigetragen haben: da unsere SN+ Gruppe bereits an Testungen im Rahmen einer früheren Doktorarbeit teilgenommen hatte, könnten diese eventuell motivierter gewesen sein und so höhere Ergebnisse erzielt haben, vorausgesetzt die hierfür nötige intrinsische Regulationsfähigkeit wäre noch intakt. Angesichts unbeeinträchtigter Testergebnisse der TAP ohne Warnton kann davon ausgegangen werden. Da mit den Parkinson-Patienten, die alle auf mindestens einer Seite ein SN-hyperchogenes Areal aufwiesen, zudem im Rahmen neurologischer Untersuchungen bereits mehrere UPDRS III-Testungen durchgeführt wurden, könnte man in dieser Gruppe trotz der von Siderowf und Kollegen belegten Test-Retestreliabilität (2002) einen Übungseffekt vermuten, der zu deren hohen Ergebnissen geführt haben mag. Dennoch wären auch in der Patientengruppe Kompensationsmechanismen im Sinne der Beobachtungen von Van Nuenen und Kollegen denkbar.

In Anbetracht der Literatur sprechen unsere Befunde dafür, dass die hier untersuchte SN+ Gruppe mit einem medianen Alter von 59 Jahren über ausreichend vorhandene, funktionale Mechanismen verfügt, durch die intakte feinmotorische Bewegungen selbst über das Referenzniveau von SN- hinaus noch möglich sind und auch die Patienten-Gruppe hinsichtlich des Parameters „Diadochokinese“ ausreichende Kompensationsmechanismen besitzt. Erst im Zuge progredienter pathologischer Veränderungen wäre daher mit Leistungsminderungen zu rechnen.

Besondere Erwähnung soll hier ein Ergebnis der MR-tomographischen volumetrischen Bestimmung der SN finden: eine Abgrenzung zwischen IPSf und SN- Gruppe war zwar nicht möglich, interessanterweise fand sich jedoch ein marginaler Unterschied des rechtsseitigen SN-Volumens zwischen SN+ und IPSf Gruppe ( $p=.05$ ). Die höheren SN-Volumenwerte in der SN+ Gruppe könnten zum einen durch einen größeren Anteil männlicher Probanden mit größerer Kopf- und Hirnstammform in der SN+ Gruppe bedingt worden sein. Es

könnte sich jedoch auch um die Abbildung eines (passageren) Kompensationsprozesses handeln, z.B. im Sinne einer Zellhypertrophie, bevor es bei einer Subgruppe von SN+ zur Atrophie und zur Parkinson-Erkrankung kommt (Rudow *et al.* 2008). Dies ist insbesondere aufgrund der geringeren Spannweite der rechtsseitigen SN-Volumendaten der SN+ Gruppe denkbar. Zukünftige Studien bei der Erforschung des Phänomens SN+ sollten daher nicht nur TCS- sondern auch MR-tomographische Aspekte mit einbeziehen, um den Stellenwert der MRT in der prodromalen Phase für die Detektion von Risikopersonen zu evaluieren.

### **4.2.3 Einfluss depressiver Befindlichkeit**

Hohe Depressionsskalawerte (BDI) korrelierten in beiden Analysegruppen mit geringeren visuo-konstruktiven Leistungen wie dem visuellen Diskriminations-, und dem Mosaiktest. Geringere Testwerte in diesen Bereichen sind ein bekanntes Phänomen bei depressiven Patienten, die zudem überdurchschnittlich häufig das Merkmal SN+ aufweisen (Walter *et al.* 2007d). In einer älteren Affenstudie, in der mittels MPTP-Applikation selektiv dopaminerge Neuronen zerstört wurden, war die Unterscheidung visueller Muster jedoch gut erhalten (Schneider und Kovelowski 1990), so dass eine rein dopaminerge Steuerung dieser Funktionen nicht anzunehmen ist und diese Beeinträchtigungen durch Veränderungen weiterer Transmittersysteme zu erklären wären, z.B. dem serotoninergen und noradrenergen, welche auch vom pathologischen Prozess der Parkinsonerkrankung betroffen sind (Ferrer *et al.* 2010). Zudem waren übereinstimmend mit früheren Studien auch in unseren Gruppen höhere Depressivitätswerte (BDI) mit geringeren Ergebnissen des logischen Gedächtnis-Tests assoziiert (Gotlib und Joormann 2010). Zukünftige Studien sollten diese Zusammenhänge detailliert prüfen und weitere mögliche Einflussfaktoren wie z.B. Apathie erfassen (Butterfield *et al.* 2010).

#### 4.2.4 Methodologisch nicht zusammenhängende Befunde

Weder zwischen den Ergebnissen der beiden bildgebenden Verfahren (TCS, MRT) noch zwischen diesen und den klinischen Merkmalen (Ausnahme: MRT-Alter) und den neuropsychologischen Testergebnissen (Ausnahme: TCS-LPS 50+) fanden wir konstante, statistisch bedeutsame Zusammenhänge.

Kein Parameter der TCS-Untersuchung war mit den MR-tomographisch bestimmten SN-Volumina und deren mittleren T2-Zeiten assoziiert. Da wir dennoch Gruppeneffekte innerhalb der einzelnen Methoden fanden, ist davon auszugehen, dass TCS und MRT unterschiedliche Aspekte eines Prozesses widerspiegeln und nicht gegeneinander austauschbar sind (Berg *et al.* 1999a; Behnke *et al.* 2009).

Auch zwischen den TCS-Befunden der SN und den klinischen Parametern (Alter, UPDRS III, Sniffin' Sticks, BDI, proM) konnten wir in keiner Analysegruppe konstante Assoziationen ermitteln. Dies mag dafür sprechen, dass die Ausprägung des in der Ultraschalluntersuchung bestimmten hyperechogenen SN-Areals keine quantitative sondern vielmehr eine qualitative Aussage bezüglich der Integrität des nigrostriatalen Systems darstellt und auf zugrunde liegende pathologische Veränderungen – möglicherweise auch anderer neuronaler Strukturen und Systeme - hinweist (Spiegel *et al.* 2006; Doepp *et al.* 2008; Behnke *et al.* 2009; Krauel *et al.* 2010). Andererseits wurden in einer großen epidemiologischen Studie deutliche Zusammenhänge zwischen SN+ und dem Vorliegen prodromaler Marker gefunden (Liepelt *et al.* 2011), so dass die SN+ Gruppe der hier vorgestellten Studie am ehesten zu klein war, um diese Zusammenhänge abbilden zu können. Zudem ist nicht zu erwarten, dass alle Personen mit SN-Hyperechogenität im weiteren Leben an M. Parkinson erkranken werden (Berg *et al.* 2001), so dass zudem anzunehmen ist, dass die hier untersuchte Gruppe zudem zu heterogen war, um spezifische prodromale Auffälligkeiten statistisch bedeutsam abgrenzen zu können. Dies mag auch die fehlenden Zusammenhänge zwischen den SN-Parametern in der TCS und den neuropsychologischen Testergebnissen erklären, die in der Patientengruppe trotz des frühen Erkrankungsstadiums bereits einige umschriebene Auffälligkeiten zeigten. Auch die MR-tomographischen Parameter ergaben keine



deutlichen Zusammenhänge mit einem der neuropsychologischen Testverfahren, eine Assoziation mit der geteilten Aufmerksamkeitsfähigkeit war lediglich marginal bedeutsam. Die in beiden Gruppen gefundene Assoziation zwischen höheren TCS-Werten der SN-Fläche und einem höheren Gesamtleistungsniveau (LPS 50+ gesamt) ist am ehesten als Effekt im Rahmen einer diskret höher gebildeten SN+ und IPSf Gruppe zu interpretieren als als Ausdruck eines genuin bestehenden Zusammenhangs mit SN-Hyperechogenität per se.

### **4.3 SN+ als weiterer Risikofaktor für M. Parkinson**

Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, inwiefern Personen mit SN+ im Vergleich zu altersentsprechenden Personen mit SN- Parkinson-typische Auffälligkeiten in klinischen, neuropsychologischen, kinematischen und bildgebenden Untersuchungsverfahren aufweisen, was für ein erhöhtes Risiko sprechen würde, an M. Parkinson zu erkranken.

Einen marginalen Unterschied hinsichtlich Parkinson-typischer Veränderungen fanden wir in der klinischen Einschätzung der Armschwungamplitude während des Gehens. Probanden der SN+ Gruppe wiesen hier mit 37.9% im Vergleich zu 5% in der SN- Gruppe auf mindestens einer Seite einen als reduziert bewerteten Armschwung auf. Diese Beobachtung spiegelte sich in der kinematischen Analyse wider, wo die Ergebniswerte der SN+ sich zwar nicht deutlich von der SN- Gruppe abhoben, es dennoch ersichtlich war, dass die medianen rechtsseitigen Armschwungamplitudenwerte zwischen denen der SN- und der IPSf Gruppe lagen und auch die Streubreite der Werte in der SN+ Gruppe ein viel geringeres Amplitudenausmaß widerspiegeln als in der SN- Gruppe. Unsere Parkinson-Patienten zeigten klinisch (9 von 10 Patienten) wie auch kinematisch im Vergleich zu SN- einen rechtsseitig auffallend reduzierten Armschwung. Zwischen der Patienten- und SN+ Gruppe konnten wir hingegen keine klare Unterscheidung treffen, was ebenfalls eine Veränderung der SN+ Gruppe in Richtung Parkinson-typischer Bewegungsmuster unterstreicht. In einer größeren Gruppe, zu der auch die hier untersuchten Probanden gehörten,

zeichnete sich die klinische Einschätzung der Armschwungamplitude als valide aus, SN- von SN+ Probanden zu differenzieren (Liepelt *et al.* 2009). Somit war unsere Kohorte nicht groß genug, um diesen Unterschied bedeutsam abbilden zu können. Ein Trend war dennoch erkennbar.

Auch mit Blick auf die prodromalen Marker (Hyposmie, reduzierter Armschwung, Depression, Obstipation,  $\geq 1$  Kardinalsymptom) fällt auf, dass die SN+ Gruppe sich sowohl hinsichtlich einzelner Marker wie „Hyposmie“ und „ $\geq 1$  IPS-Kardinalsymptom“ als auch bei deren kumulativen Betrachtung zwar von der Patienten-Gruppe unterschied, die Ergebnisse jedoch eine starke Tendenz zu Werten zeigten, die jeweils zwischen den Ergebnissen der SN- und Patienten-Gruppe zu verorten waren (Markopoulou *et al.* 1997; Montgomery *et al.* 1999). So zeigten 31% der Probanden der SN+ Gruppe zwei prodromale Marker im Gegensatz zu lediglich 5% der SN- Gruppe und der Anteil der SN-Hyperechogenen an den gesunden Personen mit zwei prodromalen Markern machte 88.9% gegenüber 11.1% der SN-Normoechogenen aus. Diejenigen mit zwei auffälligen Merkmalen sind daher wahrscheinlich zu einer Subgruppe mit SN+ zu zählen, die ein stark erhöhtes Risiko tragen, an Parkinson zu erkranken (Berg *et al.* 2011).

Besonders deutlich war die Tendenz der SN+ Gruppe zu Werten der Parkinson-Patienten bezüglich der für das Prodromalstadium typischen und am häufigsten zu beobachtenden, wenn auch unspezifischen Auffälligkeit: eine reduzierte bis pathologische Riechleistung (Doty *et al.* 1988). Probanden mit SN+ identifizierten weniger dargebotene Duftstoffe korrekt und erzielten häufiger pathologische Riechtestergebnisse der Sniffin' Sticks (Hyposmie). Der genaue Pathomechanismus der Riechleistungsveränderungen ist noch immer nicht abschließend geklärt. Aktuelle Studien bestätigen einen deutlichen Zusammenhang mit einem Status nigrostriatalen Dopaminmangels sowohl bei Parkinsonpatienten selbst wie auch bei deren klinisch gesunden Angehörigen mit unklarer Riechstörung (Berendse und Ponsen 2009), heterozygoten PINK1-Mutationsträgern, die gleichzeitig höhere UPDRS-III-Werte aufwiesen (Eggers *et al.* 2010) sowie bei >60Jährigen mit altersassoziierter nigrostriataler Deneration (Wong *et al.* 2010). Auch eine starke Assoziation mit SN+ wurde in einer

großen epidemiologischen Studie belegt (Berg *et al.* 2010b). Da bei MPTP-Konsumenten keine signifikante Veränderung der Riechleistung beobachtet wurde, ist eine verminderte Riechfunktion jedoch nicht alleine durch ein dopaminerges Defizit erklärbar (Doty *et al.* 1992). In Verbindung mit REM-Schlafstörungen unklarer Genese (iRBD), die u.a. stark mit einer Parkinson-Erkrankung im weiteren Leben assoziiert sind (Iranzo *et al.* 2006; Claassen *et al.* 2010), wurde ebenfalls häufig eine beeinträchtigte Fähigkeit, Duftstoffe zu identifizieren (Fantini *et al.* 2006; Miyamoto *et al.* 2009), ein hyperechogener SN-Status (Stockner *et al.* 2009) sowie die beiden letzteren Merkmale in Kombination gefunden (Iwanami *et al.* 2010). Eine Assoziation zwischen dem Vorkommen von Lewy-Bodies und Riechstörungen als auch verminderte Riechtestwerte bei Verwandten von an Parkinson Erkrankten, wurden auch in der Honolulu-Langzeitstudie gefunden (Ross *et al.* 2006). Aufgrund dieser Befunde liegt die Schlussfolgerung nahe, dass eine Beeinträchtigung der Riechleistung auch bei SN+ mit einem Status eines prämotorischen, dopaminergen Defizits einhergeht, jedoch durch weitere, gleichzeitig vorliegende pathologische Veränderungen weiterer Transmittersysteme bedingt wird (Siderowf *et al.* 2005). Diese Annahme wird durch aktuelle Befunde bei M. Parkinson bekräftigt, die ein deutliches cholinerges Defizit bereits zum Diagnosezeitpunkt feststellten (Shimada *et al.* 2009), welches viel stärker als das dopaminerge mit einem größeren Unvermögen assoziiert war, Duftstoffe korrekt zu identifizieren (Bohnen *et al.* 2010). Da bereits in den prämotorischen Stadien 1 und 2 nach Braak Strukturen von Lewy-Neuriten und –Bodies betroffen sind (Braak *et al.* 2003), die an der Verarbeitung von Duftstoffreizen und deren Differenzierung beteiligt sind, könnte die veränderte Riechleistung bei einer Subgruppe von SN+ damit erklärt werden.

In der MR-tomographischen Volumenbestimmung der SN fiel bei Betrachtung des medianen SN gesamt-Volumenwertes ebenfalls auf, dass die Befunde der SN+ Gruppe zwischen der SN- und der IPSf Gruppe zu verorten waren. Dies könnte auf einen beginnenden atrophischen Prozess der prodromalen Phase (Fearnley und Lees 1991) infolge insuffizienter Kompensationsmechanismen bei einer Subgruppe mit SN+ hinweisen (Rudow *et al.* 2008). Besonders

interessant ist hierbei, dass dieser deskriptive Unterschied selbst gegenüber der SN- Gruppe ersichtlich wird, deren Probanden dasselbe mediane Alter von 59 Jahren wie die SN+ Gruppe aufwiesen. Daher können rein altersbedingte Zellverluste, wie sie auch von Fearnley und Lees beschrieben wurden, nicht allein zu den geringeren Volumenwerten der gesamt-SN beigetragen haben. Zudem bestand in unseren Analysen keine Korrelation zwischen MR-tomographisch ermittelten SN-Volumenwerten und dem Probandenalter. Longitudinalstudien sind notwendig, um den prädiktiven Wert verminderter SN gesamt-Volumina mittels MRT bei einer Subgruppe von SN+ zu evaluieren.

Anhand des UPDRS-III-Scores ermittelte motorische Auffälligkeiten ergaben sich in unserer SN+ Gruppe nicht. Eine aktuelle epidemiologische Multicenter-Studie, an der auch unsere Probanden teilnahmen, ergab eine knappe, aber signifikante Unterscheidung von SN- und SN+ hinsichtlich der UPDRS-III-Werte in einer Altersgruppe >50 Jahre, so dass die hier untersuchte Stichprobe zu klein war, diese diskreten Unterschiede zu detektieren (Berg *et al.* 2010b) und somit einen zusätzlichen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko, an M. Parkinson zu erkranken, liefern kann.

In der neuropsychologischen Testung fielen bei SN+ lediglich sehr schwache Tendenzen zu einer geringer ausgeprägten phasischen Alertnessreaktion sowie zu häufigeren pathologische Testergebnissen in Bereichen, in denen auch die Parkinson-Patienten geringere Testwerte erlangten. Dies betraf insbesondere exekutive Funktionen, die psychomotorische Geschwindigkeit sowie die phasische Alertnessreaktion. In einem MPTP-Langzeitexpositionsmodell zeigte sich bei Affen infolge der nigralen Toxinwirkung eine deutlich reduzierte Aufmerksamkeitsfähigkeit (Schneider und Kovelowski 1990). Eine aktuelle Studie diskutiert als Ursache für Aufmerksamkeitsstörungen verminderte nigrostriatale und gleichzeitig gesteigerte frontostriatale Dopaminspiegel (Cools *et al.* 2010). Bei schizophren Erkrankten wurde eine Inhibition phasischer Alertnessreaktionen infolge einer Hyperaktivität frontaler Kreisläufe beschrieben (Ebner *et al.* 1987). Ob in der Gruppe SN+ tatsächlich eine Steigerung frontostriataler Dopaminspiegel vorliegt müssen funktionelle Studien zeigen. Unsere Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, dass das Merkmal SN+ nicht mit

allgemein niedrigeren Teilleistungsschwächen der SN+ Gesamtgruppe assoziiert ist, sich jedoch Hinweise auf ein diskretes Defizit insbesondere exekutiver und Aufmerksamkeitsleistungen bei einer Subgruppe von SN+ finden lassen. Langzeitstudien sind nötig, um den prädiktiven Wert geringerer neuropsychologischer Testleistungen zu validieren.

### **4.4 Limitationen der Studie**

Neben dem Altersunterschied zwischen der SN- , SN+ und der Patientengruppe stellt die tendenziell höhere Schulbildung einiger Probanden der SN+ und IPSf Gruppe eine Limitation dieser Studie dar. Keine der Gruppen unterschied sich in ihrem allgemeinen Leistungsniveau jedoch bedeutsam von einer anderen, so dass deren Ergebnisse als gut miteinander vergleichbar angesehen werden konnten. Trotzdem könnte dieser geringe Unterschied insbesondere bei diskreten Leistungsveränderungen Differenzen nivelliert haben, so dass falsch negative Ergebnisse festgestellt worden sein könnten. Da die vorliegende Studie in eine sich über fünf Jahre erstreckende epidemiologische Longitudinalstudie eingebettet war, erfolgte die Probandenauswahl aus organisatorischen Gründen jedoch ohne Alters- und Bildungsmatching. Weitere Studien re-evaluieren bereits die beschriebenen Auffälligkeiten an alters- und bildungsidentischen Vergleichsgruppen. Eine weitere Limitation ergab sich durch die wiederholte neuropsychologische Testung einiger Personen mit SN+, die bereits im Rahmen einer früheren Doktorarbeit zur Bestimmung des neuropsychologischen Profils bei SN- und SN+ an einer Studie teilgenommen hatten (Liepelt *et al.* 2008). Insbesondere die damals bei SN-Hyperechogenen beschriebenen niedrigeren LOG II-Werte könnten sich durch die Re-Testung nivelliert haben, da auch bei Parkinsonpatienten die Wortwiedererkennungsfähigkeit intakt ist (Weiermann *et al.* 2010) und somit durch das wiederholte Vorlesen der Geschichten Gedächtnisstützen ermöglicht worden sein könnten. Da jedoch andere Studien diese Effekte bei SN-Hyperechogenen nicht fanden (Berg *et al.* 1999a; Behnke *et al.* 2007), ist diese Erklärung eher weniger wahrscheinlich und spricht vielmehr für eine variable Ausprägung kognitiver Defizite

bei Personen mit SN+. Zudem gilt es abschließend einzuschränken, dass die hier untersuchte SN+ Gruppe zu klein und zu heterogen gewesen sein musste, um statistisch bedeutsame Unterschiede abbilden zu können, wie es jedoch in der von Liepelt und Kollegen beschriebenen Multi-Center-Kohorte möglich war (Liepelt *et al.* 2011).

## 5 Zusammenfassung

Jährlich wird bei ca. 13.000 Personen in der Bundesrepublik Deutschland die Diagnose „M. Parkinson“ gestellt. Nach anfänglich vergleichsweise milder Symptomatik ist diese Erkrankung jedoch im weiteren Verlauf durch einen zunehmenden Abbau nicht nur motorischer sondern auch kognitiver, emotionaler und vegetativer Funktionen gekennzeichnet, die die Lebensqualität stark beeinträchtigen und in Spätstadien ein hohes Maß an Pflegebedürftigkeit mit sich bringen.

Im Jahr 1995 wurde bei Parkinson-Patienten erstmals eine typische Ultraschallsignalveränderung der Substantia nigra (SN) beschrieben, die im Vergleich zur Norm in ihrer zweidimensionalen Ausbreitung vergrößert sowie signalreicher (hyperechogen; SN+) imponierte. Trotz der Notwendigkeit einer gewissen Erfahrung zur Erhebung und Interpretation des Ultraschallbefundes besticht diese Methode aufgrund ihrer hohen Sensitivität als nicht-invasives und kostengünstiges Verfahren in der Diagnostik des M. Parkinson. Epidemiologische Studien ergaben, dass 10-16% der Allgemeinbevölkerung ebenfalls dieses Ultraschallmerkmal aufweisen. Die Assoziation von SN+ mit vier von fünf prodromalen Markern als auch mit funktionellen Veränderungen des nigrostriatalen Transmittersystems führte zu der These, dass Personen mit SN+ ein erhöhtes Risiko tragen, an M. Parkinson zu erkranken. Dieses beläuft sich aktuellen Studien zufolge auf das 17-fache gegenüber Personen mit SN-.

Da bei internationaler Arbeit an der Verfügbarkeit neuroprotektiver Substanzen die Detektion möglicher Risikopersonen unerlässlich ist, war ein Ziel dieser Studie herauszufinden, inwiefern das Leistungsprofil von Personen mit SN+ dem von Parkinson-Patienten entsprach. Diese Subgruppe SN-Hyperechogener hätte wahrscheinlich ein höheres Risiko, an M. Parkinson zu erkranken und könnte von zukünftigen prophylaktischen Maßnahmen profitieren.

Für diese Fragestellung verwendeten wir klinisch leicht anwendbare Testverfahren, für die in der Literatur häufig Auffälligkeiten bei Parkinson-Patienten beschrieben wurden sowie die 1.5T-Magnetresonanztomographie als vielerorts verfügbare, nicht-radioaktive bildgebende Methode.

## Zusammenfassung

Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass die Detektion einer Risikopopulation mit SN+ nicht anhand eines einzigen Testmerkmals der in dieser Studie verwendeten Methoden möglich ist, sondern dass vielmehr eine Kumulation von Einzelmerkmalen vonnöten ist, um eine valide Einschätzung geben zu können. Insbesondere das Vorhandensein von zwei oder mehr prodromalen Markern in Assoziation mit SN-Hyperechogenität mag ein erhöhtes Risiko für eine Parkinsonerkrankung im weiteren Lebensverlauf darstellen. Die in unserer SN+ Gruppe ermittelten Auffälligkeiten betrafen insbesondere eine verminderte sowie häufiger als pathologisch eingestufte Riechfunktion, ein sowohl klinisch als auch kinematisch detektierbares, marginal vermindertes Armschwungausmaß sowie vereinzelte Einschränkungen neuropsychologischer Funktionen insbesondere exekutiver und psychomotorischer Aufmerksamkeits- und Geschwindigkeitsleistungen.

Interessanterweise fanden wir in unserer SN+ Gruppe über das Niveau der SN-Gruppe hinausreichende Leistungen in der Diadochokinese-Testung. Es ist möglich, dass eine passagere Leistungssteigerung durch kortikale sowie subkortikale Kompensationsmechanismen bedingt wird.

Zudem fanden wir bei unseren Patienten im Frühstadium der Erkrankung bereits Hinweise auf atrophe Prozesse in Form kleinerer SN-Volumina, die mittels konventioneller 1,5T-MR-Tomographie detektierbar waren. Tendenziell geringere gesamt SN-Volumenwerte wurden auch in der SN+ Gruppe gemessen, was möglicherweise ebenfalls auf beginnende atrophierende Prozesse bei einer Subgruppe mit SN+ hinweisen könnte.

Methodische Assoziationen fanden sich besonders zwischen den klinischen Testverfahren. Die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren zeigten keinerlei Zusammenhänge, so dass mittels TCS und MRT unterschiedliche Aspekte des gleichen Prozesses dargestellt werden und diese Verfahren nicht gegeneinander austauschbar sind. Für keine der bildgebenden Untersuchungsmethoden fanden wir ausreichend stabile Korrelationen mit klinischen und neuropsychologischen Parametern, so dass die Leistungsveränderungen durch jenseits der morphologischen Veränderung der SN parallel verlaufende Prozesse bedingt werden müssen.



## 6 Anhang

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aquise der Studienkohorte und Untersuchungsabfolge.....	40
Abbildung 2: TCS-Darstellung der Substantia nigra .....	43
Abbildung 3: Positionen der Reflektorenkugeln (kinematische Testung).....	53
Abbildung 4: Screenshot eines vollständigen 3-D-rekonstruierten Modells.....	54
Abbildung 5: Protonengewichtete Darstellung des Hirnstamms.....	56
Abbildung 6: Anteile einzelner prodromaler Marker pro Gruppe .....	63
Abbildung 7: Anteile kumulativ betrachteter prodromaler Marker pro Gruppe...64	
Abbildung 8: Anteil pathologischer Tests an der Gesamttestung .....	68

### 6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kognitive Domänen der neuropsychologischen Testung.....	52
Tabelle 2: Allgemeine Angaben zu Alter, TCS-Befunden und Schulbildung ....	59
Tabelle 3: Häufigkeitsangaben der Risikofaktoren und prodromalen Marker ...	62
Tabelle 4: Häufigkeiten neuropsychologische Testung .....	67
Tabelle 5: Häufigkeiten pathologischer neuropsychologischer Testergebnisse (PR <16).....	69
Tabelle 6: Häufigkeiten Kinematik (Finger Tapping und Diadochokinese) .....	71
Tabelle 7: Häufigkeiten Kinematik (Armschwung, Laufparameter).....	72
Tabelle 8: Häufigkeiten MRT.....	73
Tabelle 9: Gesamtgruppenkorrelation klinischer Merkmale und TCS-Befunden der SN.....	75
Tabelle 10: Gesamtgruppenkorrelation klinischer Merkmale und neuropsycholo- gischer Testergebnisse .....	76
Tabelle 11: Gesamtgruppenkorrelation klinischer Merkmale und kinematischer Parameter .....	78
Tabelle 12: Gesamtgruppenkorrelation klinischer Merkmale und MRT-Befunde .....	79
Tabelle 13: Gesamtgruppenkorrelation neuropsychologischer und TCS-Befunde .....	81
Tabelle 14: Gesamtgruppenkorrelation neuropsychologischer und kinematischer Befunde I.....	83
Tabelle 15: Gesamtgruppenkorrelation neuropsychologischer und kinematischer Befunde II.....	85
Tabelle 16: Gesamtgruppenkorrelation neuropsychologischer und kinematischer Befunde III.....	87
Tabelle 17: Gesamtgruppenkorrelation neuropsychologischer und MRT- Befunde.....	89
Tabelle 18: Gesamtgruppenkorrelation kinematischer und TCS-Befunde.....	91
Tabelle 19: Gesamtgruppenkorrelation kinematischer Parameter und MRT- Befunde.....	92

## Anhang

Tabelle 20: Gesamtgruppenkorrelation der bildgebenden Verfahren TCS und MRT .....	93
Tabelle 21: SN-SN+ Gruppenkorrelation klinischer Merkmale und TCS-Befunde der SN .....	129
Tabelle 22: SN-SN+ Gruppenkorrelation klinischer Merkmale und neuropsychologischer Testergebnisse .....	129
Tabelle 23: SN-SN+ Gruppenkorrelation klinischer Merkmale und kinematischer Parameter .....	130
Tabelle 24: SN-SN+ Gruppenkorrelation klinischer Merkmale und MRT-Befunde .....	131
Tabelle 25: SN-SN+ Gruppenkorrelation neuropsychologischer und TCS-Befunde .....	132
Tabelle 26: SN-SN+ Gruppenkorrelation neuropsychologischer und kinematischer Befunde I .....	133
Tabelle 27: SN-SN+ Gruppenkorrelation neuropsychologischer und kinematischer Befunde II .....	134
Tabelle 28: SN-SN+ Gruppenkorrelation neuropsychologischer und kinematischer Befunde III .....	135
Tabelle 29: SN-SN+ Gruppenkorrelation neuropsychologischer und MRT-Befunde .....	136
Tabelle 30: SN-SN+ Gruppenkorrelation kinematischer Parameter und TCS-Befunde .....	137
Tabelle 31: SN-SN+ Gruppenkorrelation kinematischer Parameter und MRT-Befunde .....	138
Tabelle 32: SN-SN+ Gruppenkorrelation der bildgebenden Verfahren TCS und MRT .....	139

### 6.3 Beck Depressions-Inventar (BDI, Beck und Beck 1972)

- |   |   |   |
|---|---|---|
| A | <input type="radio"/> Ich bin nicht traurig.  | 0 |
|   | <input type="radio"/> Ich bin traurig.  | 1 |
|   | <input type="radio"/> Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.   | 2 |
|   | <input type="radio"/> Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.                                     | 3 |
| B | <input type="radio"/> Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.   | 0 |
|   | <input type="radio"/> Ich sehe mutlos in die Zukunft.   | 1 |
|   | <input type="radio"/> Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.   | 2 |
|   | <input type="radio"/> Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist und dass die Situation nicht besser werden kann. | 3 |
| C | <input type="radio"/> Ich fühle mich nicht als Versager.  | 0 |
|   | <input type="radio"/> Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt  | 1 |
|   | <input type="radio"/> Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.                             | 2 |
|   | <input type="radio"/> Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.  | 3 |
| D | <input type="radio"/> Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.   | 0 |
|   | <input type="radio"/> Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.   | 1 |

## Anhang

	O Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.	2
	O Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.	3
E	O Ich habe keine Schuldgefühle.	0
	O Ich habe häufig Schuldgefühle.	1
	O Ich habe fast immer Schuldgefühle.	2
	O Ich habe immer Schuldgefühle.	3
F	O Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.	0
	O Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.	1
	O Ich erwarte, bestraft zu werden.	3
	O Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.	4
G	O Ich bin nicht von mir enttäuscht.	0
	O Ich bin von mir enttäuscht.	1
	O Ich finde mich fürchterlich.	2
	O Ich hasse mich.	3
H	O Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.	0
	O Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.	1
	O Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.	2
	O Ich gebe mir für alles die Schuld, was schief geht.	3
I	O Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.	0
	O Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.	1
	O Ich möchte mich am liebsten umbringen.	2
	O Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.	3
J	O Ich weine nicht öfter als früher.	0
	O Ich weine jetzt mehr als früher.	1
	O Ich weine jetzt die ganze Zeit.	2
	O Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.	3
K	O Ich bin jetzt nicht reizbarer als sonst.	0
	O Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizter als früher.	1
	O Ich fühle mich dauernd gereizt.	2
	O Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.	3
L	O Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.	0
	O Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.	1
	O Ich habe mein Interesse an anderen verloren.	2
	O Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.	3
M	O Ich bin so entschlossfreudig wie immer.	0
	O Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.	1
	O Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.	2
	O Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.	3
N	O Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.	0
	O Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.	1
	O Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen	

## Anhang

- eintreten, die mich hässlich machen. 2  
O Ich finde mich hässlich. 3
- O O Ich kann so gut arbeiten wie früher. 0  
O Ich muss mir eine Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme. 1  
O Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen. 2  
O Ich bin unfähig zu arbeiten. 3
- P O Ich schlafe so gut wie sonst. 0  
O Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher. 1  
O Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen. 2  
O Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und ich kann nicht mehr einschlafen. 3
- Q O Ich ermüde nicht stärker als sonst. 0  
O Ich ermüde schneller als früher. 1  
O Fast alles ermüdet mich. 2  
O Ich bin zu müde, um etwas zu tun. 3
- R O Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst. 0  
O Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher. 1  
O Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen. 2  
O Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr. 3
- S O Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen. 0  
O Ich habe mehr als 2kg abgenommen. 1  
O Ich habe mehr als 5kg abgenommen. 2  
O Ich habe mehr als 8kg abgenommen. 3
- Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen. O Ja O Nein
- T O Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst. 0  
O Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme wie Schmerzen. 1  
O Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken. 2  
O Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann. 3
- U O Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt. 0  
O Ich interessiere mich weniger für Sex als früher. 1  
O Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex. 2  
O Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren. 3

#### 6.4 Sniffin' Sticks (Kobal et al. 1996)

1 )	Orange	-	Brombeere	-	Erdbeere	-	Ananas
2 )	Rauch	-	Klebstoff	-	Schuleder	-	Gras
3 )	Honig	-	Vanille	-	Schokolade	-	Zimt
4 )	Schnittlauch	-	Pfefferminz	-	Fichte	-	Zwiebel
5 )	Kokos	-	Banane	-	Walnuss	-	Kirsche
6 )	Pfirsich	-	Apfel	-	Zitrone	-	Grapefruit
7 )	Lakritz	-	Gummi	-	Kaugummi	-	Kekse
8 )	Zigarette	-	Kaffee	-	Wein	-	Kerzenrauch
9 )	Gewürznelke	-	Pfeffer	-	Zimt	-	Senf
10 )	Birne	-	Pflaume	-	Pfirsich	-	Ananas
11 )	Kamille	-	Himbeere	-	Rose	-	Kirsche
12 )	Brot	-	Fisch	-	Käse	-	Schinken

#### 6.5 Modifizierte Hoehn & Yahr-Skala (Hoehn und Yahr 1967)

Stadium 0	keine Krankheitszeichen
Stadium 1	einseitige Symptomatik
Stadium 1.5	einseitige Symptomatik mit axialer Beteiligung
Stadium 2	bilaterale Symptomatik ohne posturale Instabilität
Stadium 2.5	bilaterale Symptomatik, Retropulsionsversuch kompensierbar
Stadium 3	bilaterale Symptomatik; beginnende posturale Instabilität; Patient ist weitgehend selbständig
Stadium 4	schwere Beeinträchtigung; Patient kann noch ohne Hilfe gehen oder stehen
Stadium 5	Patient ist ohne Hilfe rollstuhlpflichtig oder bettlägerig

#### 6.6 UPDRS III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale III)

##### 18. Sprache

- 0 = Normal.
- 1 = Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen.
- 2 = Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig beeinträchtigt.
- 3 = Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen.
- 4 = Unverständlich.

##### 19. Gesichtsausdruck

- 0 = Normal.
- 1 = Minimal veränderte Mimik, ein möglicherweise normales „Pokergesicht“.
- 2 = Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes.
- 3 = Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.
- 4 = Maskenhafte oder erstarrte Fazies mit stark oder völlig fehlendem Gesichtsausdruck; Lippenstehen mind. 7mm weit auseinander.

**20. Ruhetremor (Gesicht, rechte und linke, obere und untere Extremität)**

- 0 = Kein Ruhetremor.
- 1 = Leicht und intermittierend vorhandener Ruhetremor.
- 2 = Persistierend mit kleiner Amplitude. Oder intermittierend auftretende, mäßige Amplitude.
- 3 = Mäßige, die meiste Zeit vorhandene Amplitude.
- 4 = Ausgeprägte, die meiste Zeit vorhandene Amplitude.

**21. Aktions- oder Haltungstremor (rechte und linke Hand)**

- 0 = Nicht vorhanden.
- 1 = Leichtgradig; bei Bewegung vorhanden.
- 2 = Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.
- 3 = Mäßige Amplitude, sowohl während des Haltens als auch bei Bewegung vorhanden.
- 4 = Ausgeprägte Amplitude; behindert die Nahrungsaufnahme.

**22. Rigidität (Nacken, rechte und linke, obere und untere Extremität)**

Prüfung bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten ohne Berücksichtigung des Zahnradphänomens.

- 0 = Nicht vorhanden.
- 1 = Diskrete Tonuserhöhung oder nur bei gleichzeitig spiegelbildlich durchgeführten oder anderen Bewegungen detektierbar.
- 2 = Milde bis mäßige Tonuserhöhung.
- 3 = Deutliche Tonuserhöhung, das volle Bewegungsausmaß wird leicht erreicht.
- 4 = Starker Rigor, das volle Bewegungsausmaß wird nur mühsam erreicht.

**23. Finger Tapping (rechts und links)**

(Patient berührt mit der ausgestreckten Zeigefingerspitze so schnell und mit so großer Amplitude wie möglich die Daumenspitze)

- 0 = Normal.
- 1 = Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
- 2 = Mäßig eingeschränkt. Deutliche frühzeitige Ermüdung. Gelegentlich können Bewegungspausen auftreten.
- 3 = Stark eingeschränkt. Häufige Starthemmungen oder plötzliche Pausen während des Bewegungsablaufs.
- 4 = Patient kann die Aufgabe nicht ausführen.

**24. Handbewegungen (recht und linke Hand)**

(Patient öffnet und schließt die Hände in schneller Folge und mit größtmöglicher Amplitude)

- 0 = Normal.
- 1 = Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
- 2 = Mäßig eingeschränkt. Deutliche und frühzeitige Ermüdung. Gelegentlich können Bewegungspausen auftreten.
- 3 = Stark eingeschränkt. Häufige Starthemmungen oder plötzliche Pausen während des Bewegungsablaufs.
- 4 = Patient kann die Aufgabe kaum ausführen.

**25. Schnelle, wechselnde Handbewegungen (rechts und links)**

(Patient wechselt in vertikaler oder horizontaler Richtung mit größtmöglicher Amplitude und Geschwindigkeit zwischen Pronation und Supination)

- 0 = Normal.
- 1 = Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
- 2 = Mäßig eingeschränkt. Deutliche und frühzeitige Ermüdung. Gelegentlich können Bewegungspausen auftreten.
- 3 = Stark eingeschränkt. Häufige Starthemmnungen oder plötzliche Pausen während des Bewegungsablaufs.
- 4 = Patient kann die Aufgabe kaum ausführen.

**26. Agilität der Beine (rechts und links)**

- 0 = Normal.
- 1 = Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
- 2 = Mäßig eingeschränkt. Deutliche und frühzeitige Ermüdung. Gelegentlich können Bewegungspausen auftreten.
- 3 = Stark eingeschränkt. Häufige Starthemmnungen oder plötzliche Pausen während des Bewegungsablaufs.
- 4 = Patient kann die Aufgabe kaum ausführen.

**27. Aufstehen vom Stuhl**

(Patient versucht, aus dem Sitz auf einem Stuhl mit aufrechter Rückenlehne mit vor der Brust verschränkten Armen aufzustehen.)

- 0 = Normal.
- 1 = Langsam; oder benötigt möglicherweise mehr als einen Versuch.
- 2 = Drückt sich an den Armlehnen nach oben.
- 3 = Tendiert, zurückzufallen und benötigt möglicherweise mehrere Versuche, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen.
- 4 = Patient kann ohne Hilfe nicht aufstehen.

**28. Haltung**

- 0 = Normal aufrechte Haltung.
- 1 = Nicht ganz aufrechte, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei älteren Menschen normal sein.
- 2 = Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, ist möglicherweise leicht zur Seite geneigt.
- 3 = Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; ist möglicherweise mäßig zur Seite geneigt.
- 4 = Schwer vornüber gebeugte Haltung extrem unnatürlichen Ausmaßes.

**29. Gang**

- 0 = Normaler Gang
- 1 = Geht langsam, möglicherweise mit kurzen, schlüpfenden Schritten, keine Festination oder Propulsion.
- 2 = Gehen mit Schwierigkeiten möglich, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe; eventuell leichte Festinationen, kurze Schritte oder Propulsion.
- 3 = Schwere Gangstörung, benötigt Hilfe.
- 4 = Patient kann auch mit Hilfe nicht gehen.

### 30. Posturale Stabilität

(Patient steht mit geöffneten Augen und leicht auseinander stehenden Füßen gerade vor dem Untersuchenden, ist auf die Testung vorbereitet; Reaktion auf plötzliche Schwerpunktverlagerung durch einen beidseitig kurzen, kräftigen Zug nach hinten an den Schultern des Patienten.)

- 0 = Normal.
- 1 = Retropulsion, Patient erlangt das Gleichgewicht ohne Hilfe wieder.
- 2 = Keine Haltungsreaktion vorhanden; Patient würde fallen, wenn er vom Untersuchenden nicht aufgefangen würde.
- 3 = Sehr instabil; neigt dazu, auch spontan das Gleichgewicht zu verlieren.
- 4 = Patient kann ohne Unterstützung nicht stehen.

### 31. Allgemeine Bradykinesie und Hypokinesie

(Gesamteindruck aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

- 0 = Keine.
- 1 = Minimale Verlangsamung, Bewegungskonsequenz wirkt bedächtig; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise geringeres Amplitudenausmaß.
- 2 = Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind; oder Abnahme des Bewegungsausmaßes (Amplitude).
- 3 = Mäßige Verlangsamung, Bewegungsarmut oder nur noch kleine Bewegungsamplitude.
- 4 = Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder deutlich kleinere Bewegungsamplitude.

## 6.7 Kinematische Analyse: Positionsbeschreibung der Reflektorenkugeln

Für alle Bezeichnungen: R = rechtsseitig, L = linksseitig.

**Kopf:** FHD: Stirn, BHD: Hinterkopf; **Rumpf:** CLAV: Schlüsselbein, STRN: Brustbein, SHO: Schulter, BAK: Schulterblatt, T10: über dem 10. Brustwirbelkörper; **Becken:** ASI: vorderer oberer Darmbeinstachel, PSI: hinterer oberer Darmbeinstachel; **Arm:** UPA: Oberarm, ELB: Ellbogen, FRA: Unterarmrückseite, WRA: Daumenseite Handgelenk, WRB: Kleinfingerseite Handgelenk, FIN: Finger; **Bein:** THI: Oberschenkel, KNE: Knie, TIB: Unterschenkel, ANK: Sprunggelenk, TOE: Zehen, HEE: Ferse



## 6.8 Tabellen der SN-SN+ Gruppenkorrelationen

**Tabelle 21: SN-SN+ Gruppenkorrelation klinischer Merkmale und TCS-Befunde der SN**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < 0.05$ ; \*\* =  $p < 0.01$ . max. = maximal gemessener SN-Wert; BDI = Beck Depressions-Inventar; proM (prodromale Marker) = Hyposmie, reduzierter Armschwung, Depression, Obstipation,  $\geq 1$  Kardinalsymptom.

		Klinische Merkmale				
TCS	Variable	Alter	UPDRS III	Sniffin' Sticks	BDI	proM
	SN rechts	.10	-.04	-.16	-.07	.10
	SN links	.14	.17	-.07	-.14	.25
	SN Summe	.12	.03	-.17	-.12	.17
	SN max.	.11	.08	-.11	-.12	.22

**Tabelle 22: SN-SN+ Gruppenkorrelation klinischer Merkmale und neuropsychologischer Testergebnisse**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < 0.05$ ; \*\* =  $p < 0.01$ . BDI = Beck Depressions-Inventar; proM (prodromale Marker) = Hyposmie, reduzierter Armschwung, Depression, Obstipation,  $\geq 1$  Kardinalsymptom. Eine eingerahmte Darstellung des Korrelationskoeffizienten erfolgt bei signifikanten Wechselbeziehungen, die sowohl in der SN-SN+ als auch in der Gesamtgruppenanalyse gefunden wurden.

		Klinische Merkmale					
Neuropsychologische Testung	Variable	Alter	UPDRS III	Sniffin' Sticks	BDI	proM	
	LPS 50+ kurz gesamt	.02	-.16	-.09	-.18	.06	
	<b>Kognitive Flexibilität / Set Shifting</b>						
	Trail Making Test B	-.07	-.09	-.25	-.28	.06	
	Trail Making Test A/B	.11	.21	.01	-.10	.04	
	FWIT: Interferenztest	-.09	-.11	.07	-.003	-.05	
	TAP: Geteilte Aufmerksamkeit	-.17	-.14	-.15	-.07	.18	
	<b>Arbeitsgedächtnis</b>						
	WMS-R: Zahlenreihen vorwärts	.17	.03	-.14	-.25	.27	
	WMS-R: Zahlenreihen rückwärts	.19	-.24	-.20	-.22	-.01	
	<b>Logisches Gedächtnis</b>						
	WMS-R: Log. Gedächtnis I	.07	-.23	-.26	<b>-.34 *</b>	-.08	
	WMS-R: Log. Gedächtnis II	.05	-.12	-.26	-.19	.07	

## Anhang

		Klinische Merkmale					
Neuropsychologische Testung	Variable	Alter	UPDRS III	Sniffin' Sticks	BDI	proM	
	<b>Räumliches Denken &amp; Praxis</b>						
	LPS: Rotation	.04	-.20	-.05	-.05	.10	
	LPS: visuelle Diskrimination	-.13	-.05	-.03	-.41 **	-.06	
	Tower of London	-.16	-.11	-.001	.06	-.09	
	Mosaik-Test	.06	-.12	-.19	-.38 **	-.06	
	<b>Psychomotorische Geschwindigkeit</b>						
	LPS: Wortgenerierung	-.12	-.09	-.11	.12	.16	
	Trail Making Test A	-.04	-.25	-.27	-.23	.02	
	FWIT: Farbwörter lesen	-.04	.13	-.05	.21	.07	
	FWIT: Farbstriche benennen	-.12	-.08	.03	-.13	-.01	
	TAP: Alertness ohne Ton	-.09	-.10	.01	-.06	-.06	
	TAP: Alertness mit Ton	-.12	-.14	.02	-.13	-.02	
	<b>Phasische Alertness /Aufmerksamkeitsaktivierung</b>						
	TAP: Phasische Alertness	-.06	-.13	.02	-.15	-.07	

**Tabelle 23: SN-SN+ Gruppenkorrelation klinischer Merkmale und kinematischer Parameter**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < 0.05$ ; \*\* =  $p < 0.01$ . BDI = Beck Depressions-Inventar; proM (prodromale Marker) = Hyposmie, reduzierter Armschwung, Depression, Obstipation,  $\geq 1$  Kardinalsymptom. Eine eingerahmte Darstellung des Korrelationskoeffizienten erfolgt bei signifikanten Wechselbeziehungen, die sowohl in der SN-SN+ als auch in der Gesamtgruppenanalyse gefunden wurden.

		Klinische Merkmale					
Kinematik	Variable	Alter	UPDRS III	Sniffin' Sticks	BDI	proM	
	<b>Finger Tapping</b>						
	Frequenz rechts	<b>-.32 *</b>	<b>-.37 **</b>	.07	-.15	-.01	
	Frequenz links	-.24	<b>-.36 *</b>	-.01	-.17	-.03	
	Amplitude rechts	-.15	.18	-.15	.01	.20	
	Amplitude links	-.06	.06	-.16	-.11	.11	
	Steigung der Amplitude rechts	-.22	.09	.06	.02	-.06	
	Steigung der Amplitude links	-.14	.15	-.02	.12	-.06	

## Anhang

		Klinische Merkmale					
Kinematik	Variable	Alter	UPDRS III	Sniffin' Sticks	BDI	proM	
	<b>Diadochokinese</b>						
	Frequenz rechts	-07	-19	-10	-11	.03	
	Frequenz links	-11	-25	-07	-09	-06	
	Amplitude rechts	-09	-08	.12	.10	-02	
	Amplitude links	-02	-07	-02	.22	-08	
	Steigung der Amplitude rechts	-03	.02	-01	-14	.30	
	Steigung der Amplitude links	.14	.10	.08	.01	.15	
	<b>Armschwungamplitude</b>						
	Rechts	-24	-03	.18	.23	-21	
	Links	-24	.03	.20	.23	.04	
	<b>Laufparameter</b>						
	Schrittlänge	-17	.06	.30 *	.49 **	-11	
	Gehgeschwindigkeit	-23	.12	.13	.43 **	-01	

**Tabelle 24: SN-SN+ Gruppenkorrelation klinischer Merkmale und MRT-Befunde**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < 0.05$ ; \*\* =  $p < 0.01$ . BDI = Beck Depressionen-Inventar; proM (prodromale Marker) = Hyposmie, reduzierter Armschwung, Depression, Obstipation,  $\geq 1$  Kardinalsymptom.

		Klinische Merkmale					
MRT	Variable	Alter	UPDRS III	Sniffin' Sticks	BDI	proM	
	<b>T2-Zeiten</b>						
	SN rechts	.29	.13	.10	<.001	-.25	
	SN links	.05	.07	.04	-.05	-.20	
	<b>Pixelzahl</b>						
	SN rechts	-.06	-.06	-.09	.007	.01	
	SN links	.01	.003	-.12	.14	-.06	
	SN gesamt	.02	-.01	-.11	.07	-.03	

## Anhang

**Tabelle 25: SN-SN+ Gruppenkorrelation neuropsychologischer und TCS-Befunde**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < 0.05$ ; \*\* =  $p < 0.01$ . SN = Substantia nigra; max. = maximal gemessener SN-Wert. Eine eingerahmte Darstellung des Korrelationskoeffizienten erfolgt bei signifikanten Wechselbeziehungen, die sowohl in der SN-SN+ als auch in der Gesamtgruppenanalyse gefunden wurden.

		TCS			
Variable		SN rechts	SN links	SN Summe	SN max.
Neuropsychologische Testung	LPS 50+ kurz gesamt	.29	.30 *	.29 *	.30 *
	<b>Kognitive Flexibilität / Set Shifting</b>				
	Trail Making Test B	.05	.12	.09	.10
	Trail Making Test A/B	.02	.11	.06	.04
	FWIT: Interferenztest	-.06	-.02	-.06	-.08
	TAP: Geteilte Aufmerksamkeit	-.04	-.05	.01	.01
	<b>Arbeitsgedächtnis</b>				
	WMS-R: Zahlenreihen vorwärts	.16	.17	.17	.19
	WMS-R: Zahlenreihen rückwärts	.26	.06	.20	.17
	<b>Logisches Gedächtnis</b>				
	WMS-R: Logisches Gedächtnis I	.11	.15	.17	.19
	WMS-R: Logisches Gedächtnis II	.16	.16	.20	.20
	<b>Räumliches Denken &amp; Praxis</b>				
	LPS: Rotation	.33 *	.19	.27	.26
	LPS: visuelle Diskrimination	.07	.20	.13	.14
	Tower of London	.07	-.06	-.01	-.02
	HAWIE: Mosaik-Test	.20	.19	.20	.23
	<b>Psychomotorische Geschwindigkeit</b>				
	LPS: Wortgenerierung	.25	.19	.22	.21
	Trail Making Test A	.18	.09	.16	.17
	FWIT: Farbwörter lesen	-.10	-.08	-.09	-.11
	FWIT: Farbstriche benennen	-.14	-.09	-.11	-.14
	TAP: Alertness ohne Ton	.16	.17	.17	.19
	TAP: Alertness mit Ton	.04	.10	.05	.05
	<b>Phasische Alertness / Aufmerksamkeitsaktivierung</b>				
	TAP: Phasische Alertness	-.22	-.10	-.19	-.20

## Anhang

**Tabelle 26: SN-SN+ Gruppenkorrelation neuropsychologischer und kinematischer Befunde I**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < 0.05$ ; \*\* =  $p < 0.01$ . Eine eingerahmte Darstellung des Korrelationskoeffizienten erfolgt bei signifikanten Wechselbeziehungen, die sowohl in der SN-SN+ als auch in der Gesamtgruppenanalyse gefunden wurden.

		<b>Kinematik: Finger Tapping</b>					
	Variable	Frequenz		Amplitude		Steigung der Amplitude	
		rechts	links	rechts	links	rechts	links
<b>Neuropsychologische Testung</b>	LPS 50+ kurz gesamt	.13	.09	.14	.23	-.12	-.07
	<b>Kognitive Flexibilität / Set Shifting</b>						
	Trail Making Test B	.06	-.02	.27	<b>.31 *</b>	-.11	.02
	Trail Making Test A/B	-.08	-.16	.22	.22	.19	.12
	FWIT: Interferenztest	-.11	-.09	.10	.03	.05	.003
	TAP: Geteilte Aufmerksamkeit	.23	.25	.06	.07	-.10	-.11
	<b>Arbeitsgedächtnis</b>						
	WMS-R: Zahlenreihen vorwärts	-.05	-.08	.22	.21	-.05	-.28
	WMS-R: Zahlenreihen rückwärts	-.03	.06	-.05	-.11	-.07	-.28
	<b>Logisches Gedächtnis</b>						
	WMS-R: Logisches Gedächtnis I	-.04	.01	.15	.24	-.01	.22
	WMS-R: Logisches Gedächtnis II	-.15	-.09	.13	.18	.05	.21
	<b>Räumliches Denken &amp; Praxis</b>						
	LPS: Rotation	<b>.32 *</b>	<b>.32 *</b>	.02	-.01	-.16	-.14
	LPS: visuelle Diskrimination	.17	.13	.10	.10	-.24	-.19
	Tower of London	.11	.08	-.04	-.16	-.18	.08
	HAWIE: Mosaik-Test	.14	.10	.10	.13	<b>-.39 **</b>	-.01
	<b>Psychomotorische Geschwindigkeit</b>						
	LPS: Wortgenerierung	.03	-.02	-.19	-.02	-.07	.06
	Trail Making Test A	.22	.23	.02	-.03	<b>-.45 **</b>	-.09
	FWIT: Farbwörter lesen	-.13	-.08	-.03	.04	.17	.16
	FWIT: Farbstriche benennen	-.001	.02	-.01	-.08	.11	.02
	TAP: Alertness ohne Ton	.18	.19	.001	.25	<b>.31 *</b>	.27
	TAP: Alertness mit Ton	-.02	-.06	.15	<b>.31 *</b>	.04	.19
	<b>Phasische Alertness / Aufmerksamkeitsaktivierung</b>						
	TAP: Phasische Alertness	-.16	-.22	.18	.16	-.27	-.07

## Anhang

**Tabelle 27: SN-SN+ Gruppenkorrelation neuropsychologischer und kinematischer Befunde II**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < 0.05$ ; \*\* =  $p < 0.01$ . Eine eingerahmte Darstellung des Korrelationskoeffizienten erfolgt bei signifikanten Wechselbeziehungen, die sowohl in der SN-SN+ als auch in der Gesamtgruppenanalyse gefunden wurden.

		<b>Kinematik: Diadochokinese</b>					
	Variable	Frequenz		Amplitude		Steigung der Amplitude	
		rechts	links	rechts	links	rechts	links
<b>Neuropsychologische Testung</b>	LPS 50+ kurz gesamt	-.07	-.06	.27	.30	-.04	.09
	<b>Kognitive Flexibilität / Set Shifting</b>						
	Trail Making Test B	.14	.09	-.07	-.16	-.21	-.16
	Trail Making Test A/B	-.05	-.09	-.17	-.24	-.12	-.13
	FWIT: Interferenztest	-.08	-.11	.02	.02	-.06	-.04
	TAP: Geteilte Aufmerksamkeit	.15	.28	.25	.08	.29	.08
	<b>Arbeitsgedächtnis</b>						
	WMS-R: Zahlenreihen vorwärts	-.17	-.29	-.10	-.19	.16	-.09
	WMS-R: Zahlenreihen rückwärts	-.02	-.03	-.09	.01	-.01	.01
	<b>Logisches Gedächtnis</b>						
	WMS-R: Logisches Gedächtnis I	-.05	-.003	.19	.13	-.23	-.07
	WMS-R: Logisches Gedächtnis II	-.13	-.04	.17	.14	-.17	-.06
	<b>Räumliches Denken &amp; Praxis</b>						
	LPS: Rotation	.12	.13	.23	.36 *	.03	.20
	LPS: visuelle Diskrimination	-.09	-.07	.16	.11	-.06	.06
	Tower of London	-.03	.05	.10	.13	-.06	.15
	HAWIE: Mosaik-Test	.07	.06	.07	.05	-.31 *	.09
	<b>Psychomotorische Geschwindigkeit</b>						
	LPS: Wortgenerierung	-.15	-.13	.30	.28	-.04	.05
	Trail Making Test A	.19	.11	.17	.16	-.26	.08
	FWIT: Farbwörter lesen	-.32 *	-.27	.47 **	.32 *	-.08	-.23
	FWIT: Farbstriche benennen	-.11	-.15	.01	-.02	-.09	-.13
	TAP: Alertness ohne Ton	.17	.21	-.24	-.37 **	-.11	-.01
	TAP: Alertness mit Ton	-.03	.05	-.09	-.24	.08	.02
	<b>Phasische Alertness / Aufmerksamkeitsaktivierung</b>						
	TAP: Phasische Alertness	-.27	-.21	.17	.04	.16	-.01

## Anhang

**Tabelle 28: SN-SN+ Gruppenkorrelation neuropsychologischer und kinematischer Befunde III**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < 0.05$ ; \*\* =  $p < 0.01$ . Eine eingekreiste Darstellung des Korrelationskoeffizienten erfolgt bei signifikanten Wechselbeziehungen, die sowohl in der SN-SN+ als auch in der Gesamtgruppenanalyse gefunden wurden.

<b>Kinematik: Armschwung &amp; Laufparameter</b>				
Variable	Armschwung		Schrittlänge	Gehgeschwindigkeit
	rechts	links		
LPS 50+ kurz gesamt	-.21	.06	.02	.05
<b>Kognitive Flexibilität / Set Shifting</b>				
Trail Making Test B	-.18	.20	-.19	-.15
Trail Making Test A/B	-.10	.15	.17	.03
FWIT: Interferenztest	.22	.19	-.02	.003
TAP: Geteilte Aufmerksamkeit	-.10	-.07	-.20	-.27
<b>Arbeitsgedächtnis</b>				
WMS-R: Zahlenreihen vorwärts	-.25	-.02	-.10	-.09
WMS-R: Zahlenreihen rückwärts	-.21	-.06	-.23	<b>-.35 *</b>
<b>Logisches Gedächtnis</b>				
WMS-R: Logisches Gedächtnis I	-.24	-.15	<b>-.31 *</b>	-.27
WMS-R: Logisches Gedächtnis II	-.22	-.16	-.27	-.23
<b>Räumliches Denken &amp; Praxis</b>				
LPS: Rotation	-.19	-.02	-.07	-.05
LPS: visuelle Diskrimination	-.16	-.02	-.16	-.003
Tower of London	.004	.05	-.09	-.07
HAWIE: Mosaik-Test	-.23	.06	-.27	-.003
<b>Psychomotorische Geschwindigkeit</b>				
LPS: Wortgenerierung	.18	.09	.02	.16
Trail Making Test A	.01	.13	-.28	-.03
FWIT: Farbwörter lesen	.15	.05	.04	.11
FWIT: Farbstriche benennen	.19	.26	-.15	-.09
TAP: Alertness ohne Ton	-.03	-.24	-.02	.13
TAP: Alertness mit Ton	-.16	-.14	-.12	.03
<b>Phasische Alertness / Aufmerksamkeitsaktivierung</b>				
TAP: Phasische Alertness	-.16	.13	-.12	-.14

## Anhang

**Tabelle 29: SN-SN+ Gruppenkorrelation neuropsychologischer und MRT-Befunde**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < 0.05$ ; \*\* =  $p < 0.01$ . SN = Substantia nigra; T2 = T2-Relaxationszeit.

		MRT					
	Variablen	SN rechts		SN links		SN gesamt	
		T2	Volumen	T2	Volumen	Volumen	
		LPS 50+ kurz gesamt	-.05	.15	.13	.01	.08
<b>Kognitive Flexibilität / Set Shifting</b>							
	Trail Making Test B	-.15	.22	-.02	-.04	.10	
	Trail Making Test A/B	-.17	.14	-.08	-.02	.09	
	FWIT: Interferenztest	-.03	<b>.31 *</b>	-.03	.19	.26	
	TAP: Get. Aufmerksamkeit	<b>-.32 *</b>	.29	<b>-.30 *</b>	.28	.29	
<b>Arbeitsgedächtnis</b>							
Neuropsychologische Testung	WMS-R: Zahlenreihen vorwärts	-.17	.14	-.10	-.05	.06	
	WMS-R: Zahlenreihen rückwärts	-.05	.03	.08	-.06	-.03	
	<b>Logisches Gedächtnis</b>						
		WMS-R: Log. Gedächtnis I	-.03	.05	-.03	.07	.05
		WMS-R: Log. Gedächtnis II	-.06	.07	-.02	.10	.07
	<b>Räumliches Denken &amp; Praxis</b>						
		LPS: Rotation	-.05	.18	.004	.08	.11
		LPS: visuelle Diskrimination	-.04	-.08	.13	-.26	-.17
		Tower of London	-.16	.000	-.04	-.08	-.06
		HAWIE: Mosaik-Test	.06	.02	.10	-.11	-.04
	<b>Psychomotorische Geschwindigkeit</b>						
		LPS: Wortgenerierung	.07	-.13	.17	-.21	-.19
		Trail Making Test A	.27	-.04	.21	-.08	-.06
		FWIT: Farbwörter lesen	.06	-.04	-.05	.13	.08
		FWIT: Farbstriche benennen	-.11	.21	-.16	.08	.14
		TAP: Alertness ohne Ton	-.14	-.11	-.03	-.15	-.15
		TAP: Alertness mit Ton	-.17	-.09	.12	-.29	-.21
	<b>Phasische Alertness / Aufmerksamkeitsaktivierung</b>						
		TAP: Phasische Alertness	-.07	.12	.22	-.08	.02



## Anhang

**Tabelle 30: SN-SN+ Gruppenkorrelation kinematischer Parameter und TCS-Befunde**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < 0.05$ ; \*\* =  $p < 0.01$ . SN = Substantia nigra; max. = maximal gemessener SN-Wert Eine eingerahmte Darstellung des Korrelationskoeffizienten erfolgt bei signifikanten Wechselbeziehungen, die sowohl in der SN-SN+ als auch in der Gesamtgruppenanalyse gefunden wurden.

		TCS			
Variable		SN rechts	SN links	SN Summe	SN max.
Kinematik	<b>Finger Tapping</b>				
	Frequenz rechts	.39 **	.18	.32 *	.32 *
	Frequenz links	.39 **	.13	.31 *	.30 *
	Amplitude rechts	-.21	-.09	-.17	-.12
	Amplitude links	-.19	.03	-.10	-.05
	Steigung der Amplitude rechts	-.02	.01	-.002	.03
	Steigung der Amplitude links	-.06	-.09	-.07	-.07
	<b>Diadochokinese</b>				
	Frequenz rechts	.46 **	.24	.38 **	.38 **
	Frequenz links	.48 **	.29	.43 **	.42 **
	Amplitude rechts	-.09	.04	-.02	-.07
	Amplitude links	.05	.08	.07	.002
	Steigung der Amplitude rechts	-.06	.07	-.02	-.06
	Steigung der Amplitude links	.19	.11	.13	.13
	<b>Armschwungamplitude</b>				
	Rechts	-.09	-.06	-.07	-.08
	Links	-.21	-.07	-.17	-.13
	<b>Laufparameter</b>				
	Schrittlänge	-.06	-.03	-.08	-.02
	Gehgeschwindigkeit	-.10	-.04	-.10	-.04

## Anhang

**Tabelle 31: SN-SN+ Gruppenkorrelation kinematischer Parameter und MRT-Befunde**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < 0.05$ ; \*\* =  $p < 0.01$ . SN = Substantia nigra; T2 = T2-Relaxationszeit. Eine eingerahmte Darstellung des Korrelationskoeffizienten erfolgt bei signifikanten Wechselbeziehungen, die sowohl in der SN-SN+ als auch in der Gesamtgruppenanalyse gefunden wurden.

		MRT					
	Variablen	SN rechts		SN links		SN gesamt	
		T2	Volumen	T2	Volumen	Volumen	
Kinematik	<b>Finger Tapping</b>						
	Frequenz rechts	-0.12	.07	-0.17	.15	.10	
	Frequenz links	-0.06	.03	-0.14	.16	.08	
	Amplitude rechts	-0.17	.12	-0.08	-0.06	.05	
	Amplitude links	-0.29	.22	-0.16	.04	.16	
	Steigung der Amplitude rechts	-0.01	-0.006	.03	.01	-0.02	
	Steigung der Amplitude links	.08	-0.09	.04	.06	-0.001	
	<b>Diadochokinese</b>						
	Frequenz rechts	-0.04	.17	-0.02	.19	.18	
	Frequenz links	-0.10	.13	-0.06	.13	.12	
	Amplitude rechts	.003	-0.10	-0.04	.05	-0.02	
	Amplitude links	.03	-0.02	-0.04	.13	.07	
	Steigung der Amplitude rechts	-0.30	.11	-0.19	.04	.05	
	Steigung der Amplitude links	.03	.05	-0.10	.16	.13	
	<b>Armschwungamplitude</b>						
	Rechts		.33 *	-0.05	.07	-0.16	-0.13
	Links		.12	.04	.14	-0.08	-0.01
	<b>Laufparameter</b>						
	Schrittlänge		.09	-0.05	-0.07	.13	.07
	Gehgeschwindigkeit		.11	-0.15	-0.06	.002	-0.06

**Tabelle 32: SN-SN+ Gruppenkorrelation der bildgebenden Verfahren TCS und MRT**

Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho: \* =  $p < 0.05$ ; \*\* =  $p < 0.01$ . SN = Substantia nigra; max. = maximal gemessener SN-Wert.

		TCS			
Variable		SN rechts	SN links	SN Summe	SN max.
MRT	T2-Zeit				
	SN rechts	.12	-.05	.02	.05
	SN links	.13	-.07	.01	.03
	Volumen				
	SN rechts	-.07	.10	.006	-.02
	SN links	-.05	-.02	-.03	-.08
	SN gesamt	-.07	.03	-.02	-.06

## 6.9 Literaturverzeichnis

- Aarsland, D. and M. W. Kurz (2010). "The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease." *J Neurol Sci* **289**(1-2): 18-22.
- Aaslid, R., T. M. Markwalder and H. Nornes (1982). "Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries." *J Neurosurg* **57**(6): 769-774.
- Abbott, R. D., H. Petrovitch, L. R. White, K. H. Masaki, C. M. Tanner, J. D. Curb, A. Grandinetti, P. L. Blanchette, J. S. Popper and G. W. Ross (2001). "Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease." *Neurology* **57**(3): 456-462.
- Abbott, R. D., G. W. Ross, H. Petrovitch, C. M. Tanner, D. G. Davis, K. H. Masaki, L. J. Launer, J. D. Curb and L. R. White (2007). "Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies." *Mov Disord* **22**(11): 1581-1586.
- Agostino, R., A. Berardelli, A. Curra, N. Accornero and M. Manfredi (1998). "Clinical impairment of sequential finger movements in Parkinson's disease." *Mov Disord* **13**(3): 418-421.
- Agostino, R., A. Curra, M. Giovannelli, N. Modugno, M. Manfredi and A. Berardelli (2003). "Impairment of individual finger movements in Parkinson's disease." *Mov Disord* **18**(5): 560-565.
- Alexander, G. E., M. R. DeLong and P. L. Strick (1986). "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." *Annu Rev Neurosci* **9**: 357-381.
- Amick, M. M., H. E. Schendan, G. Ganis and A. Cronin-Golomb (2006). "Frontostriatal circuits are necessary for visuomotor transformation: mental rotation in Parkinson's disease." *Neuropsychologia* **44**(3): 339-349.

- Antonini, A., K. L. Leenders, D. Meier, W. H. Oertel, P. Boesiger and M. Anliker (1993). "T2 relaxation time in patients with Parkinson's disease." Neurology **43**(4): 697-700.
- Ascherio, A., M. G. Weisskopf, E. J. O'Reilly, M. L. McCullough, E. E. Calle, C. Rodriguez and M. J. Thun (2004). "Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: the modifying effects of estrogen." Am J Epidemiol **160**(10): 977-984.
- Baeumler G (1985). Farb-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. Hogrefe, Göttingen.
- Baldereschi, M., A. Di Carlo, W. A. Rocca, P. Vanni, S. Maggi, E. Perissinotto, F. Grigoletto, L. Amaducci and D. Inzitari (2000). "Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging." Neurology **55**(9): 1358-1363.
- Baltadjieva, R., N. Giladi, L. Gruendlinger, C. Peretz and J. M. Hausdorff (2006). "Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease." Eur J Neurosci **24**(6): 1815-1820.
- Bares, M., P. Kanovsky, H. Klajblova and I. Rektor (2003). "Intracortical inhibition and facilitation are impaired in patients with early Parkinson's disease: a paired TMS study." Eur J Neurol **10**(4): 385-389.
- Bartzokis, G., M. Aravagiri, W. H. Oldendorf, J. Mintz and S. R. Marder (1993). "Field dependent transverse relaxation rate increase may be a specific measure of tissue iron stores." Magn Reson Med **29**(4): 459-464.
- Beck, A. T. and R. W. Beck (1972). "Screening depressed patients in family practice. A rapid technic." Postgrad Med **52**(6): 81-85.
- Becker, G., J. Seufert, U. Bogdahn, H. Reichmann and K. Reiners (1995). "Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography." Neurology **45**(1): 182-184.
- Behnke, S., D. Berg and G. Becker (2003). "Does ultrasound disclose a vulnerability factor for Parkinson's disease?" J Neurol **250** Suppl 1: I24-27.
- Behnke, S., D. Berg, M. Naumann and G. Becker (2005). "Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound." J Neurol Neurosurg Psychiatry **76**(3): 423-425.
- Behnke, S., K. L. Double, S. Duma, G. A. Broe, V. Guenther, G. Becker and G. M. Halliday (2007). "Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: Correlation with motor slowing." Neuroimage **34**(3): 1054-1059.
- Behnke, S., U. Schroeder, U. Dillmann, H. G. Buchholz, M. Schreckenberger, G. Fuss, W. Reith, D. Berg and C. M. Krick (2009). "Hyperechogenicity of the substantia nigra in healthy controls is related to MRI changes and to neuronal loss as determined by F-Dopa PET." Neuroimage **47**(4): 1237-1243.
- Bennett, D. A., L. A. Beckett, A. M. Murray, K. M. Shannon, C. G. Goetz, D. M. Pilgrim and D. A. Evans (1996). "Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people." N Engl J Med **334**(2): 71-76.

- Berendse, H. W. and M. M. Ponsen (2006). "Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory trac(t)." J Neural Transm Suppl(70): 321-325.
- Berendse, H. W. and M. M. Ponsen (2009). "Diagnosing premotor Parkinson's disease using a two-step approach combining olfactory testing and DAT SPECT imaging." Parkinsonism Relat Disord **15 Suppl 3**: S26-30.
- Berg, D., G. Becker, B. Zeiler, O. Tucha, E. Hofmann, M. Preier, P. Benz, W. Jost, K. Reiners and K. W. Lange (1999a). "Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound." Neurology **53**(5): 1026-1031.
- Berg, D., C. Grote, W. D. Rausch, M. Maurer, W. Wesemann, P. Riederer and G. Becker (1999b). "Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound." Ultrasound Med Biol **25**(6): 901-904.
- Berg, D., B. Jabs, U. Merschdorf, H. Beckmann and G. Becker (2001a). "Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy." Biol Psychiatry **50**(6): 463-467.
- Berg, D., C. Siefker and G. Becker (2001b). "Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings." J Neurol **248**(8): 684-689.
- Berg, D., C. Siefker, P. Ruprecht-Dorfler and G. Becker (2001c). "Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects." Neurology **56**(1): 13-17.
- Berg, D., W. Roggendorf, U. Schroder, R. Klein, T. Tatschner, P. Benz, O. Tucha, M. Preier, K. W. Lange, K. Reiners, M. Gerlach and G. Becker (2002). "Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury." Arch Neurol **59**(6): 999-1005.
- Berg, D., B. Merz, K. Reiners, M. Naumann and G. Becker (2005). "Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease." Mov Disord **20**(3): 383-385.
- Berg, D. (2006). "In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography--a new approach for early detection of substantia nigra damage." J Neural Transm **113**(6): 775-780.
- Berg, D. (2007). "Ultrasound in the (premotor) diagnosis of Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord **13 Suppl 3**: S429-433.
- Berg, D., J. Godau and U. Walter (2008). "Transcranial sonography in movement disorders." Lancet Neurol **7**(11): 1044-1055.
- Berg, D., J. Godau, P. Riederer, M. Gerlach and T. Arzberger (2010a). "Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity." J Neural Transm **117**(11): 1287-1292.
- Berg, D., K. Seppi, I. Liepelt, K. Schweitzer, F. Wollenweber, B. Wolf, U. Dillmann, H. Stockner, J. Godau, S. Kiechl, A. Gaenslen, J. Willeit, A. Di Santo, W. Maetzler, T. Gasser, W. Poewe and S. Behnke (2010b). "Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly." Mov Disord **25**(10): 1464-1469.
- Berg, D. (2011). "Hyperechogenicity of the substantia nigra: pitfalls in assessment and specificity for Parkinson's disease." J Neural Transm **118**(3): 453-461.

- Berg, D., K. Seppi, S. Behnke, I. Liepelt, K. Schweitzer, H. Stockner, F. Wollenweber, A. Gaenslen, P. Mahlknecht, J. Spiegel, J. Godau, H. Huber, K. Srulijes, S. Kiechl, M. Bentele, A. Gasperi, T. Schubert, T. Hiry, M. Probst, V. Schneider, J. Klenk, M. Sawires, J. Willeit, W. Maetzler, K. Fassbender, T. Gasser and W. Poewe (2011). "Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons." Arch Neurol **68**(7): 932-937.
- Bohnen, N. I., M. L. Muller, V. Kotagal, R. A. Koeppe, M. A. Kilbourn, R. L. Albin and K. A. Frey (2010). "Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease." Brain **133**(Pt 6): 1747-1754.
- Booth, G. (1948). "Psychodynamics in parkinsonism." Psychosom Med **10**(1): 1-14.
- Bosboom, J. L., D. Stoffers and E. Wolters (2004). "Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease." J Neural Transm **111**(10-11): 1303-1315.
- Braak, H., K. Del Tredici, H. Bratzke, J. Hamm-Clement, D. Sandmann-Keil and U. Rub (2002). "Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages)." J Neurol **249 Suppl 3**: III/1-5.
- Braak, H., K. Del Tredici, U. Rub, R. A. de Vos, E. N. Jansen Steur and E. Braak (2003). "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease." Neurobiol Aging **24**(2): 197-211.
- Braak, H., R. A. de Vos, J. Bohl and K. Del Tredici (2006). "Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology." Neurosci Lett **396**(1): 67-72.
- Brockmann, K. and J. Hagenah (2010). "TCS in monogenic forms of Parkinson's disease." Int Rev Neurobiol **90**: 157-164.
- Brown, R. and M. Jahanshahi (1995). "Depression in Parkinson's disease: a psychosocial viewpoint." Adv Neurol **65**: 61-84.
- Brown, R. G. and C. D. Marsden (1984). "How common is dementia in Parkinson's disease?" Lancet **2**(8414): 1262-1265.
- Bruck, A., T. Kurki, V. Kaasinen, T. Vahlberg and J. O. Rinne (2004). "Hippocampal and prefrontal atrophy in patients with early non-demented Parkinson's disease is related to cognitive impairment." J Neurol Neurosurg Psychiatry **75**(10): 1467-1469.
- Brucke, T., S. Asenbaum, W. Pirker, S. Djamshidian, S. Wenger, C. Wober, C. Muller and I. Podreka (1997). "Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [123I] beta-CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy." J Neural Transm Suppl **50**: 9-24.
- Butterfield, L. C., C. R. Cimino, L. E. Oelke, R. A. Hauser and J. Sanchez-Ramos (2010). "The independent influence of apathy and depression on cognitive functioning in Parkinson's disease." Neuropsychology **24**(6): 721-730.

- Calne, D. B., J. W. Langston, W. R. Martin, A. J. Stoessl, T. J. Ruth, M. J. Adam, B. D. Pate and M. Schulzer (1985). "Positron emission tomography after MPTP: observations relating to the cause of Parkinson's disease." Nature **317**(6034): 246-248.
- Cantiniiaux, S., M. Vaugoyeau, D. Robert, C. Horrelou-Pitek, J. Mancini, T. Witjas and J. P. Azulay (2010). "Comparative analysis of gait and speech in Parkinson's disease: hypokinetic or dysrhythmic disorders?" J Neurol Neurosurg Psychiatry **81**(2): 177-184.
- Chamberlain, S. R., L. Menzies, A. Hampshire, J. Suckling, N. A. Fineberg, N. del Campo, M. Aitken, K. Craig, A. M. Owen, E. T. Bullmore, T. W. Robbins and B. J. Sahakian (2008). "Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives." Science **321**(5887): 421-422.
- Chaudhuri, K. R., L. Yates and P. Martinez-Martin (2005). "The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential." Curr Neurol Neurosci Rep **5**(4): 275-283.
- Christensen, A., W. Ilg and M. A. Giese (2011). "Spatiotemporal tuning of the facilitation of biological motion perception by concurrent motor execution." J Neurosci **31**(9): 3493-3499.
- Claassen, D. O., K. A. Josephs, J. E. Ahlskog, M. H. Silber, M. Tippmann-Peikert and B. F. Boeve (2010). "REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century." Neurology **75**(6): 494-499.
- Cohen, J. D. and M. A. Castro-Alamancos (2007). "Early sensory pathways for detection of fearful conditioned stimuli: tectal and thalamic relays." J Neurosci **27**(29): 7762-7776.
- Comella, C. L., T. M. Nardine, N. J. Diederich and G. T. Stebbins (1998). "Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease." Neurology **51**(2): 526-529.
- Cools, R., E. Stefanova, R. A. Barker, T. W. Robbins and A. M. Owen (2002). "Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: the role of the prefrontal cortex revealed by PET." Brain **125**(Pt 3): 584-594.
- Cools, R., R. A. Barker, B. J. Sahakian and T. W. Robbins (2003). "L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease." Neuropsychologia **41**(11): 1431-1441.
- Cools, R., A. Miyakawa, M. Sheridan and M. D'Esposito (2010). "Enhanced frontal function in Parkinson's disease." Brain **133**(Pt 1): 225-233.
- Cooper, J. A., H. J. Sagar, N. Jordan, N. S. Harvey and E. V. Sullivan (1991). "Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability." Brain **114** ( Pt 5): 2095-2122.
- Coull, J. T., C. Buchel, K. J. Friston and C. D. Frith (1999). "Noradrenergically mediated plasticity in a human attentional neuronal network." Neuroimage **10**(6): 705-715.
- Crucian, G. P., A. M. Barrett, D. W. Burks, A. R. Riestra, H. L. Roth, R. L. Schwartz, W. J. Triggs, D. Bowers, W. Friedman, M. Greer and K. M. Heilman (2003). "Mental object rotation in Parkinson's disease." J Int Neuropsychol Soc **9**(7): 1078-1087.

- Cummings, J. L. (1992). "Depression and Parkinson's disease: a review." Am J Psychiatry **149**(4): 443-454.
- Dagher, A., A. M. Owen, H. Boecker and D. J. Brooks (1999). "Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task." Brain **122 ( Pt 10)**: 1973-1987.
- Dagher, A., A. M. Owen, H. Boecker and D. J. Brooks (2001). "The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease." Brain **124**(Pt 5): 1020-1032.
- Damasio, A. R., D. Tranel and H. Damasio (1990). "Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli." Behav Brain Res **41**(2): 81-94.
- Daum, R. F., B. Sekinger, G. Kobal and C. J. Lang (2000). "[Olfactory testing with "sniffin' sticks" for clinical diagnosis of Parkinson disease]." Nervenarzt **71**(8): 643-650.
- de Lau, L. M., P. C. Giesbergen, M. C. de Rijk, A. Hofman, P. J. Koudstaal and M. M. Breteler (2004). "Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study." Neurology **63**(7): 1240-1244.
- de Lau, L. M., P. J. Koudstaal, A. Hofman and M. M. Breteler (2006). "Subjective complaints precede Parkinson disease: the rotterdam study." Arch Neurol **63**(3): 362-365.
- de Rijk, M. C., C. Tzourio, M. M. Breteler, J. F. Dartigues, L. Amaducci, S. Lopez-Pousa, J. M. Manubens-Bertran, A. Alperovitch and W. A. Rocca (1997). "Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **62**(1): 10-15.
- Devinsky, O., M. J. Morrell and B. A. Vogt (1995). "Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour." Brain **118 ( Pt 1)**: 279-306.
- Dexter, D. T., P. Jenner, A. H. Schapira and C. D. Marsden (1992). "Alterations in levels of iron, ferritin, and other trace metals in neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group." Ann Neurol **32 Suppl**: S94-100.
- Dias, R., T. W. Robbins and A. C. Roberts (1996). "Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts." Nature **380**(6569): 69-72.
- Doepf, F., M. Plotkin, L. Siegel, A. Kivi, D. Gruber, E. Lobsien, A. Kupsch and S. J. Schreiber (2008). "Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor." Mov Disord **23**(3): 405-410.
- Doty, R. L., D. A. Deems and S. Stellar (1988). "Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration." Neurology **38**(8): 1237-1244.
- Doty, R. L., A. Singh, J. Tetud and J. W. Langston (1992). "Lack of major olfactory dysfunction in MPTP-induced parkinsonism." Ann Neurol **32**(1): 97-100.
- Doty, R. L. (2007). "Olfaction in Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord **13 Suppl 3**: S225-228.



- Downes, J. J., A. C. Roberts, B. J. Sahakian, J. L. Evenden, R. G. Morris and T. W. Robbins (1989). "Impaired extra-dimensional shift performance in medicated and unmedicated Parkinson's disease: evidence for a specific attentional dysfunction." Neuropsychologia **27**(11-12): 1329-1343.
- Drayer, B. P., W. Olanow, P. Burger, G. A. Johnson, R. Herfkens and S. Riederer (1986). "Parkinson plus syndrome: diagnosis using high field MR imaging of brain iron." Radiology **159**(2): 493-498.
- Dujardin, K., A. Duhamel, E. Becquet, C. Grunberg, L. Defebvre and A. Destee (1999). "Neuropsychological abnormalities in first degree relatives of patients with familial Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **67**(3): 323-328.
- Dujardin, K., L. Defebvre, C. Grunberg, E. Becquet and A. Destee (2001). "Memory and executive function in sporadic and familial Parkinson's disease." Brain **124**(Pt 2): 389-398.
- Edwards, L. L., E. M. Quigley and R. F. Pfeiffer (1992). "Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology." Neurology **42**(4): 726-732.
- Eggers, C., A. Schmidt, J. Hagenah, N. Bruggemann, J. C. Klein, V. Tadic, L. Kertelge, M. Kasten, F. Binkofski, H. Siebner, B. Neumaier, G. R. Fink, R. Hilker and C. Klein (2010). "Progression of subtle motor signs in PINK1 mutation carriers with mild dopaminergic deficit." Neurology **74**(22): 1798-1805.
- Eisensehr, I., R. Linke, S. Noachtar, J. Schwarz, F. J. Gildehaus and K. Tatsch (2000). "Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls." Brain **123** ( Pt 6): 1155-1160.
- Eisensehr, I., R. Linke, K. Tatsch, B. Kharraz, J. F. Gildehaus, C. T. Wetter, C. Trenkwalder, J. Schwarz and S. Noachtar (2003). "Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls." Sleep **26**(5): 507-512.
- Elgh, E., M. Domellof, J. Linder, M. Edstrom, H. Stenlund and L. Forsgren (2009). "Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study." Eur J Neurol **16**(12): 1278-1284.
- Emre, M. (2003). "What causes mental dysfunction in Parkinson's disease?" Mov Disord **18 Suppl 6**: S63-71.
- Eshuis, S. A., P. L. Jager, R. P. Maguire, S. Jonkman, R. A. Dierckx and K. L. Leenders (2009). "Direct comparison of FP-CIT SPECT and F-DOPA PET in patients with Parkinson's disease and healthy controls." Eur J Nucl Med Mol Imaging **36**(3): 454-462.
- Eslinger, P. J. and A. R. Damasio (1985). "Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR." Neurology **35**(12): 1731-1741.
- Fantini, M. L., R. B. Postuma, J. Montplaisir and L. Ferini-Strambi (2006). "Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder." Brain Res Bull **70**(4-6): 386-390.

- Farina, E., G. Gattellaro, S. Pomati, E. Magni, A. Perretti, A. P. Cannata, P. Nichelli and C. Mariani (2000). "Researching a differential impairment of frontal functions and explicit memory in early Parkinson's disease." Eur J Neurol **7**(3): 259-267.
- Fearnley, J. M. and A. J. Lees (1991). "Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity." Brain **114** ( Pt 5): 2283-2301.
- Ferrarin, M., I. Carpinella, M. Rabuffetti, E. Calabrese, P. Mazzoleni and R. Nemni (2006). "Locomotor disorders in patients at early stages of Parkinson's disease: a quantitative analysis." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **1**: 1224-1227.
- Ferrer, I., A. Martinez, R. Blanco, E. Dalfo and M. Carmona (2010). "Neuropathology of sporadic Parkinson disease before the appearance of parkinsonism: preclinical Parkinson disease." J Neural Transm.
- Fimm, B., I. A. Heber, V. A. Coenen, C. Fromm, J. Noth and M. Kronenbueger (2009). "Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves intrinsic alertness in Parkinson's disease." Mov Disord **24**(11): 1613-1620.
- Frigerio, R., K. R. Sanft, B. R. Grossardt, B. J. Peterson, A. Elbaz, J. H. Bower, J. E. Ahlskog, M. de Andrade, D. M. Maraganore and W. A. Rocca (2006). "Chemical exposures and Parkinson's disease: a population-based case-control study." Mov Disord **21**(10): 1688-1692.
- Gaenslen, A., B. Unmuth, J. Godau, I. Liepelt, A. Di Santo, K. J. Schweitzer, T. Gasser, H. J. Machulla, M. Reimold, K. Marek and D. Berg (2008). "The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study." Lancet Neurol **7**(5): 417-424.
- Gagnon, J. F., M. A. Bedard, M. L. Fantini, D. Petit, M. Panisset, S. Rompre, J. Carrier and J. Montplaisir (2002). "REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease." Neurology **59**(4): 585-589.
- Gao, X., H. Chen, M. A. Schwarzschild, D. B. Glasser, G. Logroscino, E. B. Rimm and A. Ascherio (2007). "Erectile function and risk of Parkinson's disease." Am J Epidemiol **166**(12): 1446-1450.
- Gibb, W. R. and A. J. Lees (1988). "The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **51**(6): 745-752.
- Godau, J., K. J. Schweitzer, I. Liepelt, C. Gerloff and D. Berg (2007). "Substantia nigra hypoechogenicity: definition and findings in restless legs syndrome." Mov Disord **22**(2): 187-192.
- Gonera, E. G., M. van't Hof, H. J. Berger, C. van Weel and M. W. Horstink (1997). "Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease." Mov Disord **12**(6): 871-876.
- Gotlib, I. H. and J. Joormann (2010). "Cognition and depression: current status and future directions." Annu Rev Clin Psychol **6**: 285-312.
- Grabill, C., A. C. Silva, S. S. Smith, A. P. Koretsky and T. A. Rouault (2003). "MRI detection of ferritin iron overload and associated neuronal pathology in iron regulatory protein-2 knockout mice." Brain Res **971**(1): 95-106.

- Graham, J. M., M. N. Paley, R. A. Grunewald, N. Hoggard and P. D. Griffiths (2000). "Brain iron deposition in Parkinson's disease imaged using the PRIME magnetic resonance sequence." Brain **123 Pt 12**: 2423-2431.
- Haber, S. N. and B. Knutson (2010). "The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging." Neuropsychopharmacology **35**(1): 4-26.
- Haehner, A., T. Hummel, C. Hummel, U. Sommer, S. Junghanns and H. Reichmann (2007). "Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease." Mov Disord **22**(6): 839-842.
- Haehner, A., S. Boesveldt, H. W. Berendse, A. Mackay-Sim, J. Fleischmann, P. A. Silburn, A. N. Johnston, G. D. Mellick, B. Herting, H. Reichmann and T. Hummel (2009). "Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study." Parkinsonism Relat Disord **15**(7): 490-494.
- Haerting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J (2000). Wechsler Gedächtnistest – Revidierte Fassung, Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale. Huber, Bern.
- Hagenah, J. M., B. Becker, N. Bruggemann, A. Djarmati, K. Lohmann, A. Sprenger, C. Klein and G. Seidel (2008). "Transcranial sonography findings in a large family with homozygous and heterozygous PINK1 mutations." J Neurol Neurosurg Psychiatry **79**(9): 1071-1074.
- Halliday, G. M. and H. McCann (2010). "The progression of pathology in Parkinson's disease." Ann N Y Acad Sci **1184**: 188-195.
- Halliday, G. M. and C. H. Stevens (2011). "Glia: initiators and progressors of pathology in Parkinson's disease." Mov Disord **26**(1): 6-17.
- Harris, I. M., G. F. Egan, C. Sonkila, H. J. Tochon-Danguy, G. Paxinos and J. D. Watson (2000). "Selective right parietal lobe activation during mental rotation: a parametric PET study." Brain **123 ( Pt 1)**: 65-73.
- He, Y., P. S. Thong, T. Lee, S. K. Leong, B. Y. Mao, F. Dong and F. Watt (2003). "Dopaminergic cell death precedes iron elevation in MPTP-injected monkeys." Free Radic Biol Med **35**(5): 540-547.
- Hickey, M. G., B. M. Demaerschalk, R. J. Caselli, J. M. Parish and D. M. Wingerchuk (2007). "Idiopathic rapid-eye-movement (REM) sleep behavior disorder is associated with future development of neurodegenerative diseases." Neurologist **13**(2): 98-101.
- Hirsch, W. L., S. S. Kemp, A. J. Martinez, H. Curtin, R. E. Latchaw and G. Wolf (1989). "Anatomy of the brainstem: correlation of in vitro MR images with histologic sections." AJNR Am J Neuroradiol **10**(5): 923-928.
- Hochstrasser, H., P. Bauer, U. Walter, S. Behnke, J. Spiegel, I. Csoti, B. Zeiler, A. Bornemann, J. Pahnke, G. Becker, O. Riess and D. Berg (2004). "Ceruleplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease." Neurology **63**(10): 1912-1917.
- Hoehn, M. M. and M. D. Yahr (1967). "Parkinsonism: onset, progression and mortality." Neurology **17**(5): 427-442.
- Hoepfner, J., L. Prudente-Morrissey, S. C. Herpertz, R. Benecke and U. Walter (2009). "Substantia nigra hyperechogenicity in depressive subjects relates to motor asymmetry and impaired word fluency." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **259**(2): 92-97.

- Holthoff, V. A., P. Vieregge, J. Kessler, U. Pietrzyk, K. Herholz, J. Bonner, R. Wagner, K. Wienhard, G. Pawlik and W. D. Heiss (1994). "Discordant twins with Parkinson's disease: positron emission tomography and early signs of impaired cognitive circuits." Ann Neurol **36**(2): 176-182.
- Hoops, S., S. Nazem, A. D. Siderowf, J. E. Duda, S. X. Xie, M. B. Stern and D. Weintraub (2009). "Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease." Neurology **73**(21): 1738-1745.
- Huang, C., C. Tang, A. Feigin, M. Lesser, Y. Ma, M. Pourfar, V. Dhawan and D. Eidelberg (2007a). "Changes in network activity with the progression of Parkinson's disease." Brain **130**(Pt 7): 1834-1846.
- Huang, Y. W., J. S. Jeng, C. F. Tsai, L. L. Chen and R. M. Wu (2007b). "Transcranial imaging of substantia nigra hyperechogenicity in a Taiwanese cohort of Parkinson's disease." Mov Disord **22**(4): 550-555.
- Hughes, A. J., S. E. Daniel, L. Kilford and A. J. Lees (1992). "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." J Neurol Neurosurg Psychiatry **55**(3): 181-184.
- Hutchinson, M. and U. Raff (1999). "Parkinson's disease: a novel MRI method for determining structural changes in the substantia nigra." J Neurol Neurosurg Psychiatry **67**(6): 815-818.
- Ilg, W., H. Golla, P. Thier and M. A. Giese (2007). "Specific influences of cerebellar dysfunctions on gait." Brain **130**(Pt 3): 786-798.
- Ilg, W., M. A. Giese, E. R. Gizewski, B. Schoch and D. Timmann (2008). "The influence of focal cerebellar lesions on the control and adaptation of gait." Brain **131**(Pt 11): 2913-2927.
- Iova, A., A. Garmashov, N. Androuchtchenko, M. Kehrler, D. Berg, G. Becker and Y. Garmashov (2004). "Postnatal decrease in substantia nigra echogenicity. Implications for the pathogenesis of Parkinson's disease." J Neurol **251**(12): 1451-1454.
- Iranzo, A., J. L. Molinuevo, J. Santamaria, M. Serradell, M. J. Marti, F. Valldeoriola and E. Tolosa (2006). "Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study." Lancet Neurol **5**(7): 572-577.
- Iranzo, A., V. Isetta, J. L. Molinuevo, M. Serradell, D. Navajas, R. Farre and J. Santamaria (2010). "Electroencephalographic slowing heralds mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder." Sleep Med **11**(6): 534-539.
- Iwanami, M., T. Miyamoto, M. Miyamoto, K. Hirata and E. Takada (2010). "Relevance of substantia nigra hyperechogenicity and reduced odor identification in idiopathic REM sleep behavior disorder." Sleep Med **11**(4): 361-365.
- Jabs, B. E., D. Berg, U. Merschedorf, A. J. Bartsch and B. Pfuhlmann (2001). "Differences in substantia nigra echogenicity of nosological subtypes within the schizophrenic spectrum. A preliminary transcranial ultrasound study." Neuropsychobiology **44**(4): 183-186.
- Jost, W. H. and B. Schrank (1998). "Defecatory disorders in de novo Parkinsonians--colonic transit and electromyogram of the external anal sphincter." Wien Klin Wochenschr **110**(15): 535-537.

- Karachi, C., D. Grabli, F. A. Bernard, D. Tande, N. Wattiez, H. Belaid, E. Bardinnet, A. Prigent, H. P. Nothacker, S. Hunot, A. Hartmann, S. Lehericy, E. C. Hirsch and C. Francois (2010). "Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease." *J Clin Invest* **120**(8): 2745-2754.
- Kaur, D., F. Yantiri, S. Rajagopalan, J. Kumar, J. Q. Mo, R. Boonplueang, V. Viswanath, R. Jacobs, L. Yang, M. F. Beal, D. DiMonte, I. Volitaskis, L. Ellerby, R. A. Cherny, A. I. Bush and J. K. Andersen (2003). "Genetic or pharmacological iron chelation prevents MPTP-induced neurotoxicity in vivo: a novel therapy for Parkinson's disease." *Neuron* **37**(6): 899-909.
- Kishore, A., A. J. Espay, C. Marras, T. Al-Khairalla, T. Arenovich, A. Asante, J. Miyasaki and A. E. Lang (2007). "Unilateral versus bilateral tasks in early asymmetric Parkinson's disease: differential effects on bradykinesia." *Mov Disord* **22**(3): 328-333.
- Kivi, A., T. Trottenberg, A. Kupsch, M. Plotkin, R. Felix and L. Niehaus (2005). "Levodopa-responsive posttraumatic parkinsonism is not associated with changes of echogenicity of the substantia nigra." *Mov Disord* **20**(2): 258-260.
- Klos, K. J., J. E. Ahlskog, K. A. Josephs, H. Apaydin, J. E. Parisi, B. F. Boeve, M. W. DeLucia and D. W. Dickson (2006). "Alpha-synuclein pathology in the spinal cords of neurologically asymptomatic aged individuals." *Neurology* **66**(7): 1100-1102.
- Knutsson, E. (1972). "An analysis of Parkinsonian gait." *Brain* **95**(3): 475-486.
- Kobal, G., T. Hummel, B. Sekinger, S. Barz, S. Roscher and S. Wolf (1996). "'Sniffin' sticks': screening of olfactory performance." *Rhinology* **34**(4): 222-226.
- Koller, W. C., B. Vetere-Overfield and R. Barter (1989). "Tremors in early Parkinson's disease." *Clin Neuropharmacol* **12**(4): 293-297.
- Koller, W. C., J. W. Langston, J. P. Hubble, I. Irwin, M. Zack, L. Golbe, L. Forno, J. Ellenberg, L. Kurland, A. J. Rutenber and et al. (1991). "Does a long preclinical period occur in Parkinson's disease?" *Neurology* **41**(5 Suppl 2): 8-13.
- Koop, M. M., N. Shivitz and H. Bronte-Stewart (2008). "Quantitative measures of fine motor, limb, and postural bradykinesia in very early stage, untreated Parkinson's disease." *Mov Disord* **23**(9): 1262-1268.
- Kosta, P., M. I. Argyropoulou, S. Markoula and S. Konitsiotis (2006). "MRI evaluation of the basal ganglia size and iron content in patients with Parkinson's disease." *J Neurol* **253**(1): 26-32.
- Kostic, V. S., F. Agosta, I. Petrovic, S. Galantucci, V. Spica, M. Jecmenica-Lukic and M. Filippi (2010). "Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease." *Neurology* **75**(10): 857-863.
- Krauel, K., H. C. Feldhaus, A. Simon, C. Rehe, M. Glaser, H. H. Flechtner, H. J. Heinze and L. Niehaus (2010). "Increased echogenicity of the substantia nigra in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biol Psychiatry* **68**(4): 352-358.
- Laihinen, A., H. Ruottinen, J. O. Rinne, M. Haaparanta, J. Bergman, O. Solin, M. Koskenvuo, R. Marttila and U. K. Rinne (2000). "Risk for Parkinson's

- disease: twin studies for the detection of asymptomatic subjects using [18F]6-fluorodopa PET." J Neurol **247 Suppl 2**: I1110-1113.
- Lange, K. W., T. W. Robbins, C. D. Marsden, M. James, A. M. Owen and G. M. Paul (1992). "L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction." Psychopharmacology (Berl) **107**(2-3): 394-404.
- Lee, E. Y., N. Cowan, E. K. Vogel, T. Rolan, F. Valle-Inclan and S. A. Hackley (2010). "Visual working memory deficits in patients with Parkinson's disease are due to both reduced storage capacity and impaired ability to filter out irrelevant information." Brain **133**(9): 2677-2689.
- Lees, A. J. and E. Smith (1983). "Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease." Brain **106 (Pt 2)**: 257-270.
- Lees, A. J., J. Hardy and T. Revesz (2009). "Parkinson's disease." Lancet **373**(9680): 2055-2066.
- Lemke, M. R., H. M. Brecht, J. Koester and H. Reichmann (2006). "Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease." J Neurol Sci **248**(1-2): 266-270.
- Lewek, M. D., R. Poole, J. Johnson, O. Halawa and X. Huang (2010). "Arm swing magnitude and asymmetry during gait in the early stages of Parkinson's disease." Gait Posture **31**(2): 256-260.
- Lewis, S. J., A. Slabosz, T. W. Robbins, R. A. Barker and A. M. Owen (2005). "Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease." Neuropsychologia **43**(6): 823-832.
- Liepelt, I., A. Wendt, K. J. Schweitzer, B. Wolf, J. Godau, A. Gaenslen, T. Bruessel and D. Berg (2008). "Substantia nigra hyperechogenicity assessed by transcranial sonography is related to neuropsychological impairment in the elderly population." J Neural Transm **115**(7): 993-999.
- Liepelt, I., S. Behnke, K. Schweitzer, B. Wolf, J. Godau, F. Wollenweber, U. Dillmann, A. Gaenslen, A. Di Santo, W. Maetzler and D. Berg (2009). "Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population." Neurobiol Aging.
- Liepelt, I., S. Behnke, K. Schweitzer, B. Wolf, J. Godau, F. Wollenweber, U. Dillmann, A. Gaenslen, A. Di Santo, W. Maetzler and D. Berg (2011). "Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population." Neurobiol Aging **32**(9): 1599-1606.
- Liepelt-Scarfone, I., S. Behnke, J. Godau, K. J. Schweitzer, B. Wolf, A. Gaenslen and D. Berg (2011). "Relation of risk factors and putative premotor markers for Parkinson's disease." J Neural Transm **118**(4): 579-585.
- Loose, R., C. Kaufmann, D. P. Auer and K. W. Lange (2003). "Human prefrontal and sensory cortical activity during divided attention tasks." Hum Brain Mapp **18**(4): 249-259.
- Lord, S., L. Rochester, V. Hetherington, L. M. Allcock and D. Burn (2010). "Executive dysfunction and attention contribute to gait interference in 'off state Parkinson's Disease." Gait Posture **31**(2): 169-174.
- Louis, E. D., M. X. Tang and R. Mayeux (2004). "Parkinsonian signs in older people in a community-based study: risk of incident dementia." Arch Neurol **61**(8): 1273-1276.

- Maetzler, W., I. Liepelt and D. Berg (2009). "Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers." Lancet Neurol **8**(12): 1158-1171.
- Mahlknecht, P., M. Schocke and K. Seppi (2010). "[Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using MRI]." Nervenarzt **81**(10): 1168-1179.
- Manes, F., B. Sahakian, L. Clark, R. Rogers, N. Antoun, M. Aitken and T. Robbins (2002). "Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex." Brain **125**(Pt 3): 624-639.
- Manz, C., J. Godau, D. Berg, B. Bender, U. Ernemann and U. Klose (2009). "The regional distribution of T2-relaxation times in MR images of the substantia nigra and crus cerebri." Neuroradiology.
- Markopoulou, K., K. W. Larsen, E. K. Wszolek, M. A. Denson, A. E. Lang, R. F. Pfeiffer and Z. K. Wszolek (1997). "Olfactory dysfunction in familial parkinsonism." Neurology **49**(5): 1262-1267.
- Marras, C., S. Goldman, A. Smith, P. Barney, D. Aston, K. Comyns, M. Korell, J. W. Langston, G. W. Ross and C. M. Tanner (2005). "Smell identification ability in twin pairs discordant for Parkinson's disease." Mov Disord **20**(6): 687-693.
- Martignoni, E., C. Pacchetti, L. Godi, G. Micieli and G. Nappi (1995). "Autonomic disorders in Parkinson's disease." J Neural Transm Suppl **45**: 11-19.
- Mayeux, R., Y. Stern, J. Rosen and J. Leventhal (1981). "Depression, intellectual impairment, and Parkinson disease." Neurology **31**(6): 645-650.
- Mayeux, R., K. Marder, L. J. Cote, J. Denaro, N. Hemenegildo, H. Mejia, M. X. Tang, R. Lantigua, D. Wilder, B. Gurland and et al. (1995). "The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993." Am J Epidemiol **142**(8): 820-827.
- McKinlay, A., R. C. Grace, J. C. Dalrymple-Alford and D. Roger (2010). "Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia." J Int Neuropsychol Soc **16**(2): 268-277.
- Memory Clinic-NPZ (2005). The consortium to establish a registry of Alzheimer's Disease CERAD-Plus. Memory Clinic-NPZ, Basel.
- Mentis, M. J., V. Dhawan, A. Feigin, D. Delalot, D. Zgaljardic, C. Edwards and D. Eidelberg (2003). "Early stage Parkinson's disease patients and normal volunteers: comparative mechanisms of sequence learning." Hum Brain Mapp **20**(4): 246-258.
- Mikolaenko, I., O. Pletnikova, C. H. Kawas, R. O'Brien, S. M. Resnick, B. Crain and J. C. Troncoso (2005). "Alpha-synuclein lesions in normal aging, Parkinson disease, and Alzheimer disease: evidence from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA)." J Neuropathol Exp Neurol **64**(2): 156-162.
- Mindham, R. H. (1970). "Psychiatric symptoms in Parkinsonism." J Neurol Neurosurg Psychiatry **33**(2): 188-191.
- Miyamoto, T., M. Miyamoto, M. Iwanami, K. Suzuki, Y. Inoue and K. Hirata (2009). "Odor identification test as an indicator of idiopathic REM sleep behavior disorder." Mov Disord **24**(2): 268-273.

- Moes, E. and K. M. Lombardi (2009). "The relationship between contrast sensitivity, gait, and reading speed in Parkinson's disease." Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn **16**(2): 121-132.
- Montgomery, E. B., Jr., K. B. Baker, K. Lyons and W. C. Koller (1999). "Abnormal performance on the PD test battery by asymptomatic first-degree relatives." Neurology **52**(4): 757-762.
- Morris, M. E., R. Iansek, T. A. Matyas and J. J. Summers (1994). "Ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **57**(12): 1532-1534.
- Morrish, P. K., G. V. Sawle and D. J. Brooks (1996). "An [18F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease." Brain **119** ( Pt 2): 585-591.
- Muller, U., T. Wachter, H. Barthel, M. Reuter and D. Y. von Cramon (2000). "Striatal [123I]beta-CIT SPECT and prefrontal cognitive functions in Parkinson's disease." J Neural Transm **107**(3): 303-319.
- Murray, A. M., D. A. Bennett, C. F. Mendes de Leon, L. A. Beckett and D. A. Evans (2004). "A longitudinal study of parkinsonism and disability in a community population of older people." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **59**(8): 864-870.
- Muslimovic, D., B. Post, J. D. Speelman and B. Schmand (2005). "Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease." Neurology **65**(8): 1239-1245.
- Nalls, M. A., V. Plagnol, D. G. Hernandez, M. Sharma, U. M. Sheerin, M. Saad, J. Simon-Sanchez, C. Schulte, S. Lesage, S. Sveinbjornsdottir, K. Stefansson, M. Martinez, J. Hardy, P. Heutink, A. Brice, T. Gasser, A. B. Singleton and N. W. Wood (2011). "Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies." Lancet **377**(9766): 641-649.
- Nazem, S., A. D. Siderowf, J. E. Duda, G. K. Brown, T. Ten Have, M. B. Stern and D. Weintraub (2008). "Suicidal and death ideation in Parkinson's disease." Mov Disord **23**(11): 1573-1579.
- Nieuwboer, A., W. De Weerd, R. Dom and E. Lesaffre (1998). "A frequency and correlation analysis of motor deficits in Parkinson patients." Disabil Rehabil **20**(4): 142-150.
- Nuti, A., R. Ceravolo, A. Piccinni, G. Dell'Agnello, G. Bellini, G. Gambaccini, C. Rossi, C. Logi, L. Dell'Osso and U. Bonuccelli (2004). "Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients." Eur J Neurol **11**(5): 315-320.
- Obeso, J. A., M. C. Rodriguez-Oroz, M. Rodriguez, J. Arbizu and J. M. Gimenez-Amaya (2002). "The basal ganglia and disorders of movement: pathophysiological mechanisms." News Physiol Sci **17**: 51-55.
- Oikawa, H., M. Sasaki, Y. Tamakawa, S. Ehara and K. Tohyama (2002). "The substantia nigra in Parkinson disease: proton density-weighted spin-echo and fast short inversion time inversion-recovery MR findings." AJNR Am J Neuroradiol **23**(10): 1747-1756.
- Owen, A. M., M. James, P. N. Leigh, B. A. Summers, C. D. Marsden, N. P. Quinn, K. W. Lange and T. W. Robbins (1992). "Fronto-striatal cognitive



- deficits at different stages of Parkinson's disease." Brain **115 ( Pt 6)**: 1727-1751.
- Paquet, J. M., B. Auvinet, D. Chaleil and E. Barrey (2003). "[Analysis of gait disorders in Parkinson's disease assessed with an accelerometer]." Rev Neurol (Paris) **159(8-9)**: 786-789.
- Perfetti, B., S. Varanese, P. Mercuri, E. Mancino, A. Saggino and M. Onofri (2010). "Behavioural assessment of dysexecutive syndrome in Parkinson's disease without dementia: a comparison with other clinical executive tasks." Parkinsonism Relat Disord **16(1)**: 46-50.
- Petrides, M. (1992). "Functional specialization within the primate dorsolateral frontal cortex." Adv Neurol **57**: 379-388.
- Piccini, P., P. K. Morrish, N. Turjanski, G. V. Sawle, D. J. Burn, R. A. Weeks, M. H. Mark, D. M. Maraganore, A. J. Lees and D. J. Brooks (1997). "Dopaminergic function in familial Parkinson's disease: a clinical and 18F-dopa positron emission tomography study." Ann Neurol **41(2)**: 222-229.
- Pillon, B., V. Czernecki and B. Dubois (2003). "Dopamine and cognitive function." Curr Opin Neurol **16 Suppl 2**: S17-22.
- Plotnik, M., N. Giladi and J. M. Hausdorff (2009). "Bilateral coordination of gait and Parkinson's disease: the effects of dual tasking." J Neurol Neurosurg Psychiatry **80(3)**: 347-350.
- Podzebenko, K., G. F. Egan and J. D. Watson (2002). "Widespread dorsal stream activation during a parametric mental rotation task, revealed with functional magnetic resonance imaging." Neuroimage **15(3)**: 547-558.
- Poewe, W., F. Gerstenbrand, G. Ransmayr and S. Ploer (1983). "Premorbid personality of Parkinson patients." J Neural Transm Suppl **19**: 215-224.
- Poewe, W. (2008). "Non-motor symptoms in Parkinson's disease." Eur J Neurol **15 Suppl 1**: 14-20.
- Politis, M., K. Wu, C. Loane, F. E. Turkheimer, S. Molloy, D. J. Brooks and P. Piccini (2010). "Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures." Neurology **75(21)**: 1920-1927.
- Ponsen, M. M., D. Stoffers, J. Booij, B. L. van Eck-Smit, E. Wolters and H. W. Berendse (2004). "Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease." Ann Neurol **56(2)**: 173-181.
- Ponsen, M. M., D. Stoffers, E. Wolters, J. Booij and H. W. Berendse (2010). "Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **81(4)**: 396-399.
- Posner, M. I. and S. E. Petersen (1990). "The attention system of the human brain." Annu Rev Neurosci **13**: 25-42.
- Puls, I., K. Hauck, K. Demuth, A. Horowski, M. Schliesser, P. Dorfler, P. Scheel, K. V. Toyka, K. Reiners, M. Schoning and G. Becker (1999). "Diagnostic impact of cerebral transit time in the identification of microangiopathy in dementia: A transcranial ultrasound study." Stroke **30(11)**: 2291-2295.
- Quelhas, R. and M. Costa (2009). "Anxiety, depression, and quality of life in Parkinson's disease." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **21(4)**: 413-419.

- Rafal, R. D., M. I. Posner, J. A. Walker and F. J. Friedrich (1984). "Cognition and the basal ganglia. Separating mental and motor components of performance in Parkinson's disease." Brain **107 ( Pt 4)**: 1083-1094.
- Rakshi, J. S., T. Uema, K. Ito, D. L. Bailey, P. K. Morrish, J. Ashburner, A. Dagher, I. H. Jenkins, K. J. Friston and D. J. Brooks (1999). "Frontal, midbrain and striatal dopaminergic function in early and advanced Parkinson's disease A 3D [(18)F]dopa-PET study." Brain **122 ( Pt 9)**: 1637-1650.
- Ravina, B., R. Camicioli, P. G. Como, L. Marsh, J. Jankovic, D. Weintraub and J. Elm (2007). "The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease." Neurology **69(4)**: 342-347.
- Remijnse, P. L., M. M. Nielen, A. J. van Balkom, D. C. Cath, P. van Oppen, H. B. Uylings and D. J. Veltman (2006). "Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **63(11)**: 1225-1236.
- Remy, P., M. Doder, A. Lees, N. Turjanski and D. Brooks (2005). "Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system." Brain **128(Pt 6)**: 1314-1322.
- Ressner, P., D. Skoloudik, P. Hlustik and P. Kanovsky (2007). "Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease." J Neuroimaging **17(2)**: 164-167.
- Richards, M., Y. Stern, K. Marder, L. Cote and R. Mayeux (1993). "Relationships between extrapyramidal signs and cognitive function in a community-dwelling cohort of patients with Parkinson's disease and normal elderly individuals." Ann Neurol **33(3)**: 267-274.
- Richards, M., K. Marder, L. Cote and R. Mayeux (1994). "Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination." Mov Disord **9(1)**: 89-91.
- Robins, A. H. (1976). "Depression in patients with Parkinsonism." Br J Psychiatry **128**: 141-145.
- Rocca, W. A., S. K. McDonnell, K. J. Strain, J. H. Bower, J. E. Ahlskog, A. Elbaz, D. J. Schaid and D. M. Maraganore (2004). "Familial aggregation of Parkinson's disease: The Mayo Clinic family study." Ann Neurol **56(4)**: 495-502.
- Rocca, W. A., J. H. Bower, D. M. Maraganore, J. E. Ahlskog, B. R. Grossardt, M. de Andrade and L. J. Melton, 3rd (2008). "Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause." Neurology **70(3)**: 200-209.
- Rodriguez-Oroz, M. C., M. Jahanshahi, P. Krack, I. Litvan, R. Macias, E. Bezard and J. A. Obeso (2009). "Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms." Lancet Neurol **8(12)**: 1128-1139.
- Ross, G. W., R. D. Abbott, H. Petrovitch, C. M. Tanner, D. G. Davis, J. Nelson, W. R. Markesbery, J. Hardman, K. Masaki, L. Launer and L. R. White (2006). "Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies." Mov Disord **21(12)**: 2062-2067.

- Ross, G. W., H. Petrovitch, R. D. Abbott, C. M. Tanner, J. Popper, K. Masaki, L. Launer and L. R. White (2008). "Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease." Ann Neurol **63**(2): 167-173.
- Rudow, G., R. O'Brien, A. V. Savonenko, S. M. Resnick, A. B. Zonderman, O. Pletnikova, L. Marsh, T. M. Dawson, B. J. Crain, M. J. West and J. C. Troncoso (2008). "Morphometry of the human substantia nigra in ageing and Parkinson's disease." Acta Neuropathol **115**(4): 461-470.
- Ruprecht-Dorfler, P., D. Berg, O. Tucha, P. Benz, M. Meier-Meitingner, G. L. Alders, K. W. Lange and G. Becker (2003). "Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease." Neuroimage **18**(2): 416-422.
- Ruprecht-Dorfler, P., P. Klotz, G. Becker and D. Berg (2007). "Substantia nigra hyperechogenicity correlates with subtle motor dysfunction in tap dancers." Parkinsonism Relat Disord **13**(6): 362-364.
- Ryvlin, P., E. Broussolle, H. Piollet, F. Viallet, Y. Khalfallah and G. Chazot (1995). "Magnetic resonance imaging evidence of decreased putamenal iron content in idiopathic Parkinson's disease." Arch Neurol **52**(6): 583-588.
- Sakakibara, R., H. Shinotoh, T. Uchiyama, M. Sakuma, M. Kashiwado, M. Yoshiyama and T. Hattori (2001). "Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease." Auton Neurosci **92**(1-2): 76-85.
- Sanchez-Ferro, A., J. Benito-Leon, A. J. Mitchell, E. D. Louis, I. J. Posada, R. Trincado, A. Villarejo and F. Bermejo-Pareja (2011). "Premotor cognitive status in a cohort of incident Parkinson disease patients (NEDICES)." J Neurol Sci **310**(1-2): 211-215.
- Santamaria, J., E. Tolosa and A. Valles (1986). "Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism." Neurology **36**(8): 1130-1133.
- Sasaki, M., E. Shibata, K. Tohyama, K. Kudo, J. Endoh, K. Otsuka and A. Sakai (2008). "Monoamine neurons in the human brain stem: anatomy, magnetic resonance imaging findings, and clinical implications." Neuroreport **19**(17): 1649-1654.
- Savica, R., J. M. Carlin, B. R. Grossardt, J. H. Bower, J. E. Ahlskog, D. M. Maraganore, A. E. Bharucha and W. A. Rocca (2009). "Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study." Neurology **73**(21): 1752-1758.
- Schenck, C. H., S. R. Bundlie and M. W. Mahowald (1996). "Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder." Neurology **46**(2): 388-393.
- Schenck, J. F. (2003). "Magnetic resonance imaging of brain iron." J Neurol Sci **207**(1-2): 99-102.
- Schmidauer, C., M. Sojer, K. Seppi, H. Stockner, B. Hogl, B. Biedermann, E. Brandauer, C. M. Peralta, G. K. Wenning and W. Poewe (2005). "Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome." Ann Neurol **58**(4): 630-634.

- Schneider, J. S. and C. J. Kovelowski, 2nd (1990). "Chronic exposure to low doses of MPTP. I. Cognitive deficits in motor asymptomatic monkeys." Brain Res **519**(1-2): 122-128.
- Schneider, J. S. and A. Pope-Coleman (1995). "Cognitive deficits precede motor deficits in a slowly progressing model of parkinsonism in the monkey." Neurodegeneration **4**(3): 245-255.
- Schweitzer, K. J., S. Behnke, I. Liepelt, B. Wolf, C. Grosser, J. Godau, A. Gaenslen, T. Bruessel, A. Wendt, F. Abel, A. Muller, T. Gasser and D. Berg (2007a). "Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity." J Neural Transm **114**(9): 1167-1171.
- Schweitzer, K. J., T. Brussel, P. Leitner, R. Kruger, P. Bauer, D. Woitalla, J. Tomiuk, T. Gasser and D. Berg (2007b). "Transcranial ultrasound in different monogenetic subtypes of Parkinson's disease." J Neurol **254**(5): 613-616.
- Seto-Salvia, N., J. Clarimon, J. Pagonabarraga, B. Pascual-Sedano, A. Campolongo, O. Combarros, J. I. Mateo, D. Regana, M. Martinez-Corral, M. Marquie, D. Alcolea, M. Suarez-Calvet, L. Molina-Porcel, O. Dols, T. Gomez-Isla, R. Blesa, A. Lleó and J. Kulisevsky (2011). "Dementia risk in Parkinson disease: disentangling the role of MAPT haplotypes." Arch Neurol **68**(3): 359-364.
- Shaw, K. M., A. J. Lees and G. M. Stern (1980). "The impact of treatment with levodopa on Parkinson's disease." Q J Med **49**(195): 283-293.
- Shimada, H., S. Hirano, H. Shinotoh, A. Aotsuka, K. Sato, N. Tanaka, T. Ota, M. Asahina, K. Fukushi, S. Kuwabara, T. Hattori, T. Suhara and T. Irie (2009). "Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET." Neurology **73**(4): 273-278.
- Shivitz, N., M. M. Koop, J. Fahimi, G. Heit and H. M. Bronte-Stewart (2006). "Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation improves certain aspects of postural control in Parkinson's disease, whereas medication does not." Mov Disord **21**(8): 1088-1097.
- Siddiqui, M. F., S. Rast, M. J. Lynn, A. P. Auchus and R. F. Pfeiffer (2002). "Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a comprehensive symptom survey." Parkinsonism Relat Disord **8**(4): 277-284.
- Siderowf, A., M. McDermott, K. Kieburtz, K. Blindauer, S. Plumb and I. Shoulson (2002). "Test-retest reliability of the unified Parkinson's disease rating scale in patients with early Parkinson's disease: results from a multicenter clinical trial." Mov Disord **17**(4): 758-763.
- Siderowf, A., A. Newberg, K. L. Chou, M. Lloyd, A. Colcher, H. I. Hurtig, M. B. Stern, R. L. Doty, P. D. Mozley, N. Wintering, J. E. Duda, D. Weintraub and P. J. Moberg (2005). "[99mTc]TRODAT-1 SPECT imaging correlates with odor identification in early Parkinson disease." Neurology **64**(10): 1716-1720.
- Sollinger, A. B., F. C. Goldstein, J. J. Lah, A. I. Levey and S. A. Factor (2010). "Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics." Parkinsonism Relat Disord **16**(3): 177-180.

- Sommer, U., T. Hummel, K. Cormann, A. Mueller, J. Frasnelli, J. Kropp and H. Reichmann (2004). "Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT." Mov Disord **19**(10): 1196-1202.
- Spiegel, J., D. Hellwig, M. O. Mollers, S. Behnke, W. Jost, K. Fassbender, S. Samnick, U. Dillmann, G. Becker and C. M. Kirsch (2006). "Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease." Brain **129**(Pt 5): 1188-1193.
- Stephenson, R., A. Siderowf and M. B. Stern (2009). "Premotor Parkinson's disease: clinical features and detection strategies." Mov Disord **24 Suppl 2**: S665-670.
- Stern, Y. and R. Mayeux (1987). "Intellectual impairment in Parkinson's disease." Adv Neurol **45**: 405-408.
- Stern, Y., J. W. Tetrud, W. R. Martin, S. J. Kutner and J. W. Langston (1990). "Cognitive change following MPTP exposure." Neurology **40**(2): 261-264.
- Stiasny-Kolster, K., Y. Doerr, J. C. Moller, H. Hoffken, T. M. Behr, W. H. Oertel and G. Mayer (2005). "Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT." Brain **128**(Pt 1): 126-137.
- Stockner, H., M. Sojer, K. S. K, J. Mueller, G. K. Wenning, C. Schmidauer and W. Poewe (2007). "Midbrain sonography in patients with essential tremor." Mov Disord **22**(3): 414-417.
- Stockner, H., A. Iranzo, K. Seppi, M. Serradell, V. Gschliesser, M. Sojer, F. Valdeoriola, J. L. Molinuevo, B. Frauscher, C. Schmidauer, J. Santamaria, B. Hogg, E. Tolosa and W. Poewe (2009). "Midbrain hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder." Mov Disord **24**(13): 1906-1909.
- Sturm W, Willems K, Horn W (1993). Leistungsprüfsystem für 50–90jährige (LPS 50+). Hogrefe, Goettingen
- Subramanian, T., C. A. Lieu, K. Guttalu and D. Berg (2010). "Detection of MPTP-induced substantia nigra hyperechogenicity in Rhesus monkeys by transcranial ultrasound." Ultrasound Med Biol **36**(4): 604-609.
- Tandberg, E., J. P. Larsen, D. Aarsland and J. L. Cummings (1996). "The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study." Arch Neurol **53**(2): 175-179.
- Taylor, A. E., J. A. Saint-Cyr and A. E. Lang (1986). "Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow." Brain **109 ( Pt 5)**: 845-883.
- Tewes U (1991). HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision. Huber, Bern.
- Tinaz, S., M. G. Courtney and C. E. Stern (2010). "Focal cortical and subcortical atrophy in early Parkinson's disease." Mov Disord.
- Todd, G., J. L. Taylor, D. Baumann, J. E. Butler, S. R. Duma, M. Hayes, F. Carew-Jones, O. Piguet, S. Behnke, M. C. Ridding, D. Berg and K. L. Double (2010). "Substantia nigra echomorphology and motor cortex excitability." Neuroimage.

- Tolosa, E., G. Wenning and W. Poewe (2006). "The diagnosis of Parkinson's disease." Lancet Neurol **5**(1): 75-86.
- Tsai, C. F., R. M. Wu, Y. W. Huang, L. L. Chen, P. K. Yip and J. S. Jeng (2007). "Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism." J Neurol **254**(4): 501-507.
- Tucha O, Lange KW (2004). The tower of London – German version. Hogrefe, Göttingen.
- Uc, E. Y., M. P. McDermott, K. S. Marder, S. W. Anderson, I. Litvan, P. G. Como, P. Auinger, K. L. Chou and J. C. Growdon (2009). "Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort." Neurology **73**(18): 1469-1477.
- Unger, M. M., K. Hattemer, J. C. Moller, K. Schmittinger, K. Mankel, K. Eggert, K. Strauch, J. J. Tebbe, B. Keil, W. H. Oertel, J. T. Heverhagen and S. Knake (2010). "Real-time visualization of altered gastric motility by magnetic resonance imaging in patients with Parkinson's disease." Mov Disord **25**(5): 623-628.
- Van Emmerik, R. E., R. C. Wagenaar, A. Winogrodzka and E. C. Wolters (1999). "Identification of axial rigidity during locomotion in Parkinson disease." Arch Phys Med Rehabil **80**(2): 186-191.
- van Nuenen, B. F., T. van Eimeren, J. P. van der Vegt, C. Buhmann, C. Klein, B. R. Bloem and H. R. Siebner (2009). "Mapping preclinical compensation in Parkinson's disease: an imaging genomics approach." Mov Disord **24 Suppl 2**: S703-710.
- Visser, M., S. M. van Rooden, D. Verbaan, J. Marinus, A. M. Stiggelbout and J. J. van Hilten (2008). "A comprehensive model of health-related quality of life in Parkinson's disease." J Neurol **255**(10): 1580-1587.
- Waite, L. M., D. A. Grayson, O. Piguet, H. Creasey, H. P. Bennett and G. A. Broe (2005). "Gait slowing as a predictor of incident dementia: 6-year longitudinal data from the Sydney Older Persons Study." J Neurol Sci **229-230**: 89-93.
- Walter, U., M. Wittstock, R. Benecke and D. Dressler (2002). "Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease." J Neural Transm **109**(2): 191-196.
- Walter, U., L. Niehaus, T. Probst, R. Benecke, B. U. Meyer and D. Dressler (2003). "Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes." Neurology **60**(1): 74-77.
- Walter, U., D. Dressler, A. Wolters, T. Probst, A. Grossmann and R. Benecke (2004a). "Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy." Neurology **63**(3): 504-509.
- Walter, U., C. Klein, R. Hilker, R. Benecke, P. P. Pramstaller and D. Dressler (2004b). "Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism." Mov Disord **19**(12): 1445-1449.
- Walter, U., D. Dressler, A. Wolters, M. Wittstock, B. Greim and R. Benecke (2006). "Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia." J Neurol **253**(4): 448-454.

- Walter, U., S. Behnke, J. Eyding, L. Niehaus, T. Postert, G. Seidel and D. Berg (2007a). "Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art." Ultrasound Med Biol **33**(1): 15-25.
- Walter, U., D. Dressler, T. Probst, A. Wolters, M. Abu-Mugheisib, M. Wittstock and R. Benecke (2007b). "Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease." Arch Neurol **64**(11): 1635-1640.
- Walter, U., J. Hoeppe, L. Prudente-Morrissey, S. Horowski, S. C. Herpertz and R. Benecke (2007c). "Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders." Brain **130**(Pt 7): 1799-1807.
- Walter, U., L. Prudente-Morrissey, S. C. Herpertz, R. Benecke and J. Hoeppe (2007d). "Relationship of brainstem raphe echogenicity and clinical findings in depressive states." Psychiatry Res **155**(1): 67-73.
- Wang, J., C. T. Zuo, Y. P. Jiang, Y. H. Guan, Z. P. Chen, J. D. Xiang, L. Q. Yang, Z. T. Ding, J. J. Wu and H. L. Su (2007). "18F-FP-CIT PET imaging and SPM analysis of dopamine transporters in Parkinson's disease in various Hoehn & Yahr stages." J Neurol **254**(2): 185-190.
- Weiermann, B., M. A. Stephan, A. Kaelin-Lang and B. Meier (2010). "Is there a recognition memory deficit in Parkinson's disease? Evidence from estimates of recollection and familiarity." Int J Neurosci **120**(3): 211-216.
- Wichmann, T. and M. R. DeLong (2003). "Pathophysiology of Parkinson's disease: the MPTP primate model of the human disorder." Ann N Y Acad Sci **991**: 199-213.
- Williams-Gray, C. H., T. Foltynie, C. E. Brayne, T. W. Robbins and R. A. Barker (2007). "Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort." Brain **130**(Pt 7): 1787-1798.
- Williams-Gray, C. H., J. R. Evans, A. Goris, T. Foltynie, M. Ban, T. W. Robbins, C. Brayne, B. S. Kolachana, D. R. Weinberger, S. J. Sawcer and R. A. Barker (2009). "The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort." Brain **132**(Pt 11): 2958-2969.
- Wise, S. P., E. A. Murray and C. R. Gerfen (1996). "The frontal cortex-basal ganglia system in primates." Crit Rev Neurobiol **10**(3-4): 317-356.
- Wong, K. K., M. L. Muller, H. Kuwabara, S. A. Studenski and N. I. Bohnen (2010). "Olfactory loss and nigrostriatal dopaminergic denervation in the elderly." Neurosci Lett **484**(3): 163-167.
- Wood, B. H., J. A. Bilclough, A. Bowron and R. W. Walker (2002). "Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **72**(6): 721-725.
- Wu, T. and M. Hallett (2005). "A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease." Brain **128**(Pt 10): 2250-2259.
- Wu, T. and M. Hallett (2008). "Neural correlates of dual task performance in patients with Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **79**(7): 760-766.
- Yogev, G., N. Giladi, C. Peretz, S. Springer, E. S. Simon and J. M. Hausdorff (2005). "Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding?" Eur J Neurosci **22**(5): 1248-1256.

## Anhang

- Zecca, L., D. Berg, T. Arzberger, P. Ruprecht, W. D. Rausch, M. Musicco, D. Tampellini, P. Riederer, M. Gerlach and G. Becker (2005). "In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage." Mov Disord **20**(10): 1278-1285.
- Zimmermann, P., R. Sprengelmeyer, B. Fimm and C. W. Wallesch (1992). "Cognitive slowing in decision tasks in early and advanced Parkinson's disease." Brain Cogn **18**(1): 60-69.
- Zimmermann P, Fimm B (2002). Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Version 1.7). Psytests, Herzogenrath.
- Zorzon, M., L. Capus, A. Pellegrino, G. Cazzato and R. Zivadinov (2002). "Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy." Acta Neurol Scand **105**(2): 77-82.



## Danksagung

Diese Studie wäre ohne die gute Zusammenarbeit vieler Personen unterschiedlicher Arbeitsgruppen nicht möglich gewesen.

Mein herzlicher Dank gebührt in erster Linie Frau Professor Dr. D. Berg. Sie ermöglichte mir nicht nur die Durchführung dieser umfassenden Studie sondern auch einen sehr bereichernden Forschungsaufenthalt bei Herrn Professor GA Broe in Sydney. Mit ihrer fachlichen Kompetenz, ihrem hohen wissenschaftlichen Anspruch und ihrer Freude an der Arbeit ist sie mir ein großes Vorbild geworden. Ihre Geschwindigkeit, Emails zu beantworten, ihre Hilfsbereitschaft und ihre Offenheit für neue Ideen suchen ihresgleichen.

Mein weiterer großer Dank gilt Frau Dr. I. Liepelt-Scarfone für die Einführung in die neuropsychologischen Testverfahren und die sehr geduldige und motivierende Betreuung vom ersten bis zum letzten Tag der Studie, während der Auswertung und dem zeitintensiven Niederschreiben dieser Arbeit.

Sehr herzlich bedanke ich mich auch bei Herrn Professor Dr. U. Klose für die Aqoise der hier vorgestellten Daten und die hilfreichen Besprechungen während der Auswertungsphase. Ebenso danken möchte ich Frau Dr. J. Godau für ihren außerordentlichen zeitlichen Einsatz zur Durchführung der MRT-Bildgebung, sowie Frau Dr. A. Gröger und Frau A. Stierl für die Mitarbeit bei der Bearbeitung der Bilddatensätze.

Darüber hinaus danke ich allen AssistenzärztInnen, wissenschaftlichen Hilfskräften und DoktorandInnen der Parkinson-Ambulanz sowie der PRIPS-Studie für die gute Zusammenarbeit, welche die Koordination der Studienuntersuchungen sehr erleichterte und Frau N. Röhrich und C. Urban, die mir darüber hinaus die von ihnen erhobenen kinematischen Daten zur Analyse überließen.

Allen StudienteilnehmerInnen und PatientInnen möchte ich von Herzen und ganz besonders für ihre große Einsatzbereitschaft während der vielen Stunden danken, die für die Erhebung der hier vorgestellten Daten notwendig waren.

*Last but not least* danke ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre Liebe und Unterstützung in allen Lebenslagen - weit über dieser Arbeit hinaus.