

**Auffälligkeiten der Feinmotorik bei Risikopatienten für  
eine Parkinson-Erkrankung**

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

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

**vorgelegt von**

**Nathan, Suzanne Jocelyn**

**2015**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Giese

## **Inhaltsverzeichnis**

I.	Tabellenverzeichnis.....	III
II.	Abbildungsverzeichnis .....	IV
III.	Abkürzungsverzeichnis.....	V
1.	Einleitung .....	1
1.1.	Definition der Parkinson-Erkrankung.....	1
1.2.	Früh-/prämotorische Phase der Parkinson–Erkrankung .....	5
1.3.	Methoden zur Messung der Feinmotorik .....	8
1.4.	Physiologische Grundlagen des Tapping .....	10
1.5.	Fragestellung.....	12
2.	Material und Methoden .....	13
2.1.	TREND-Studie .....	13
2.2.	MODEP-Studie .....	16
2.3.	Definition der Gruppen aus den untersuchten Studien.....	18
2.4.	Untersuchungsprotokoll der Feinmotorik.....	20
2.5.	Statistik.....	27
2.6.	Eigenanteil.....	27
3.	Ergebnisteil.....	28
3.1.	Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Feinmotorikuntersuchung.....	29
3.1.1.	Probanden mit keinem und einem Risikofaktor und PD-Patienten.....	29
3.1.2.	Probanden mit keinem, einem, zwei und drei Risikofaktor(en) und PD-Patienten.....	31
3.1.3.	Probanden mit zwei Risikofaktoren .....	33
3.2.	Feinmotorikuntersuchung von Probanden mit keinem versus einem Risikofaktor und von PD-Patienten.....	34
3.3.	Feinmotorikuntersuchung von Probanden mit keinem Risikofaktor (Kontrolle), einem, zwei und drei Risikofaktor(en) und PD-Patienten.....	39
3.4.	Feinmotorikuntersuchung von Probanden mit jeweils zwei Risikofaktoren.....	45
4.	Diskussion .....	49
4.1.	Geschwindigkeit.....	52
4.2.	Kraft .....	55

4.3.	Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus .....	59
4.4.	Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus.....	62
4.5.	Limitationen .....	63
4.6.	Zusammenfassung.....	65
5.	Zusammenfassung.....	68
IV.	Anhang.....	70
V.	Literaturverzeichnis .....	75

## **I. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Feinmotorikuntersuchung von Probanden mit keinem und einem Risikofaktor und von PD-Patienten .....	29
Tabelle 2: Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Feinmotorikuntersuchung von Probanden mit keinem, einem, zwei oder drei Risikofaktor(en) und von PD-Patienten .....	31
Tabelle 3: Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Feinmotorikuntersuchung von Probanden mit zwei Risikofaktoren .....	33
Tabelle 4: Parameter der Geschwindigkeit von Probanden mit einem Risikofaktor versus Kontrolle und PD-Patienten.....	34
Tabelle 5: Parameter der Kraft von Probanden mit einem Risikofaktor versus Kontrolle und PD-Patienten .....	36
Tabelle 6: Parameter der Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus von Probanden mit einem Risikofaktor versus Kontrolle und PD-Patienten.....	37
Tabelle 7: Parameter der Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus von Probanden mit einem Risikofaktor versus Kontrolle und PD-Patienten .....	38
Tabelle 8: Parameter der Geschwindigkeit von Probanden mit mehreren Risikofaktoren versus Kontrolle und PD-Patienten.....	39
Tabelle 9: Parameter der Kraft von Probanden mit mehreren Risikofaktoren versus Kontrolle und PD-Patienten .....	41
Tabelle 10: Parameter der Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus von Probanden mit mehreren Risikofaktoren versus Kontrolle und PD-Patienten ..	43
Tabelle 11: Parameter der Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus von Probanden mit mehreren Risikofaktoren versus Kontrolle und PD-Patienten ..	44
Tabelle 12: Parameter der Geschwindigkeit von Probanden mit zwei Risikofaktoren.....	45
Tabelle 13: Parameter der Kraft von Probanden mit zwei Risikofaktoren .....	46
Tabelle 14: Parameter der Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus von Probanden mit zwei Risikofaktoren .....	47
Tabelle 15: Parameter der Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus von Probanden mit zwei Risikofaktoren .....	48

## II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Probanden und Kohorteneinteilung .....	19
Abbildung 2: Abbildung Kraftsensor .....	20
Abbildung 3: Beispiel einer Aufzeichnung Speeded Tapping .....	21
Abbildung 4: Beispiel einer Aufzeichnung Metronome Tapping .....	22
Abbildung 5: Parameter Tapping.....	23
Abbildung 6: Tapping Beurteilung .....	24

### III. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AD	Alzheimer's Disease = Alzheimer-Erkrankung
ADS	Allgemeine Depressionsskala
ANOVA	Analysis of variance = Varianzanalyse
BDI	Beck Depressions Inventar
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CERAD	The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CoV	Coefficient of Variation (Änderungskoeffizient)
$\Delta$	Delta
d.h.	das heißt
DemTect	Demenz-Detection-Test
DEP	Depression-Kohorte
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Volume IV
Freq	Frequenz
GDS	Geriatrische Depressionsskala
HYP	Hyposmie-Kohorte
Hz	Hertz
H&Y	Hoehn&Yahr
ICD 10	International Classification of Diseases 10. Revision
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
inkl.	Inklusive
IOI	Inter-Onset-Intervall
IPI	Inter-Peak-Intervall
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
IRBD	idiopatische Rapid Eye Movement Behavior Disorder
ITI	Inter-Tap-Intervall
KO	Kontrollen
max.	maximal
Mb.	Morbus

mg	Milligram
ms	Millisekunde
MMSE	Mini-Mental State Examination
MODEP	Modeling Epidemiological Data to study Parkinson disease progression
MTI	Mid-Tap-Intervall
N	Newton
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PD	Parkinson's Disease = Parkinson-Erkrankung
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale
PS	Parkinson-Syndrom
RBD	Rapid Eye Movement Behavior Disorder
REM	Rapid-Eye-Movement
RF	Risikofaktor
RT	reaction time = Reaktionszeit
s	Sekunde
SD	Standard deviation = Standardabweichung
Speeded (Tapping)	schnelles Tapping
TD	tap duration (Tap-Dauer)
TF	tap force (Tap-Kraft)
TMT-A	Trail Making Test-A
TMT-B	Trail Making Test-B
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration
UK	United Kingdom
UKBB	UK Parkinson's Disease Society Brain Bank
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
UPDRS III	motorischer Teil der Unified Parkinson Disease Rating Scale
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung

### 1.1. Definition der Parkinson-Erkrankung

James Parkinson, ein englischer Landarzt brachte 1817 eine Monografie mit dem Titel „An essay on the shaking palsy“, zu Deutsch „eine Abhandlung über die Schüttellähmung“ heraus. Anhand von sechs Fällen beschrieb er in dieser Abhandlung die wesentlichen Merkmale der nach ihm benannten Erkrankung.

„Beginn mit leichtem Zittern der Hände und leichter Schwäche....Drang, den Oberkörper vorzubeugen....zunehmende Gangschwierigkeiten mit Stürzen....das Schreiben falle zunehmend schwerer....die Sprache werde unverständlich....Kauen und Schlucken beschwerlich.“(Parkinson 2002)

Morbus Parkinson zählt zu den weltweit häufigsten chronischen degenerativen neurologischen Erkrankungen. In Deutschland sind derzeit etwa 300 000 Menschen betroffen, also etwa 0,1-0,3% der Bevölkerung. Die Wahrscheinlichkeit an Parkinson zu erkranken nimmt mit dem Alter zu. Ein bis zwei Prozent aller über 65-Jährigen und drei Prozent aller über 80-Jährigen leidet an Parkinson, wobei Männer etwas häufiger als Frauen betroffen sind. (de Rijk 2000)

Das Parkinson-Syndrom kann in vier Untergruppen unterteilt werden. Die häufigste Form mit 80-90%, auch primäres oder idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) genannt, ist multifaktorieller Genese.

In seltenen Fällen ist das Parkinson-Syndrom monogenetisch bedingt, hierbei finden sich, häufig familiär gehäuft, Genmutationen beispielsweise im PARK1-, PINK1- und DJ-1 Gen. (Crosiers 2011)

Die sekundären oder symptomatischen Parkinson-Syndrome treten beispielsweise vaskulär bedingt, posttraumatisch, nach Entzündungen (postencephalisch), tumorbedingt oder aufgrund anderen strukturellen Hirnschädigungen sowie metabolisch bedingt, im Rahmen von Stoffwechselerkrankungen (z.B. Morbus Wilson) und nach Intoxikationen auf.

Einige Medikamente, vor allem Neuroleptika, können Parkinson-ähnliche Symptome induzieren und somit ein Parkinsonoid hervorrufen.

Desweiteren gehen einige Multisystemerkrankungen wie etwa die Multisystematrophie oder die kortikobasale Degeneration mit einer Parkinson-Symptomatik einher. Diese werden als atypische Parkinson-Syndrome zusammengefasst.

Für die Parkinson-Erkrankung sind inzwischen verschiedene motorische, kognitive, vegetative, sensible und psychische Symptome bekannt.

Die vier charakteristischen Kardinalsymptome der Parkinson-Krankheit sind aber immer noch die motorischen und beinhalten:

- Zittern (Tremor)
- Bewegungsverarmung (Akinese, Bradykinese)
- Muskelsteife (Rigor) und
- posturale Instabilität.

Die Diagnose eines Parkinsons-Syndroms erfolgt schrittweise. Der klinische Nachweis eines Parkinson-Syndroms wird anhand von Kriterien der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank gestellt. Die Diagnose der Parkinson-Erkrankung ist klinisch und erfordert eine komplette klinisch-neurologische Untersuchung um das Vorliegen einer Akinese und mindestens eines weiteren Symptoms, entweder Rigor oder Ruhetremor oder posturale Instabilität festzustellen. Unterstützende Kriterien für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom wären außerdem eine Sensitivität auf L-Dopa und eine Seitenbetonung der Symptome oder eine persistierende Asymmetrie im Verlauf.

Im Rahmen der Diagnostik sollten zusätzlich zur Verlaufsbeurteilung jährlich die *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) sowie eine Stadieneinteilung des Schweregrads nach Hoehn und Yahr (Hoehn 1967) durchgeführt werden. Außerdem empfiehlt sich mindestens einmal eine Bildgebung durchzuführen um sekundäre Parkinson-Syndrome differentialdiagnostisch von einem IPS zu unterscheiden.

Das erste und auffallendste Krankheitszeichen der Parkinson-Krankheit ist bei etwa 70% aller Patienten ein Ruhezittern (Tremor). (Sethi 2002) Ein Tremor entsteht durch wechselseitige Kontraktion agonistisch und antagonistisch arbeitender Muskeln. (Deuschl 1998) Es handelt sich um unwillkürliche, regelmäßige, rhythmische Bewegungen von Körperteilen mit einer mittleren Frequenz von 4-6Hz. Betroffen sind vor allem die distalen Extremitäten wie Hände und Füße, seltener der Kopf oder das Kinn. Aufgrund von dieser Beobachtung entstand die Bezeichnung „Schüttellähmung“ durch James Parkinson. Abzugrenzen gilt vor allem ein essentieller Tremor, ein mittel- bis hochfrequentem Haltetremor mit 5-6Hz, der ohne Kardinalsymptome der Parkinson-Krankheit und meist im Alter zwischen 20 und 60 Jahren auftritt.

Unter Bradykinese wird eine allgemeine Verlangsamung der Bewegungen bezeichnet. Bradykinese entsteht durch die fehlende Verstärkung der Basalganglien auf kortikale Mechanismen, die für die Bewegungsgenerierung und –ausführung zuständig sind. Hierbei fällt eine verminderte Bewegung der Extremitäten, etwa das fehlende Mitschwingen der Arme beim Gehen, auf. Bei der Ganganalyse fallen eine Starthemmung und eine reduzierte Schrittlänge auf. Hypokinese führt dazu, dass Bewegungen nicht mehr im gewohnten Ausmaß durchgeführt werden können, sondern kleiner werden. So ist der Gang bei Parkinson-Patienten kleinschrittig und schlurfend. Desweiteren ist die mimische Muskulatur eingeschränkt und das Gesicht wirkt wächsern und starr. Auch die Stell- und Haltereфлекse sind betroffen, sodass ein erhöhtes Sturzrisiko besteht.

Patienten mit der Parkinson-Erkrankung können sowohl eine Verlangsamung bei der Initiation und Ausführung von Bewegungen aufweisen als auch eine Störung des normalen Bewegungsrhythmus wie etwa bei der Durchführung von repetitiven rhythmischen Bewegungen. (Costa 2010) Diese motorische Beeinträchtigung ist besonders gut in Finger- und Fußgeschicklichkeitsübungen wie dem Tapping nachweisbar. (Criswell 2010)

Mit Rigor (lat. Steifheit) wird anhaltend gesteigerte Muskelspannung bezeichnet. Diese muskuläre Tonuserhöhung sowohl der Agonisten als auch der Antagonisten führt zu einer Muskelsteifigkeit, sodass Bewegungen nur noch gegen einen erhöhten Widerstand ausgeführt werden können. Bei der klinischen Untersuchung eines Parkinson-Patienten fällt eine vermehrte Steifigkeit vor allem bei einem passiven Beugen und Strecken der Unterarme auf. Der, während der gesamten Bewegung spürbare, gleichbleibend zähe und zum Teil ruckartige Widerstand wird als Zahnradphänomen bezeichnet und muss von einer Spastik abgegrenzt werden.

Durch die tonische Veränderung der Rumpfmuskulatur, der leichten Flexion in Ellenbogen, Hüfte und Knie und einer Kamptokormie, d.h. einer Vorverlagerung des gesamten Oberkörpers, befindet sich der Körperschwerpunkt hinter dem Patienten. Zusätzlich fehlen die Stellreflexe, sodass Patienten eine Haltungsstörung, sog. posturale Instabilität aufweisen. Die posturale Instabilität darf nicht durch visuelle, vestibuläre, cerebelläre oder propriozeptive Störungen primär erklärbar sein. Patienten mit Morbus Parkinson müssen also wegen des Ausfalls der posturalen Reflexe willkürlich ihre Körperhaltung korrigieren.

Die posturale Instabilität ist vor allem im späteren Krankheitsverlauf nachweisbar und somit ein Marker für das Fortschreiten der Parkinson-Erkrankung.

Diese Hauptsymptome treten erst auf, wenn 50-60% der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra zugrunde gegangen sind. (Fearnley 1991)  
Durch die Degeneration der Neurone in der Substantia nigra sowie Degeneration im mesolimbisch-mesokortikalen Dopaminsystem, entsteht ein Dopaminmangel mit relativer cholinergischer Überaktivität.

## **1.2. Früh-/prämotorische Phase der Parkinson-Erkrankung**

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist für seine lange präklinische Phase bekannt (Postuma 2009). Einige unspezifische Frühzeichen und Risikofaktoren können dem Auftreten einer Parkinson-Erkrankung um mehrere Jahre vorausgehen.

Häufig, aber selten wahrgenommenes sensorisches Symptom, ist eine Verminderung des Geruchssinns bis zur Anosmie. In zahlreichen Studien wurde bereits nachgewiesen, dass 80-90% der Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom einen gestörten Geruchssinn haben. (Mesholam 1998, Müller 2002) Allerdings besitzt eine Hyposmie eine geringe Spezifität für die Parkinson-Erkrankung. Je nach Studienkollektiv haben Patienten mit Hyposmie ein erhöhtes Risiko zwischen 2-12% an Morbus Parkinson zu erkranken. (Haehner 2007, Ross 2008, Ponsen 2010) Bei einer so geringen Zunahme des Risikos reicht eine alleinige Prüfung des Geruchssinns nicht als Screening-Parameter aus, um Risikopersonen für das Parkinson-Syndrom zu erkennen. (Ross 2008) Kombiniert mit weiteren Tests zur Früherkennung oder bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren für die Parkinson-Erkrankung, hat die Prüfung des Geruchssinns jedoch durchaus klinische Relevanz. (Stiasny-Kolster 2005, Siderowf 2012)

Außerdem ist heute bekannt, dass das Parkinson-Syndrom mit psychopathologischen Störungen, vor allem Depression und einem dementiellem Syndrom, einhergehen kann. Die Depression ist dabei die häufigste psychopathologische Störung beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. (Aarsland 1999)

Man geht davon aus, dass eine Depression ein Frühzeichen der beginnenden, noch ohne motorische Symptome, bestehenden Parkinson-Erkrankung sein kann. Dabei kann eine Depression oder depressive Verstimmung je nach Studie in 2,7-47% den typischen motorischen Symptomen des Morbus Parkinson mehrere Jahre bis Jahrzehnte vorausgehen. Patienten, die an

Depressionen leiden, haben somit ein etwa dreifach höheres Risiko für das Auftreten einer Parkinson-Erkrankung. (Leentjens 2003, Veazey 2005)

Symptome der Depression und einer Parkinson-Erkrankung können sich allerdings überschneiden. So findet man sowohl bei einer Parkinson-Erkrankung als auch bei einer Depression Schlafstörungen, psychomotorische Hemmung und Antriebslosigkeit. Die Depression manifestiert sich außerdem durch Aufmerksamkeitsstörungen und Konzentrationsproblemen, Schwächegefühl, Interessenverlust, Morgentief und Gefühlsverarmung. Es wird deshalb empfohlen, beispielsweise den später erläuterten Beck's Depressions-Inventar (BDI) oder die Hamilton-Skala zu nutzen, da diese Fragebögen besser zwischen somatischen Symptomen einer Depression und motorischen Einschränkungen durch eine beginnende Parkinson-Erkrankung trennen können. (Marsh 2006)

In James Parkinson's Monografie findet man die Beschreibung eines weiteren möglichen Frühzeichens der Parkinson-Erkrankung, der REM-Schlafstörung (*rapid eye movements* = REM). Normalerweise ist die REM-Schlafphase durch schnelle Augenbewegungen (*rapid eye movements*) und schlaffen willkürlichen Muskeltonus charakterisiert. Körperbewegungen werden somit unmöglich.

Bei Patienten mit REM-Schlafstörung (REM-Sleep Behaviour Disorder = RBD) unterbleibt die Relaxation des Muskeltonus, Patienten leben ihre Träume aus. Es wird beobachtet, dass Patienten im Schlaf um sich schlagen, Gegenstände neben dem Bett umstoßen und sogar sich selbst oder Bettpartner verletzen.

Nach der International Classification of Sleep Disorders (ICSD) müssen mindestens folgende Kriterien erfüllt sein, um von einer RBD zu sprechen:

Körper- oder Extremitätenbewegungen in Zusammenhang mit Trauminhalt plus eines dieser Symptome

- Gefährdendes oder potentiell gefährdendes Verhalten im Schlaf
- Scheinbares „Ausagieren“ von Träumen
- Das Verhalten im Schlaf unterbricht die Schlafkontinuität

(American Sleep Disorders Association (1997): International Classification of Sleep Disorders, revised diagnostic and coding manual. Rochester, S. 96-98)

RBD ist zwar nicht spezifisch für eine Parkinson-Erkrankung, sie tritt jedoch besonders häufig vor dem klinischen Beginn eines Parkinson-Syndroms auf. Je nach Studie erkrankt jeder zweite Patient mit RBD in den folgenden zwölf Jahren an einer neurodegenerativen Erkrankung wie Parkinson oder Alzheimer (Postuma 2009) und über die Hälfte aller Parkinson-Patienten haben eine RBD. (Iranzo 2010)

REM-Schlafstörungen treten in erster Linie idiopathisch auf, wobei bei Patienten mit idiopathischen RBD (IRBD) nun teilweise subklinische Veränderungen im Bereich der dopaminergen Bahnen des Striatums und eine Hyperechogenität der Substantia nigra nachgewiesen wurden. (Iranzo 2010) Dopamin hat neben seiner Funktion für die Motorik über das nigrostriatale auch über das mesolimbische Dopaminsystem Einfluss auf Schlaf und Wachzustand.

In der präklinischen Phase weisen viele Parkinson-Patienten außerdem eine vergrößerte Fläche der Hyperechogenität der Substantia nigra auf. Dies wird mittels transkranieller Sonographie bestimmt, sodass bei Personen mit Risikofaktoren für eine Parkinson-Erkrankung ein transkranieller Ultraschall durchgeführt werden sollte, denn Personen mit Hyperechogenität der Substantia nigra haben ein ca. 17-fach erhöhtes Risiko für Morbus Parkinson. (Berg 2011)

Da die davor genannten Symptome Depression, Hyposmie und RBD den motorischen Symptomen einer Parkinson-Erkrankung vorausgehen können, werden sie auch als Risikomerkmale für die Erkrankung bezeichnet.

### **1.3. Methoden zur Messung der Feinmotorik**

Da feinmotorische Veränderungen im Rahmen der Parkinson-Erkrankung komplex und teils sehr subtil sind, wird bereits seit Jahrzehnten nach guten und spezifischen Messmethoden gesucht. Hamster (Hamster 1980), Entwickler einer Testbatterie für Morbus Parkinson, postulierte schon 1980: „Um die komplexen feinmotorischen Störungen [der Parkinson-Erkrankung] zu quantifizieren, bedarf es einer objektiven Messung möglichst aller praxisrelevanten Faktoren, der Erstellung von Standardtestprogrammen mit experimentellen Variationsmöglichkeiten, einer zeitlich und finanziell ökonomischen, vollautomatischen Versuchsdurchführung inklusive Ergebniserfassung, der Möglichkeit von Gruppen- und Einzeluntersuchungen sowie ein- und beidhändiger Testdurchführung und einer breiten Anwendungsmöglichkeit ...“

Die Beurteilung der Bradykinese der Extremitäten, z.B. der Hände und Füße, erfolgt aktuell noch vorwiegend klinisch anhand der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale Motor Subscale* (UPDRS III) und ist somit untersucherabhängig und subjektiv. Der UPDRS weist unter anderem deshalb eine schlechte Test-Retest-Reliabilität auf. (Henderson 1991)

Verschiedene Arbeitsgruppen haben komplexe Messgeräte zur objektiven Quantifizierung von Tremor, Akinesie und Rigidität entwickelt. (Hamster 1980, van Hilton 1993, Konczak 1997) Allerdings sind alle diese Methoden aufwendig und schwer in den klinischen Alltag zu integrieren.

Mit dem technologischen Fortschritt in den letzten Jahren stehen seit einiger Zeit verbesserte, hochpräzise Geräte zur Analyse der Feinmotorik zur Verfügung.

Eines dieser Vorrichtungen ist der unten beschriebene Versuchsaufbau aus Kraft- und Beschleunigungssensoren. Diese Sensoren ermöglichen die schnelle, spezifische Erfassung von Informationen zu Finger- oder Metronom-Tapping.

Es ist nun möglich, nicht nur die durchschnittliche Tapping-Rate, sondern beispielsweise auch die statistische Verteilung individueller Intervalle zwischen den Taps zu erfassen und auszuwerten. Somit bietet diese Vorrichtung die Möglichkeit, in kürzester Zeit und mit wenig Aufwand, sowohl für den Untersucher als auch für die Probanden, das spezifische Finger-Tapping vieler Einzelpersonen spezifisch und quantitativ zu erfassen um Auffälligkeiten in der Feinmotorik früh zu erkennen und zu bewerten.

#### **1.4. Physiologische Grundlagen des Tapping**

Das englische Wort Tapping bedeutet klopfen oder tippen. Tapping ist somit ein hochfrequentes, repetitives und willkürliches Tippen eines Körperteils, meist der Finger oder dem Fuß, auf einen fixierten Gegenstand. Dieser Kontakt zwischen Körper und Umwelt kann mit unterschiedlichen Verfahren registriert, gemessen und ausgewertet werden, um beispielsweise Hinweise auf pathologische Veränderungen bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson zu erhalten.

Im Bereich der Neurologie wurde das Finger-Tapping bereits mehrfach an Patienten mit motorischen Dysfunktionen mit Ursprung in den Basalganglien, Cerebellum oder Cerebrum sowie bei Kontrollpersonen durchgeführt.

Patienten mit Morbus Parkinson weisen Schwierigkeiten auf, einzelne Fingerbewegungen durchzuführen. Diese Schwierigkeiten treten möglicherweise aufgrund einer Ermüdung kortikospinaler Zellen auf, welche auf die Handmuskeln projizieren. Indem die Signale aus den Basalganglien an die motorischen Arealen des Kortex verändert werden, wird bei der Parkinson-Erkrankung vor allem die kortikale Aktivität, die für einzelne Fingerbewegungen notwendig ist, verändert. Die Basalganglien spielen somit eine Rolle als innere Taktgeber für repetitive Bewegungen. Parkinson-Patienten haben deshalb Schwierigkeiten die Finger von Flexion in Extension zu wechseln. Genau diese Bewegung wird mit dem Finger-Tapping analysiert und bewertet.

Shimoyama et al. (Shimoyama 1990) beispielsweise kamen in einer durchgeführten Studie zu dem Ergebnis, dass gesunde Probanden mit dem Alter eine Abnahme der Tapping-Frequenz aufwiesen, dass männliche Probanden höhere Frequenzen zeigten als Frauen und dass bessere Ergebnisse mit der dominanten Seite erzielt werden.

Parkinson-Patienten haben tendenziell geringe Schwierigkeiten eine repetitive Bewegung zu beginnen, allerdings verlieren sie nach kürzester Zeit ihren Rhythmus und die Bewegungen werden dysrhythmisch. (Konczak 1997) Patienten mit PD tippen tendenziell zu schnell wenn sie aufgefordert werden,

bei niedrigeren Frequenzen (1-3Hz) zu tippen und zu langsam bei Aufforderung eine schnellere Frequenz (5 Hz) zu tippen. Zusätzlich zeigt sich eine erhöhte Variabilität des Tapping-Rhythmus als bei Kontrollpersonen. (Freeman 1993)

Ob dies auch der Fall für Risikogruppen für die Parkinson-Erkrankung ist, soll mit dieser Arbeit geklärt werden.

Unter Risikogruppen werden Personen mit einem oder mehr Risikomerkmale für eine Parkinson-Erkrankung zusammengefasst. Als Risikomerkmale anzusehen ist eine Depression, eine RBD, eine Hyposmie oder das gemeinsame Auftreten mehrerer dieser Erkrankungen.

### **1.5. Fragestellung**

1. Zeigen Risikogruppen Ähnlichkeiten mit PD-Patienten in der quantitativen Messung der Feinmotorik (Tapping)?  
Welche Parameter sind das?
2. Zeigen Personen mit ansteigender Anzahl von Risikofaktoren mehr Ähnlichkeiten mit PD-Patienten hinsichtlich Feinmotorik? Welche Parameter sind das?
3. Spielt es bei Probanden mit zwei Risikofaktoren bzgl. Auffälligkeiten in der Feinmotorik eine Rolle, welche Risikofaktoren vorhanden sind?

## **2. Material und Methoden**

Im Rahmen dieser Arbeit wird erstmals bei einer großen Kohorte von Gesunden, bei Risikopersonen für eine Parkinson-Erkrankung und bei Parkinson-Patienten systematisch Auffälligkeiten der Feinmotorik beim Finger Tapping mit Hilfe eines Kraftsensors untersucht und die ermittelten Parameter mittels Datenanalyse statistisch ausgewertet. Die Gesunden sowie die Risikopersonen für eine Parkinson-Erkrankung waren Teilnehmer der TREND-Studie, die Parkinson-Patienten wurden im Rahmen der MODEP-Studie untersucht.

### **2.1. TREND-Studie**

TREND (*Tübinger Evaluation of Risk Factors for early detection of Neurodegenerative Disorders*) ist eine prospektive, lebenslang angelegte, longitudinale klinische Studie mit dem möglichen Potential, Personen mit erhöhtem Risiko für eine Parkinson oder Alzheimer-Erkrankung bereits in der präklinischen Phase zu identifizieren. Das Ziel ist die Etablierung einer Testserie mit hohem positiv prädiktivem Wert für das spätere Auftreten einer Parkinson- oder Alzheimer-Erkrankung.

In der TREND-Studie werden Probanden mit Risikofaktoren für Mb. Parkinson und Mb. Alzheimer (z.B. Personen, die an Depression, Hyposmie oder REM-Schlafstörung leiden) untersucht, um Aussagen bzgl. der genetischen Disposition treffen zu können, präklinische Marker zu definieren sowie Vulnerabilitätsfaktoren für Mb. Parkinson und Mb. Alzheimer zu definieren.

Die TREND-Studie wird von der Abteilung Neurodegeneration und dem Hertie Institut für klinische Hirnforschung, sowie der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie/Geriatisches Zentrum der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

Seit Beginn der Studie im Jahr 2009, in dem insgesamt 1179 Probanden im Alter von 50-85 Jahren eingeschlossen wurden, werden die Teilnehmer alle zwei Jahre untersucht. Die Probanden wurden entweder jeweils Kohorten mit bekannten Risikofaktoren für PD und AD zugeteilt (Hyposmie, Depression,

RBD) oder dienen als Kontrollgruppe. Zum Beginn der TREND-Studie erfüllte keiner die Kriterien einer PD oder AD.

Die Rekrutierung erfolgte über Informationsabende und Broschüren an Orten, die häufig von älteren Menschen frequentiert werden (Senioren-Begegnungsstätten, bestimmte Gaststätten). Zudem wurden Anzeigen in Zeitungen im Raum Stuttgart und Tübingen geschaltet. Die Anzeigen sprachen gezielt mit den genannten Risikofaktoren an. Telefonisch wurden niedergelassene Hals-Nasen-Ohren-Ärzte und Neurologen in Tübingen und Umgebung informiert. Bei Interesse an der Studie ärztlicherseits, wurde darum gebeten, Patienten mit einer Hyposmie, Depression oder REM-Schlafstörung auf die Studie aufmerksam zu machen und ihnen eine Informationsbroschüre zu geben.

In die Studie wurden Patienten mit einer aktuellen oder früheren Major- oder Minor depressiven Episode nach DSM IV Kriterien (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) eingeschlossen. Nach der *International Classification of Sleep Disorders (ICSD)* muss mindestens ein Kriterium erfüllt sein, um der RBD-Kohorte zugeteilt zu werden. Alle Probanden durchliefen vor Beginn der Baseline-Untersuchung 2009 ein ausführliches Telefon-Interview. Die Ergebnisse der Baseline-Untersuchung durch erfahrene Neurologen, dienten als Grundlage der Kohorteneinteilung (Hyposmie, Depression, RBD oder mehrere Risikofaktoren sowie Kontrolle).

Die Kohorte der Hyposmiker gaben subjektiv in den letzten Jahren eine Verminderung des Geruchssinns ohne diagnostizierte Auffälligkeiten durch einen Hals-Nasen-Ohren-Arzt und ein pathologisches Ergebnis im Sniffin' Sticks Riechtest im Sinne von Hummel et al (Hummel 2007) an. Die Kontrollgruppe zeigt weder in der Anamnese noch in den durchgeführten Untersuchungen und Tests, Auffälligkeiten im Sinne einer Depression, RBD oder Hyposmie.

Ausschlusskriterien waren eine in der Vorgeschichte bestehende psychiatrische Erkrankung außer einer Depression sowie Funktionsstörungen des ZNS im

Sinne einer Epilepsie, eines Schlaganfalls, einer multiplen Sklerose, einer Enzephalitis oder Malignomen. Weitere Ausschlusskriterien waren Abhängigkeitserkrankungen oder Immobilität (Pflegestufe >1). Außerdem wurden Probanden mit deutlich eingeschränktem Hör- und Sehvermögen sowie jegliche Art der Parese, Demenz oder kognitive Defizite, die nicht durch bestehende Symptome (z.B. Demenz) erklärbar sind, ausgeschlossen. Die Einnahme von Antipsychotika und anderen Medikamenten in den letzten drei Monaten oder über drei Monate Anwendungsdauer in der Vorgeschichte, die Parkinson-ähnliche Symptome hervorrufen können, beispielsweise klassische Neuroleptika, Lithium oder Valproat, führten ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie. Auch die Benzodiazepineinnahme von mehr als der Äquivalenzdosis von 1,5mg Lorazepam/Tag führte zum Ausschluss aus der Studie.

2011 wurde die TREND-Studie in zwei verschiedenen Räumlichkeiten der Uniklinik in Tübingen durchgeführt. Die Frühjahrsrunde fand in Räumen der Psychosomatik in der Frondsbergstr. 23, Tübingen statt. Die Untersuchungen der Herbstrunde gingen bereits in den langfristig hierfür vorgesehenen Räumen der alten Psychiatrie in Tübingen vonstatten.

Die TREND-Studie wird wie ein Zirkeltraining durchgeführt: Sie bestand 2011 aus acht verschiedenen Untersuchungsstationen, an denen die Untersucher verblindet für die Ergebnisse der anderen Untersuchungsstationen waren, die nacheinander von den Probanden durchlaufen werden mussten. An jeder Runde konnten somit acht Probanden teilnehmen. Pro Tag führten wir zwei bis drei Runden durch, wobei jede Station 25 Minuten Zeit hatte.

Die Testserie der TREND-Studie besteht aus folgenden Untersuchungen:

- Erhebung von Krankheitsdaten und aktueller Medikation
- klinisch-neurologische Untersuchung mit Erfassung des UPDRS-Score (Goetz 2007)
- Blutentnahme

- ausführliche Anamnese (Medikamente, Familienanamnese, Sozialanamnese, Parkinson –und Demenzsymptome, Vegetativanamnese)
- Probandenfragebögen z.B. Becks Depressions Inventar (BDI) (Beck 1961), Geriatrische Depressionsskala (GDS) (Jerome 1986), Allgemeine Depressionsskala (ADS) (Hautzinger 1993), Fragebogen zur REM-Schlafstörung, *Parkinson's Disease Sleep Scale* (PDSS) (Chaudhuri 2002)
- transkranielle B-Mode Sonografie
- Erhebung von vegetativen Symptomen, autonome Testung
- neuropsychologische Tests inklusive MMSE (Folstein 1975), CERAD, Trail making Test A und B (Johnson 2004), Uhrentest, Demenz-Detektion (DemTECT) (Kalbe 2004)
- Riechtest mit Sniffin' Sticks (Hummel 2007)
- Vagusnervstimulation
- autonome Testung
- Bewegungsanalyse und Pegboard-Test
- feinmotorische Testung

## **2.2. MODEP-Studie**

MODEP (***M**odeling **E**pidemiological Data to Study Parkinson Disease Progression*) ist eine prospektive longitudinale Pilotstudie mit dem Ziel effiziente Verlaufsparemeter für Morbus Parkinson zu definieren. Die Studie wird sowohl durch das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung der Universität Tübingen als auch an der Medizinischen Fakultät in Portugal am Centro de Estudos Egas Moniz durchgeführt. Es werden Parkinson-Patienten sowie eine Kontrollgruppe hinsichtlich verschiedener klinischer, biochemischer, genetischer sowie motorischer und nicht-motorischer Marker über einen Zeitraum von fünf Jahren verglichen. Jedes Zentrum untersucht je 15 Patienten in frühem bzw. mittleren bis spätem Stadium der Erkrankung und 15 nicht an Parkinson erkrankte Kontrollpersonen. Die Untersuchungen werden alle sechs Monate durchgeführt, mit der Frage nach Messparametern der Progression. Die Diagnose eines

idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) wurde nach den Kriterien der UKBB gestellt.

Die drei zusammengestellten Kohorten bestehen aus 34 Parkinson Patienten sowie aus 18 gesunden, altersentsprechenden Kontrollen.

Ausschlusskriterien aus der MODEP-Studie sind andere neurodegenerative Erkrankungen, Demenz, Blutgerinnungsstörungen sowie Abhängigkeitserkrankungen (Alkohol, Medikamente, Drogen). Die Parkinson-Patienten für die MODEP-Studie wurden aus der Allgemeinen Parkinson-Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen rekrutiert. Für die Rekrutierung der Kontrollen wurden gesunde Ehepartner der Parkinsonpatienten gefragt.

Die Testserie der MODEP-Studie besteht aus folgenden Untersuchungen:

- Erhebung von Krankheitsdaten und aktueller Medikation
- klinisch-neurologische Untersuchung mit Erfassung des UPDRS-Score
- Blutentnahme
- *Segmental UPDRS Motor Examination*: Bradykinese, Tremor und Rigidität werden nicht nur an peripheren Muskeln wie im Original UPDRS (Goetz 2007) gemessen, sondern auch an anderen Muskeln. Ausführliches Protokoll in (Schüpbach 2009)
- *Timed motor test battery*: Diese Test beinhaltet neun motorische Testaufgaben und detektiert den Verlauf der Parkinson Erkrankung (Haaxma 2008)
- Beurteilung des Sprechvermögens (Protokoll nach (Skodda 2009))
- Neuropsychologisches Screening: *Mini Mental State Examination* (MMSE) (Folstein 1975); *Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)*; *Trail Making Test A und B* (Johnson 2004)
- Erhebung von vegetativen Symptomen, autonome Testung ((Friedrich 2010))
- Test zur Farbunterscheidung: Farnsworth Munsell 100 Hue (Diederich 2002)
- Lumbalpunktion nach lokalem Protokoll (z.B. (Maetzler 2011))

### **2.3. Definition der Gruppen aus den untersuchten Studien**

Insgesamt wurden die TREND-Probanden in neun Untergruppen unterteilt, die in dieser Arbeit nachfolgend dargestellt werden (siehe Abbildung 1):

- a) Kontrollen (KO)
- b) Depression (DEP-Kohorte)
- c) Hyposmie (HYP-Kohorte)
- d) REM-Schlafstörung (RBD-Kohorte)
- e) Parkinson-Patienten (PD)

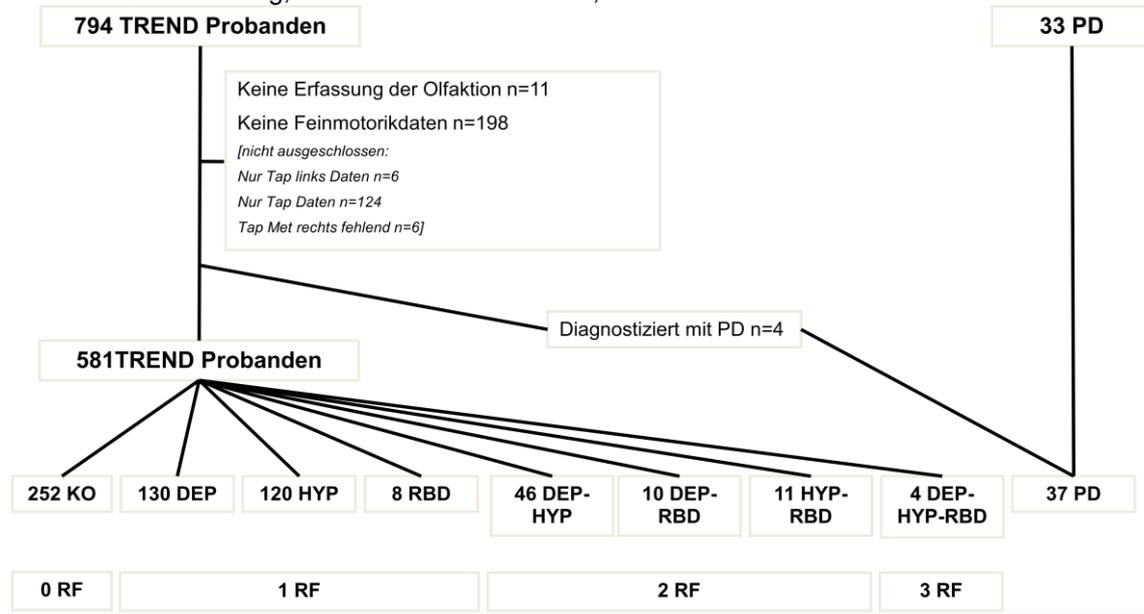
Im Verlauf der Untersuchung wurde bei fünf Probanden aus TREND eine Parkinson-Erkrankung neu diagnostiziert. Diese Patienten wurden zusammen mit PD-Patienten aus MODEP als PD-Patienten ebenfalls analysiert. Diese Patienten repräsentieren in dieser Arbeit die Positiv-Kontrollgruppe und werden unter e) aufgeführt.

Desweiteren haben einige Probanden Kombinationen aus b)-d) und bilden eigene Kohorten:

- f) Depression und Hyposmie (DEP- und HYP-Kohorte)
- g) Depression und REM-Schlafstörung (DEP- und RBD-Kohorte)
- h) Hyposmie und REM-Schlafstörung (HYP- und RBD-Kohorte)
- i) Probanden mit allen drei Risikofaktoren (DEP-, HYP- und RBD-Kohorte)

### Abbildung 1: Anzahl der Probanden und Kohorteneinteilung

KO=Kontrolle, DEP=Depressions-Probanden, HYP=Hyposmie-Probanden, RBD=Probanden mit REM-Schlafstörung, PD=Parkinson-Patienten, RF=Risikofaktor



## **2.4. Untersuchungsprotokoll der Feinmotorik**

Sowohl in der TREND-Studie als auch in der MODEP-Studie werden dasselbe Gerät und das gleiche Untersuchungsprotokoll zur Testung der Feinmotorik verwendet.

Die Feinmotorik wird mit Hilfe einer Vorrichtung mit einem kalibrierten und Temperatur-kontrollierten Kraftsensor (Nano-40, ATI Industrial Automation, Apex, NC, USA) und einem 3D-Positions-Sensor (Polhemus, VT) gemessen.

Der Kraftsensor besitzt eine Auflösung von 0,025 N und eine Aufnahmefrequenz von 400 Hz. WINSC/WINZOOM Software (Universität Umeå, Schweden) wurde für die Datenaufnahme und –analyse verwendet.

**Abbildung 2: Abbildung Kraftsensor (aus:(Bechtel 2010))**



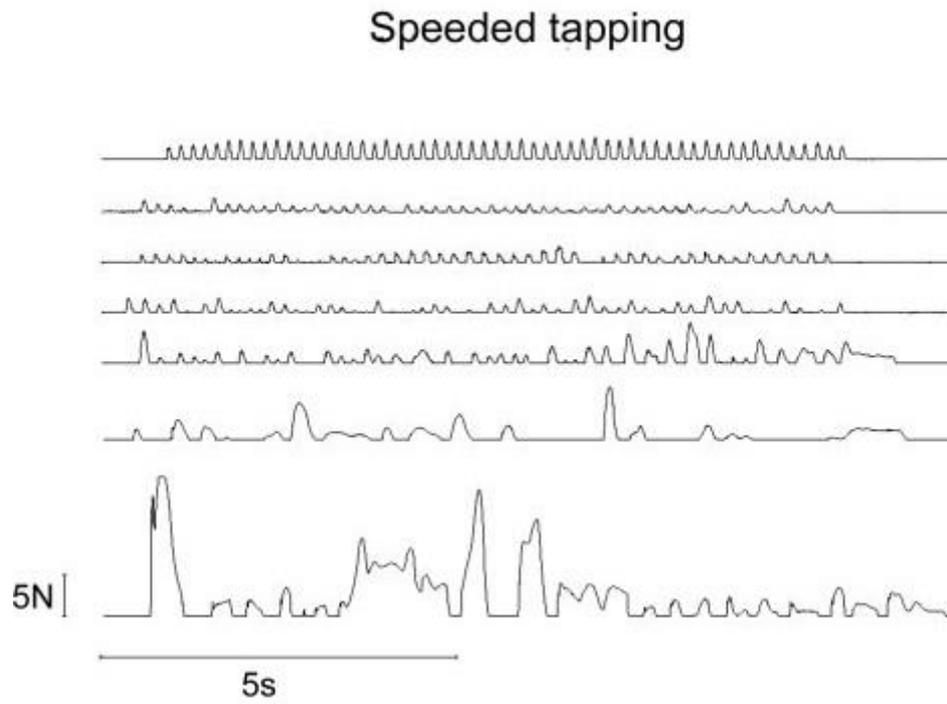
### Tap:

Alle Probanden wurden aufgefordert, sich gerade vor die Apparatur hinzusetzen. Für das Zeigefinger-Tapping lag die Hand flach mit der palmaren Seiten auf der Auflage in Ausgangsposition. Der Zeigefinger konnte bereits über den Kraftsensor gehalten werden, diesen jedoch nicht berühren. Beide Hände wurden getrennt je dreimal gemessen. Hierbei wurde die Übung jeweils einmal demonstriert und anschließend das Tippen kurz durch die Probanden probeweise durchgeführt.

Der Beginn und das Ende jedes Durchgangs wurden durch einen schrillen 0,25s langen Computerton signalisiert.

Beim Speeded Tapping wurden die Probanden aufgefordert, so schnell und regelmäßig wie möglich je 10 Sekunden auf den Sensor zu tippen.

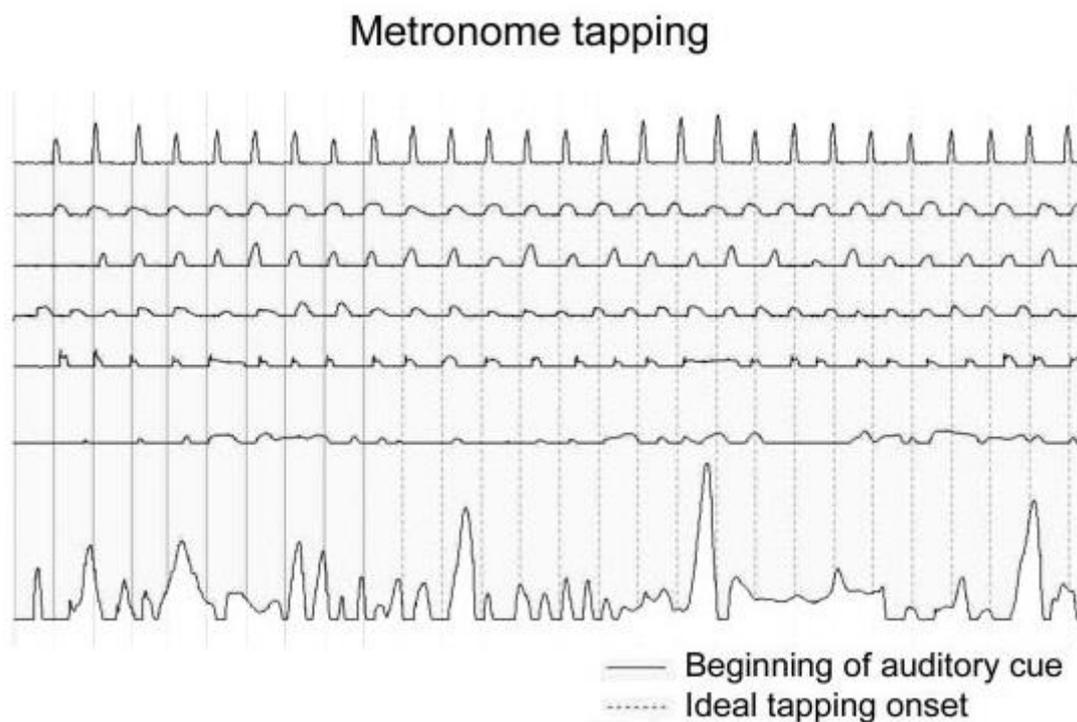
**Abbildung 3: Beispiel einer Aufzeichnung Speeded Tapping (aus:(Bechtel 2010))**



**Zu Abbildung 3:** N = Newton ; s = Sekunde

Beim Metronome Tapping wurde den Probanden akustisch die Geschwindigkeit anhand von 10 Tönen mit 1,8 Hz (entspricht 0,55s intercue-Intervall) vorgegeben. Die Probanden wurden aufgefordert, ihre Finger-taps mit diesen Schrittmachertönen zu synchronisieren. Auf diese Phase der Synchronisation erfolgte eine 10 Sekunden lange „self-pacing“ Phase, in der die Probanden im eigenen Tempo den Rhythmus weitertippten.

**Abbildung 4: Beispiel einer Aufzeichnung Metronome Tapping (aus:(Bechtel 2010))**



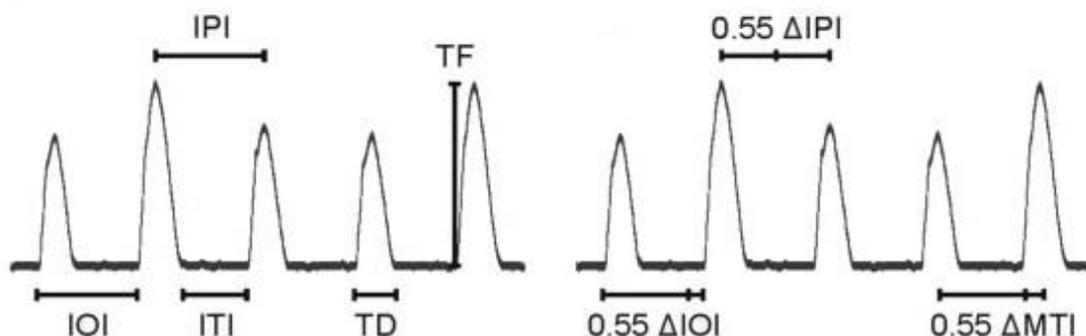
**Zu Abbildung 4:** \_\_\_\_\_ = Beginn des Computertons ; ..... = idealer Onset des Tapping

Sowohl das Speeded Tapping als auch das Metronome Tapping wurden jeweils dreimal beidseits durchgeführt.

Der Beginn eines Taps wurde als Anstieg von 0,05N Kraft über die Grundlinie definiert. Das Ende eines Taps war ein Abfall auf 0,05N über der Grundlinie. Das Metronome Tapping wurde nur hinsichtlich der „*self-pacing*“ Phase, also dem Bereich, in dem die Probanden im eigenen Tempo den Rhythmus weitertippten, analysiert.

Die Zielparameter für das Speeded Tapping waren die Variabilität der Tap-Dauer (TD), die Inter-Onset-Intervalle (IOI), die Interpeak-Intervalle (IPI) und die Intertap-Intervalle (ITI). Zusätzlich wurden die Variabilität der Peak Tapping Forces (TF), der Coefficient of Variation (CoV) und die Tapping Frequenz (Freq) berechnet.

**Abbildung 5: Parameter Tapping (aus:(Bechtel 2010))**

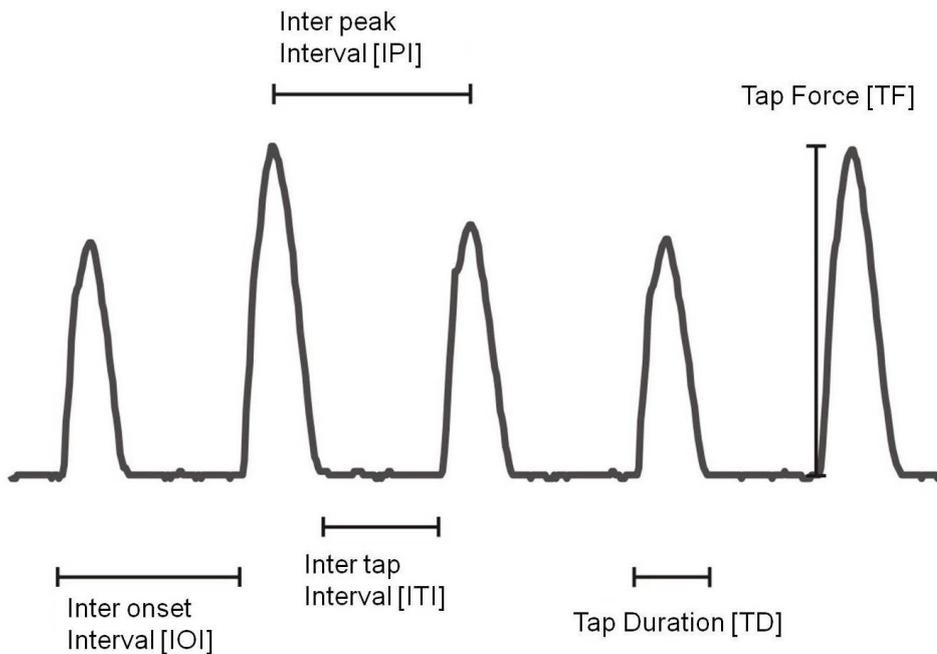


Für das Metronome Tapping wurden analog TD, ITI und TF bestimmt. Desweiteren wurde das Intercue-Intervall von den Interpeak-Intervallen ( $\Delta IPI$ ) subtrahiert, das Intervall zwischen den Mittelpunkten ( $\Delta MTI$ ) berechnet (publiziert in (Tabrizi 2009)) und die Onsets zwischen zwei aufeinanderfolgenden Taps analysiert ( $\Delta IOI$ ). Die Reaktionszeit (RT) bis zum Beginn des ersten Taps wurde auch berechnet.

## Abbildung 6: Tapping Beurteilung (aus:(Bechtel 2010))

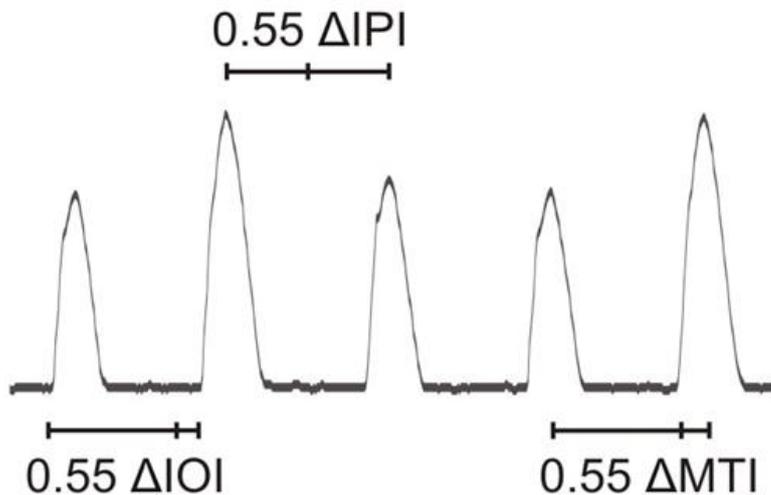
1. Speeded Tapping. Generell wurde die Standardabweichung (SD) eines begrenzten Zeitabschnitts berechnet. Dadurch wurde die Variabilität der Leistung anstatt der durchschnittlichen Leistung beurteilt.

Für die *tapping force* (Tipp-Kraft) wurde der *coefficient of variation* (Änderungskoeffizient) berechnet.



- a) *inter onset interval* [IOI]: Zeit zwischen Beginn des Taps und des folgenden Tap
- b) *inter peak interval* [IPI]: Zeit zwischen Peak des einen Taps und Peak des folgenden Tap
- c) *inter tap interval* [ITI]: Zeit zwischen Ende des Taps und Anfang des folgenden Taps
- d) *Tap duration* [TD]: Zeit von Beginn bis Ende eines Taps
- e) *Tap force* [TF]: Maximale Tipp-Kraft eines Taps

2. Metronome Tapping. Für das *inter onset Interval* und *Mid tap interval*, wurde die Standardabweichung einer begrenzten Stichprobe von der Abweichung jedes Zeitintervalls vom vorgegebenen stimulierten Rhythmus (550ms) berechnet.



- Delta Inter Onset Interval* [ $\Delta IOI$ ]: Abweichung vom IOI vom stimulierten Rhythmus (hier: 550 ms).
- Delta Inter Peak Interval* [ $\Delta IPI$ ]: Abweichung vom IPI vom stimulierten Rhythmus
- Delta Mid Tap Interval* [ $\Delta MTI$ ]: Für das Mid Tap Interval wurde die Zeit zwischen Anfang und Ende des Taps und der Zeitabschnitt zwischen zwei aufeinanderfolgende mid tap Zeitpunkte berechnet. Die Abweichung dieser Abschnitte vom stimulierten Rhythmus wurde als Delta-MTI berechnet.

In dieser Arbeit wurden die oben genannten Intervalle und Werte des Tapping bzw. Metronome-Tapping aufgezeichnet und strukturiert analysiert. Dabei wurden die Werte im Rahmen der statistischen Auswertung in vier weitere Kategorien unterteilt:

- a) Geschwindigkeit: Analyse von *mean IPI*, Frequenz, *mean tap duration*
- b) Kraft: Analyse von *mean max. tap force*
- c) Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus: Analyse von *SD max. tap force*, *SD tap duration* und *SD IPI*
- d) Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus: Analyse von *mean  $\Delta IPI$*  und *SD  $\Delta IPI$*

Bei der Auswertung der Parameter der Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus wurde deutlich, dass eine Abweichung vom vorgegebenen Rhythmus auch negative Werte annehmen konnte, nämlich dann, wenn im Mittel etwas zu früh, also „vor dem Ton“ getippt wurde. Da jedoch lediglich die Abweichung selber und nicht die Richtung der Abweichung (zu früh/zu spät) von Interesse ist, werden in dieser Arbeit die Beträge von *mean  $\Delta IPI$*  und *SD  $\Delta IPI$*  verwendet. Auch bei den Parametern des Metronome Tapping im Anhang (*mean/SD  $\Delta IOI$* , *mean/SD  $\Delta ITI$* , *mean/SD  $\Delta MTI$* ) trifft diese Überlegung zu.

## **2.5. Statistik**

Sämtliche Berechnungen wurden mit JMP Version 10.0.0 (SAS) durchgeführt. Im Ergebnisteil finden sich demographische und klinische Vergleiche der relevanten Gruppen. Diese Berechnungen wurden mittels ANOVA durchgeführt. Wie in medizinischen Arbeiten üblich, wurden auch bei dieser Auswertung Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  als signifikant gewertet. Falls sich ein signifikanter Wert zeigte, wurde ein post-hoc Student's t-Test mit Bonferroni-Korrektur ( $0.05 / \text{Anzahl der Gruppen}$ ) durchgeführt. Da sich die Gruppen teilweise signifikant hinsichtlich Alter, Geschlecht, UPDRS III, UPDRS III Finger Tapping links bzw. rechts, MMSE und BDI unterscheiden (siehe Seiten 20-24), wurden die Ergebnisse für diese Parameter korrigiert. Hierfür wurde ein Modell mit dem Wahrscheinlichkeitsverhältnis (*Likelihood Ratio*) als Maß für den Unterschied der Gruppen verwendet. Auch hier wurde ein p-Wert  $< 0.05$  als statistisch signifikant anerkannt, und eine post-hoc Analyse mit dem Student's t-Test mit Bonferroni-Korrektur ( $0.05 / \text{Anzahl der Gruppen}$ ) durchgeführt.

## **2.6. Eigenanteil**

Die Untersuchung der 794 Probanden der TREND-Studie wurde von mir sowie zwei Mitarbeiterinnen der Neurologie Tübingen durchgeführt. Die Datenauswertung erfolgte unter der Aufsicht und in enger Rücksprache mit Dr. Ralf Reilmann am George-Huntington-Institute in Münster. Sämtliche Statistik wurde selbst berechnet und in Tabellen zusammengestellt. Die Feinmotorikdaten aus der MODEP-Studie wurden mir für diese Arbeit durch Fr. Prof. Dr. Berg zur Verfügung gestellt.

### **3. Ergebnisteil**

Als eine generelle Bemerkung ist zu erwähnen, dass eine Auswahl aller aufgenommenen und analysierten Daten getroffen wurde und diese in die Kategorien Kraft, Geschwindigkeit und Rhythmizität unterteilt wurden. Diese Auswahl wurde anhand der bereits vorhandenen Studienergebnisse auf dem Gebiet des Finger-Tapping getroffen. Diese Einteilung soll helfen, die Menge an vorhandenen Parametern „thematisch“ zu bündeln. Gleichzeitig wurde bei stark überlappenden Parametern entscheiden, nur einen davon in der Dissertation darzustellen, um Redundanzen zu vermeiden. Die zusätzlich erhobenen Parameter befinden sich tabellarisch im Anhang dieser Arbeit.

Die Ergebnisse sind jeweils so strukturiert, dass Personen mit einer unterschiedlichen Anzahl an Risikofaktoren für eine Parkinson-Erkrankung jeweils der Kontrollgruppe ohne Risikofaktoren und der PD-Gruppe gegenübergestellt werden.

Dabei werden die vier erwähnten Kategorien einzeln betrachtet, beginnend mit der Geschwindigkeit, danach die Kraft und zum Schluss die Rhythmizität ohne sowie mit Vorgabe eines Rhythmus. Diese Ergebnisse werden zuerst der Übersicht halber tabellarisch dargestellt und im Anschluss näher erläutert. Vorangestellt wurde eine Betrachtung der demographischen Daten der Probanden und Parkinson-Patienten um ggf. bei statistisch signifikanten Unterschieden im Hinblick auf Alter, Geschlecht, UPDRS-Score, MMSE und BDI dies bei den nachfolgenden Ergebnissen berücksichtigen zu können.

### 3.1. Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Feinmotorikuntersuchung

#### 3.1.1. Probanden mit keinem und einem Risikofaktor und PD-Patienten

**Tabelle 1: Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Feinmotorikuntersuchung von Probanden mit keinem und einem Risikofaktor und von PD-Patienten**

Die Berechnung erfolgte mit ANOVA und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur (siehe auch „Statistik“). Betrachtung jeweils von Median+Wertebereich sowie Mittelwert+Standardabweichung. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu \* Kontrollen (KO); # im Vergleich zu Probanden mit Depression (DEP) ° im Vergleich zu Probanden mit Hyposmie (HYP); + im Vergleich zu Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). BDI, Beck's Depressions-Inventar; H&Y, Schweregrade des IPS nach Hoehn und Yahr; PD, Parkinson-Patienten; MMSE, *Mini-Mental Status Examination*; UPDRS III, motorischer Teil der *Unified Parkinson Disease Rating Scale*.

	KO	DEP	HYP	RBD	p-Wert 1	PD	p-Wert 2
Personen (weiblich in %)	252 (54)	130 (73)	120 (35)	8 (38)	<0.0001	37 (41)	<0.0001
Alter [Jahre]	64 (51-81) 64.1 (6.8)	61.5 (50-80) 62.2 (7.1)	69 (51-82) 67.7 (7.1)#*	65 (54-75) 63.6 (6.4)	<0.0001	67 (50-80) 65.7 (7.0)#	<0.0001
UPDRS III [0-108]	0 (0-11) 0.8 (1.7)	0 (0-19) 1.0 (2.4)	0 (0-12) 1.4 (2.3)	0.5 (0-12) 2 (4.1)	0.11	25 (5-68) 25.6 (14.1)*#°+	<0.0001
UPDRS III Finger Tapping rechts [0-4]	0 (0-2) 0.1 (0.3)	0 (0-1) 0.1 (0.3)	0 (0-1) 0.2 (0.4)	0 (0-1) 0.1 (0.4)	0.40	1 (0-4) 1.3 (1.1)*#°+	<0.0001
UPDRS III Finger Tapping links [0-4]	0 (0-1) 0.0 (0.2)	0 (0-2) 0.1 (0.3)	(0-2) 0.1 (0.3)	0 (0-2) 0.4 (0.7) *#°	0.03	2 (0-4) 1.5 (1.0)*#°+	<0.0001
MMSE [0-30]	29 (24-30) 28.6 (1.2)	29 (21-30) 28.4 (1.4)	28 (22-30) 28.1 (1.4)*	29 (26-30) 28.8 (1.5)	0.003	29 (26-30) 28.4 (1.1)	0.01
BDI [0-63]	3 (0-20) 4.4 (3.9)	10 (0-40) 11.8 (8.3)*	4 (0-22) 4.8 (4.3)#	5 (0-9) 5 (3.0)#	<0.0001	8.5 (0-31) 8.6 (6.5)*#°	<0.0001
Alter bei Diagnose [Jahre]						61 (48-71) 60.3 (6.3)	
Krankheitsdauer [Jahre]						3 (0-8) 3.8 (2.9)	
H&Y [0-5]						2 (1-4) 2.0 (0.8)	

Bei der Betrachtung im Hinblick auf Geschlechterunterschiede, stellt sich heraus, dass Probanden mit Depression signifikant häufiger weiblich waren. Außerdem waren Probanden mit Depression jünger als Probanden mit Hyposmie und jünger als Probanden mit RBD. Am ältesten waren die Probanden mit einer Hyposmie als Risikofaktor. Die Probanden mit einer REM-Schlafstörung (RBD) hatten auch nach post-hoc Analyse höhere Werte im UPDRS III Finger Tapping links als Probanden mit Depression und mit Hyposmie. Betrachtet man die erzielten Mittelwerte beim MMSE, so hatte die HYP-Kohorte niedrigere Ergebnisse als die DEP- und RBD-Kohorte. Beim BDI erreicht die DEP-Kohorte eine mehr als doppelt so hohe Punktzahl als die HYP- und RBD-Kohorte.

Zusammenfassend unterschieden sich die Kohorten mit keinem oder einem Risikofaktor signifikant ( $p < 0.05$ ) hinsichtlich ihres Alters, Geschlecht, UPDRS III Finger Tapping links, MMSE und BDI. Sie unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des UPDRS III und UPDRS III Finger Tapping rechts. Wurden die PD-Patienten mit einbezogen, gab es zusätzlich einen signifikanten Unterschied bezogen auf den UPDRS III Finger Tapping rechts und UPDRS III.

### 3.1.2. Probanden mit keinem, einem, zwei und drei Risikofaktor(en) und PD-Patienten

**Tabelle 2: Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Feinmotorikuntersuchung von Probanden mit keinem, einem, zwei oder drei Risikofaktor(en) und von PD-Patienten**

Die Berechnung erfolgte mit ANOVA und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur (siehe auch „Statistik“). Betrachtung jeweils von Median+Wertebereich sowie Mittelwert+Standardabweichung. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu \* Kontrollen (KO); # im Vergleich zu Probanden mit 1 Risikofaktor (1RF) ° im Vergleich zu Probanden mit 2 Risikofaktoren (2RF); + im Vergleich zu Probanden mit 3 Risikofaktoren (3RF). BDI, Beck's Depressions-Inventar; H&Y, Schweregrade des IPS nach Hoehn und Yahr; PD, Parkinson-Patienten; MMSE, *Mini-Mental Status Examination*; UPDRS III, motorischer Teil der *Unified Parkinson Disease Rating Scale*.

	KO	1 RF	2 RF	3 RF	p-Wert 1	PD	p-Wert 2
Personen (weiblich in %)	252 (54)	258 (54)	67 (58)	4 (0)	0.16	37 (41)	0.1
Alter [Jahre]	64 (51-81) 64.1 (6.8)	65 (50-82) 64.8 (7.5)	67 (52-82) 65.7 (7.6)	73 (69-76) 72.8 (3.3)	0.03	67 (50-80) 65.7 (7.0)	0.05
UPDRS III [0-108]	0 (0-11) 0.8 (1.7)	0 (0-19) 1.2 (2.4)	0 (0-11) 1.5 (2.6)	3 (0-9) 3.8 (3.8)	0.01	25 (5-68) 25.6 (14.1) *#°+	<0.000 1
UPDRS III Finger Tapping rechts [0-4]	0 (0-2) 0.1 (0.3)	0 (0-1) 0.1 (0.4)	0 (0-2) 0.2 (0.5)	0 (0-0) 0 (0)	0.51	1 (0-4) 1.3 (1.1) *#°+	<0.000 1
UPDRS III Finger Tapping links [0-4]	0 (0-1) 0.0 (0.2)	0 (0-2) 0.1 (0.3)	0 (0-2) 0.2 (0.4)*	0 (0-0) 0 (0)	0.01	2 (0-4) 1.5 (1.0) *#°+	<0.000 1
MMSE [0-30]	29 (24-30) 28.6 (1.2)	28 (21-30) 28.3 (1.4)*	29 (23-30) 28.4 (1.5)	26.5 (25-28) 26.5 (1.3)*#°	0.003	29 (26-30) 28.4 (1.1)+	0.01
BDI [0-63]	3 (0-20) 4.4 (3.9)	6 (0-40) 8.3 (7.4)*	9 (0-40) 11.2 (7.9)*#	11 (6-14) 10.5 (3.3)	<0.000 1	8.5 (0-31) 8.6 (6.5)*#	<0.000 1
Alter bei Diagnose [Jahre]						61 (48-71) 60.3 (6.3)	
Krankheitsdauer [Jahre]						3 (0-8) 3.8 (2.9)	
H&Y [0-5]						2 (1-4) 2.0 (0.8)	

Die Probanden mit drei Risikofaktoren waren am ältesten, hatten einen höheren UPDRS III Gesamtwert und ein niedriges Ergebnis im MMSE als die Kontrollpersonen und Probanden mit einen oder zwei Risikofaktoren. Betrachtet man den UPDRS III Finger Tapping links und die Punktzahl des BDI, dann hatten Probanden mit zwei Risikofaktoren höhere Werte als Probanden mit keinem, einem oder drei Risikofaktoren.

Zusammenfassend unterschieden sich die Kohorten mit keinem, einem, zwei oder drei Risikofaktor(en) signifikant hinsichtlich Alter, UPDRS III, UPDRS III Finger Tapping links, MMSE und BDI. Sie unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Geschlecht und UPDRS III Finger Tapping rechts. Wurden die PD-Patienten mit einbezogen, gab es eine zusätzliche Signifikanz bezogen auf den UPDRS III Finger Tapping rechts.

### 3.1.3. Probanden mit zwei Risikofaktoren

**Tabelle 3: Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Feinmotorikuntersuchung von Probanden mit zwei Risikofaktoren**

Die Berechnung erfolgte mit ANOVA und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur (siehe auch „Statistik“). Betrachtung jeweils von Median+Wertebereich sowie Mittelwert+Standardabweichung. P jeweils <0.017 (p-Wert 0.05 / 3) im Vergleich zu \* Probanden mit Depression und Hyposmie (DEPHYP); # im Vergleich zu Probanden mit Depression und *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD) (DEPRBD). BDI, Beck's Depressions-Inventar; H&Y, Schweregrade des IPS nach Hoehn und Yahr; PD, Parkinson-Patienten; MMSE, *Mini-Mental Status Examination*; UPDRS III, motorischer Teil der *Unified Parkinson Disease Rating Scale*.

	DEPHYP	DEPRBD	HYPRBD	p-Wert
Personen (weiblich in %)	46 (67)	11 (55)*	10 (20)*	0.02
Alter [Jahre]	66.5 (52-79) 65.1 (7.4)	64 (53-77) 63.2 (7.4)*	71.5 (64-82) 71.4 (5.9)*#	0.04
UPDRS III [0-108]	0 (0-11) 1.4 (2.5)	0 (0-10) 1.3 (3.0)	0 (0-9) 2.6 (3.0)	0.28
UPDRS III Finger Tapping rechts [0-4]	0 (0-2) 0.2 (0.5)	0 (0-1) 0.1 (0.3)	0 (0-1) 0.3 (0.5)	0.4
UPDRS III Finger Tapping links [0-4]	0 (0-1) 0.2 (0.4)	0 (0-2) 0.2 (0.6)	0 (0-1) 0.2 (0.4)	0.8
MMSE [0-30]	29 (23-30) 28.4 (1.7)	29 (27-30) 28.9 (0.9)	28.5 (26-30) 28.3 (1.2)	0.5
BDI [0-63]	10 (2-29) 11.8 (7.5)	8 (2-40) 12 (11.5)	8.5 (0-13) 7.4 (4.2)	0.32

Die Kohorten mit zwei Risikofaktoren unterschieden sich signifikant hinsichtlich Geschlecht und Alter. Personen mit Hyposmie in Kombination mit RBD waren mit höherer Wahrscheinlichkeit männlich und waren älter als die beiden anderen Kohorten. Sie unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich UPDRS III, UPDRS III Finger Tapping rechts, UPDRS III Finger Tapping links, MMSE und BDI.

### 3.2. Feinmotorikuntersuchung von Probanden mit keinem versus einem Risikofaktor und von PD-Patienten

#### 3.2.1. Geschwindigkeit

**Tabelle 4: Parameter der Geschwindigkeit von Probanden mit einem Risikofaktor versus Kontrolle und PD-Patienten**

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood-Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. Betrachtung jeweils von kleinste-Quadrate-Mittelwert+Standardfehler. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu \* Kontrollen (KO); # Probanden mit Depression (DEP); ° Probanden mit Hyposmie (HYP); + Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). s, Sekunden; IPI, inter peak interval; freq, Frequenz; Hz, Hertz

	KO	DEP	HYP	RBD	p-Wert 1	PD	p-Wert 2
<b>Tapping Links</b>							
Mean IPI [s]	0.23 (0.005)	0.24 (0.007)	0.24 (0.007)	0.23 (0.03)	0.84	0.27 (0.01)	0.10
Freq [Hz]	4.50 (0.05)	4.41 (0.08)	4.48 (0.08)	4.43 (0.31)	0.82	3.87 (0.14)*#°	0.001
Mean tap duration [s]	0.09 (0.002)	0.09 (0.002)	0.09 (0.003)	0.08 (0.01)	0.82	0.11 (0.005)* #°+	0.001
<b>Tapping Rechts</b>							
Mean IPI [s]	0.22 (0.005)	0.23 (0.007)	0.22 (0.007)	0.22 (0.03)	0.38	0.26 (0.01)*°	0.011
Freq [Hz]	4.84 (0.06)	4.64 (0.08)	4.88 (0.09)	4.73 (0.34)	0.19	4.08 (0.15)*#°	<0.000 1
Mean tap duration [s]	0.08 (0.002)	0.08 (0.003)	0.08 (0.003)	0.08 (0.01)	0.53	0.11 (0.005)* #°	<0.000 1

Bei den Parametern der Geschwindigkeit stellte sich die TREND-Kohorte mit je einem Risikofaktor im Vergleich zur Kontrollkohorte und im gegenseitigen Vergleich sehr homogen dar. Im Gegensatz dazu zeigten PD-Patienten im Vergleich zu Kontrollen und der Kohorte mit einem Risikofaktor signifikante Veränderungen.

PD-Patienten wiesen sowohl beim Tapping links als auch rechts eine signifikant niedrigere Frequenz auf. Analog hierzu war auch die *mean tap duration* sowohl links als auch rechts signifikant länger als bei Kontrollen und bei Probanden mit jeweils einem Risikofaktor. Bei den Ergebnissen des *mean IPI* zeigt sich derselbe Trend zur Signifikanz.

### 3.2.2. Kraft

**Tabelle 5: Parameter der Kraft von Probanden mit einem Risikofaktor versus Kontrolle und PD-Patienten**

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood-Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. Betrachtung jeweils von kleinste-Quadrate-Mittelwert+Standardfehler. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu \* Kontrollen (KO); # Probanden mit Depression (DEP); ° Probanden mit Hyposmie (HYP); + Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). PD, Parkinson-Patienten; N, Newton

	KO	DEP	HYP	RBD	p-Wert 1	PD	p-Wert 2
<b>Tapping Links</b>							
Mean max tap force [N]	1.69 (0.08)	1.47 (0.11)	1.88 (0.11)	1.87 (0.44)	0.09	1.8 (0.2)	0.12
<b>Tapping Rechts</b>							
Mean max tap force [N]	1.68 (0.1)	1.56 (0.14)	1.92 (0.14)	2.77 (0.56)	0.07	1.7 (0.24)	0.13
<b>TapMet Links</b>							
Mean max tap force [N]	2.33 (0.12)	2.21 (0.17)	2.52 (0.18)#	4.79 (0.64)*#°	0.001	2.51 (0.28)+	0.003
<b>TapMet Rechts</b>							
Mean max tap force [N]	2.43 (0.12)	2.15 (0.18)	2.49 (0.18)	3.96 (0.65)	0.05	2.61 (0.29)	0.08

Bei den Parametern der Kraft zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kontrollen und Probanden mit einem Risikofaktor sowie zwischen Kontrollen, Probanden und PD-Patienten bei der *mean max. tap force* (durchschnittlich max. Kraft im Tapping) im TapMet links. Eine vergleichbare Tendenz zeigte sich auch rechts, wobei das Signifikanzniveau hier nicht erreicht wurde. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen beim Tapping ohne vorgegebenen Rhythmus.

Auffällig hohe Werte bei der *mean max. tap force* hatten Probanden mit RBD sowohl beim Tapping rechts als auch beim Metronome Tapping beidseits, nicht jedoch beim Tapping links. Diese absoluten Werte überstiegen die Werte der Kontrollen, der DEP- und HYP-Kohorte, aber auch jene der PD-Patienten.

### 3.2.3. Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus

**Tabelle 6: Parameter der Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus von Probanden mit einem Risikofaktor versus Kontrolle und PD-Patienten**

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood-Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. Betrachtung jeweils von kleinste-Quadrate-Mittelwert+Standardfehler. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu \* Kontrollen (KO); # Probanden mit Depression (DEP); ° Probanden mit Hyposmie (HYP); + Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). PD, Parkinson-Patienten; SD, Standardabweichung; s, Sekunden; IPI, inter peak interval; N, Newton

	KO	DEP	HYP	RBD	p-Wert 1	PD	p-Wert 2
<b>Tapping Links</b>							
SD max tap force [N]	0.47 (0.02)	0.42 (0.03)	0.55 (0.03)*#	0.65 (0.12)	0.02	0.58 (0.06)#	0.013
SD tap duration [s]	0.02 (0.001)	0.02 (0.001)	0.02 (0.001)	0.02 (0.003)	0.79	0.02 (0.001)*#°	0.002
SD IPI [s]	0.03 (0.000)	0.03 (0.003)	0.03 (0.003)	0.03 (0.01)	0.91	0.04 (0.005)	0.53
<b>Tapping Rechts</b>							
SD max tap force [N]	0.40 (0.02)	0.37 (0.03)	0.46 (0.03)	0.60 (0.12)	0.06	0.44 (0.05)	0.11
SD tap duration [s]	0.01 (0.001)	0.02 (0.001)	0.01 (0.001)	0.01 (0.003)	0.61	0.02 (0.001)*#°	0.0002
SD IPI [s]	0.02 (0.001)	0.02 (0.002)	0.02 (0.002)	0.02 (0.007)	0.29	0.04 (0.003)*#°	0.0002

Bei den Parametern der Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus gab es signifikante Unterschiede zwischen Kontrollen, Probanden mit einem Risikofaktor und PD-Patienten bei der *SD tap duration* beidseits.

Zusätzlich gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Kontrollen, Probanden mit einem Risikofaktor und PD-Patienten bei der *SD IPI* beim Tapping rechts.

### 3.2.4. Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus

**Tabelle 7: Parameter der Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus von Probanden mit einem Risikofaktor versus Kontrolle und PD-Patienten**

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood-Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu \* Kontrollen (KO); # Probanden mit Depression (DEP); ° Probanden mit Hyposmie (HYP); + Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). SD, Standardabweichung; s, Sekunden; IPI, inter peak interval

	KO	DEP	HYP	RBD	p-Wert 1	PD	p-Wert 2
<b>TapMet Links</b>							
Mean $\Delta IPI$ kleinste Quadrate- Mittelwert+Std.- Fehler [s]	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.02 (0.003)	0.02 (0.01)	0.97	0.04 (0.01)*#°	0.007
SD $\Delta IPI$ kleinste Quadrate- Mittelwert+Std.- Fehler [s]	0.23 (0.16)	0.83 (0.23)	0.001 (0.23)	0.02 (0.83)	0.06	0.02 (0.35)	0.08
<b>TapMet Rechts</b>							
Mean $\Delta IPI$ kleinste Quadrate- Mittelwert+Std.- Fehler [s]	0.02 (0.003)	0.02 (0.004)	0.02 (0.004)	0.03 (0.02)	0.96	0.05 (0.01)*#°	0.004
SD $\Delta IPI$ kleinste Quadrate- Mittelwert+Std.- Fehler [s]	0.12 (0.13)	0.72 (0.19)	0.08 (0.19)	0.04 (0.69)	0.05	0.08 (0.29)	0.06

Bei den Parametern der Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Kontrollen, Probanden mit einem Risikofaktor und PD-Patienten bei dem *mean  $\Delta IPI$*  beim Metronome Tapping beidseits. Die unterschiedlichen Kohorten je nach Risikofaktoren unterschieden sich nicht wesentlich. Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied bei der *SD  $\Delta IPI$* .

### 3.3. Feinmotorikuntersuchung von Probanden mit keinem Risikofaktor (Kontrolle), einem, zwei und drei Risikofaktor(en) und PD-Patienten

#### 4.4. Geschwindigkeit

**Tabelle 8: Parameter der Geschwindigkeit von Probanden mit mehreren Risikofaktoren versus Kontrolle und PD-Patienten**

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood-Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. Betrachtung jeweils von kleinste-Quadrate-Mittelwert+Standardfehler. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu \* Kontrollen (KO); # Probanden mit Depression (DEP); ° Probanden mit Hyposmie (HYP); + Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). PD, Parkinson-Patienten; s, Sekunden; IPI, inter peak interval; freq, Frequenz; Hz, Hertz

	KO	1 RF	2 RF	3 RF	p-Wert 1	PD	p-Wert 2
<b>Tapping Links</b>							
Mean IPI [s]	0.23 (0.005)	0.24 (0.005)	0.24 (0.01)	0.22 (0.04)	0.80	0.27 (0.01)	0.09
Freq [Hz]	4.50 (0.05)	4.44 (0.05)	4.36 (0.1)	4.54 (0.4)	0.68	3.87 (0.14)*#°	0.001
Mean tap duration [s]	0.09 (0.002)	0.09 (0.002)	0.09 (0.003)	0.08 (0.01)	0.61	0.11 (0.005)*#°	0.0008
<b>Tapping Rechts</b>							
Mean IPI [s]	0.22 (0.005)	0.23 (0.005)	0.22 (0.01)	0.20 (0.04)	0.79	0.26 (0.01)*#	0.02
Freq [Hz]	4.84 (0.06)	4.74 (0.06)	4.69 (0.11)	4.97 (0.45)	0.60	4.08 (0.15)*#°	0.0002
Mean tap duration [s]	0.08 (0.002)	0.08 (0.002)	0.09 (0.003)	0.07 (0.01)	0.54	0.11 (0.005)*#°	<0.0001

Bei den Parametern der Geschwindigkeit gab es bei der Frequenz beidseits, der *mean tap duration* beidseits sowie dem *mean IPI* rechts signifikante Unterschiede zwischen Kontrollen, Probanden mit mehreren Risikofaktoren und PD-Patienten. Beim *mean IPI* wird im Tapping links ein Trend zur Signifikanz ersichtlich.

Auffällig war bei der Betrachtung der Absolutwerte, dass die Probanden mit 3 Risikofaktoren sowohl im Hinblick auf das *mean IPI*, der *mean tap duration* als auch bei der Frequenz im Tapping links am schnellsten waren, sogar schneller als die Kontrollen.

Probanden mit 2 Risikofaktoren hatten im Tapping links und rechts niedrigere Frequenzen als die Kontrolle und Probanden mit 1 oder 3 Risikofaktor(en), jedoch eine höhere Frequenz als PD-Patienten.

Beim Tapping rechts hatten wieder die Probanden mit 3 Risikofaktoren die höchste Frequenz und die kürzeste *mean tap duration* aller betrachteten Gruppen.

Probanden mit 2 Risikofaktoren hatten im Tapping rechts eine längere *mean tap duration* als Kontrolle und Probanden mit 1 oder 3 Risikofaktor(en). Der Wert lag dennoch unter dem der PD-Patienten.

### 3.3.2. Kraft

**Tabelle 9: Parameter der Kraft von Probanden mit mehreren Risikofaktoren versus Kontrolle und PD-Patienten**

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood-Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. Betrachtung jeweils von kleinste-Quadrate-Mittelwert+Standardfehler. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu \* Kontrollen (KO); # Probanden mit Depression (DEP); ° Probanden mit Hyposmie (HYP); + Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). PD, Parkinson-Patienten; N, Newton

	KO	1 RF	2 RF	3 RF	p-Wert 1	PD	p-Wert 2
<b>Tapping Links</b>							
Mean max tap force [N]	1.69 (0.08)	1.68 (0.08)	2.08 (0.16)	2.22 (0.65)	0.12	1.80 (0.2)	0.21
<b>Tapping Rechts</b>							
Mean max tap force [N]	1.68 (0.1)	1.78 (0.09)	1.87 (0.19)	2.05 (0.74)	0.79	1.70 (0.24)	0.87
<b>TapMet Links</b>							
Mean max tap force [N]	2.33 (0.12)	2.46 (0.13)	3.29 (0.27)*#	5.74 (0.92)*#	<0.0001	2.51 (0.28) +	0.0001
<b>TapMet Rechts</b>							
Mean max tap force [N]	2.43 (0.12)	2.40 (0.13)	3.05 (0.27)	4.55 (0.93)*#°	0.02	2.61 (0.29) +	0.04

Bei der *mean max. tap force* gab es nur beim Metronome Tapping links und rechts signifikante Unterschiede zwischen Kontrolle, Probanden mit mehreren Risikofaktoren und PD-Patienten nicht jedoch beim Tapping links oder rechts.

Bei Vorgabe des Rhythmus (=Metronome Tapping) zeigte sich ein signifikanter Unterschied sowohl zwischen Kontrollen und Probanden mit mehreren Risikofaktoren als auch zwischen Kontrollen, Probanden und PD-Patienten. Dieser Unterschied war beim Metronome Tapping (TapMet) links statistisch noch stärker ausgeprägt als beim Metronome Tapping rechts.

Bei der Betrachtung der Absolutwerte gab es einen großen Unterschied ob es sich um Tapping ohne Vorgabe eines Rhythmus oder mit Vorgabe eines Rhythmus handelte. Beim Metronome Tapping wurde bei allen Gruppen beim Tapping deutlich mehr Kraft verwendet.

Beim Metronome Tapping links haben Probanden mit drei Risikofaktoren eine mehr als doppelt so hohe Tippkraft aufgebracht als die Kontrollen, die Probanden mit einem Risikofaktor oder PD-Patienten. Auch beim Metronome Tapping rechts wiesen Probanden mit drei Risikofaktoren viel höhere Kraftwerte als die Kontrollpersonen, Probanden mit einem oder zwei Risikofaktor(en) und PD-Patienten auf.

Betrachtete man die Probanden anhand der Anzahl an Risikofaktoren, so fiel ein Anstieg der Kraftwerte mit steigender Anzahl an Risikofaktoren auf. Probanden mit 2 oder 3 Risikofaktoren hatten sowohl beim Tapping als auch beim Metronome Tapping höhere Werte als PD-Patienten.

### 3.3.3. Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus

**Tabelle 10: Parameter der Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus von Probanden mit mehreren Risikofaktoren versus Kontrolle und PD-Patienten**

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood-Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. Betrachtung jeweils von kleinste-Quadrate-Mittelwert+Standardfehler. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu \* Kontrollen (KO); # Probanden mit Depression (DEP); ° Probanden mit Hyposmie (HYP); + Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). PD, Parkinson-Patienten; SD, Standardabweichung; s, Sekunden; IPI, inter peak interval; N, Newton

	KO	1 RF	2 RF	3 RF	p-Wert 1	PD	p-Wert 2
<b>Tapping Links</b>							
SD max tap force [N]	0.47 (0.02)	0.49 (0.02)	0.59 (0.04)	0.57 (0.18)	0.13	0.58 (0.06)	0.14
SD tap duration [s]	0.02 (0.001)	0.02 (0.0005)	0.02 (0.001)	0.01 (0.004)	0.58	0.02 (0.001)*#°	0.002
SD IPI [s]	0.03 (0.000)	0.03 (0.001)	0.03 (0.003)	0.03 (0.013)	0.98	0.04 (0.005)	0.57
<b>Tapping Rechts</b>							
SD max tap force [N]	0.40 (0.02)	0.42 (0.02)	0.51 (0.04)	0.37 (0.17)	0.15	0.44 (0.05)	0.24
SD tap duration [s]	0.01 (0.001)	0.01 (0.0005)	0.02 (0.001)	0.01 (0.004)	0.02	0.02 (0.001)*#	<0.0001
SD IPI [s]	0.02 (0.001)	0.02 (0.001)	0.03 (0.003)	0.01 (0.01)	0.02	0.04 (0.003)*#	0.0002

Bei den Parametern der Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus ergab sich beim Tapping links ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle, Probanden mit mehreren Risikofaktoren und PD-Patienten bei der *SD tap duration*.

Beim Tapping rechts gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Kontrollen und Probanden mit mehreren Risikofaktoren bei der *SD tap duration* und bei der *SD IPI*. Zusätzlich gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Kontrollen, Probanden mit mehreren Risikofaktoren und PD-Patienten bei der *SD tap duration* und der *SD IPI*.

### 3.3.4. Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus

**Tabelle 11: Parameter der Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus von Probanden mit mehreren Risikofaktoren versus Kontrolle und PD-Patienten**

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood-Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. Betrachtung jeweils von kleinste-Quadrate-Mittelwert+Standardfehler. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu \* Kontrollen (KO); # Probanden mit Depression (DEP); ° Probanden mit Hyposmie (HYP); + Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). PD, Parkinson-Patienten; SD, Standardabweichung; s, Sekunden; IPI, inter peak interval

	KO	1 RF	2 RF	3 RF	p-Wert 1	PD	p-Wert 2
<b>TapMet Links</b>							
Mean $\Delta$ IPI [s]	0.02 (0.00)	0.02 (0.002)	0.03 (0.005)	0.03 (0.02)	0.81	0.04 (0.01)*#	0.011
SD $\Delta$ IPI [s]	0.23 (0.16)	0.42 (0.15)	0.07 (0.3)	0.02 (1.05)	0.66	0.02 (0.35)	0.70
<b>TapMet Rechts</b>							
Mean $\Delta$ IPI [s]	0.02 (0.003)	0.02 (0.003)	0.03 (0.006)	0.02 (0.21)	0.92	0.05 (0.01)*#°	0.004
SD $\Delta$ IPI [s]	0.12 (0.13)	0.40 (0.13)	0.38 (0.27)	0.15 (0.94)	0.48	0.08 (0.29)	0.55

Bei den Parametern der Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus ergab sich beim Metronome Tapping beidseits ein signifikanter Unterschied beim *mean  $\Delta$ IPI* zwischen Kontrolle, Probanden mit mehreren Risikofaktoren und PD-Patienten.

### 3.4. Feinmotorikuntersuchung von Probanden mit jeweils zwei Risikofaktoren

#### 3.4.1. Geschwindigkeit

**Tabelle 12: Parameter der Geschwindigkeit von Probanden mit zwei Risikofaktoren**

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood-Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. Betrachtung jeweils von kleinste-Quadrate-Mittelwert+Standardfehler. P jeweils <0.017 (p-Wert 0.05 / 3) im Vergleich zu \* Kontrollen (KO); # Probanden mit Depression (DEP); ° Probanden mit Hyposmie (HYP); + Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlafstörung (RBD). s, Sekunden; IPI, inter peak interval; freq, Frequenz; Hz, Hertz

	DEPHYP	DEPRBD	HYPRBD	p-Wert
<b>Tapping Links</b>				
Mean IPI [s]	0.25 (0.009)	0.24 (0.02)	0.21 (0.02)	0.15
Freq [Hz]	4.19 (0.11)	4.39 (0.22)	4.78 (0.24)	0.09
Mean tap duration [s]	0.09 (0.005)	0.1 (0.01)	0.07 (0.01)	0.08
<b>Tapping Rechts</b>				
Mean IPI [s]	0.24 (0.01)	0.23 (0.02)	0.19 (0.02)	0.09
Freq [Hz]	4.47 (0.13)	4.69 (0.26)	5.16 (0.28)	0.10
Mean tap duration [s]	0.09 (0.005)	0.09 (0.01)	0.08 (0.01)	0.74

Bei den Parametern der Geschwindigkeit von Probanden mit zwei Risikofaktoren gab es keine signifikanten Auffälligkeiten. Trends zeigten sich beim Tapping links in der Frequenz und der *mean tap duration*, beim Tapping rechts im *mean IPI* und der Frequenz.

Betrachtete man die Gruppen einzeln, fiel auf, dass die HYPRBD-Kohorte das kürzeste *mean IPI* und die schnellste Frequenz sowohl links als auch rechts aufwies.

Die längste *mean tap duration* beim Tapping links wies die DEPRBD-Kohorte auf.

### 3.4.2. Kraft

**Tabelle 13: Parameter der Kraft von Probanden mit zwei Risikofaktoren**

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood-Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. Betrachtung jeweils von kleinste-Quadrate-Mittelwert+Standardfehler. P jeweils <0.017 (p-Wert 0.05 / 3) im Vergleich zu \* Kontrollen (KO); # Probanden mit Depression (DEP); ° Probanden mit Hyposmie (HYP); + Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlafstörung (RBD). N, Newton

	DEPHYP	DEPRBD	HYPRBD	p-Wert
<b>Tapping Links</b>				
Mean max tap force [N]	1.83 (0.29)	3.76 (0.58)*	1.80 (0.61)	0.013
<b>Tapping Rechts</b>				
Mean max tap force [N]	1.64 (0.2)	2.85 (0.40)*	2.10 (0.43)	0.03
<b>TapMet Links</b>				
Mean max tap force [N]	2.68 (0.49)	4.33 (0.8)	4.42 (0.95)	0.12
<b>TapMet Rechts</b>				
Mean max tap force [N]	2.37 (0.48)	4.33 (0.77)	4.16 (0.92)	0.06

Bei den Parametern der Kraft von Probanden mit zwei Risikofaktoren gab es einen signifikanten Unterschied bei der *mean max. tap force* beim Tapping beidseits.

Betrachtete man die Gruppen einzeln, so fiel auf, dass die DEPRBD-Kohorte doppelt so hohe Kraftwerte bei der *mean max. tap force* beim Tapping links aufwies, verglichen mit anderen Probanden mit zwei Risikofaktoren und gegenüber PD-Patienten. Auch beim Tapping rechts wies die DEPRBD-Kohorte stark erhöhte Werte auf.

Beim Metronome Tapping hatte sowohl die DEPRBD- als auch die HYPRBD-Kohorte viel höhere Kraftwerte als die DEPHYP-Kohorte und PD-Patienten.

Allgemein waren die gemessenen Kraftwerte beim Metronome Tapping viel höher als beim schnellen Tapping ohne vorgegebenen Rhythmus.

### 3.4.3. Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus

**Tabelle 14: Parameter der Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus von Probanden mit zwei Risikofaktoren**

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood-Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. Betrachtung jeweils von kleinste-Quadrate-Mittelwert+Standardfehler. P jeweils <0.017 (p-Wert 0.05 / 3) im Vergleich zu \* Kontrollen (KO); # Probanden mit Depression (DEP); ° Probanden mit Hyposmie (HYP); + Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlafstörung (RBD). SD, Standardabweichung; s, Sekunden; IPI, inter peak interval; N, Newton

	DEPHYP	DEPRBD	HYPRBD	p-Wert
<b>Tapping Links</b>				
SD max tap force [N]	0.51 (0.06)	1.00 (0.13)*	0.61 (0.14)	0.01
SD tap duration [s]	0.02 (0.002)	0.02 (0.008)	0.01 (0.008)	0.34
SD IPI [s]	0.03 (0.002)	0.02 (0.005)	0.02 (0.005)	0.25
<b>Tapping Rechts</b>				
SD max tap force [N]	0.41 (0.06)	0.87 (0.12)*	0.67 (0.13)*	0.003
SD tap duration [s]	0.02 (0.002)	0.02 (0.003)	0.02 (0.003)	0.89
SD IPI [s]	0.03 (0.006)	0.05 (0.01)	0.01 (0.01)	0.13

Bei den Parametern der Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus gab es einen signifikanten Unterschied beim Tapping beidseits bei der *SD max. tap force* zwischen den Probanden mit zwei Risikofaktoren. Die DEPRBD-Kohorte wies deutlich höhere Werte auf als die DEPHYP- und HYPRBD-Kohorte.

### 3.4.4. Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus

**Tabelle 15: Parameter der Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus von Probanden mit zwei Risikofaktoren**

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood-Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. Betrachtung jeweils von kleinste-Quadrate-Mittelwert+Standardfehler. P jeweils <0.017 (p-Wert 0.05 / 3) im Vergleich zu \* Kontrollen (KO); # Probanden mit Depression (DEP); ° Probanden mit Hyposmie (HYP); + Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlafstörung (RBD). SD, Standardabweichung; s, Sekunden; IPI, inter peak interval

	DEPHYP	DEPRBD	HYPRBD	p-Wert
<b>TapMet Links</b>				
Mean $\Delta$ IPI [s]	0.04 (0.01)	0.01 (0.02)	0.02 (0.02)	0.32
SD $\Delta$ IPI [s]	0.06 (0.004)	0.04 (0.006)	0.05 (0.01)	0.24
<b>TapMet Rechts</b>				
Mean $\Delta$ IPI [s]	0.03 (0.01)	0.02 (0.02)	0.02 (0.02)	0.56
SD $\Delta$ IPI [s]	0.14 (0.41)	0.09 (0.67)	1.63 (0.8)	0.26

Bei den Parametern der Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus gab es keine signifikanten Ergebnisse.

#### 4. Diskussion

Das Finger-Tapping ist bei einer Parkinson-Erkrankung als geeignete Methode zur Beurteilung der Feinmotorik etabliert und wird bisher vor allem klinisch anhand des UPDRS III beurteilt. Dieser ist stark untersucherabhängig und es bedarf viel Erfahrung um kleine Veränderungen in der Feinmotorik zu bemerken (Berardelli 2001). Laut Goetz et al ist die richtige Bewertung des Finger-Tapping Scores eines der schwierigsten Items des UPDRS. (Goetz 2007)

Finger-Tapping ist jedoch relevant für die Diagnosestellung, Schweregradeinschätzung und zur Bewertung des Fortschreitens einer Parkinson-Erkrankung, da es eine sehr sensitive Methode zur Beurteilung von Störungen der Feinmotorik ist. (Pal 2001)

Deshalb gibt es verschiedene Messverfahren zur quantitativen Betrachtung diverser Handfunktion bei PD-Patienten. Diese reichen von einfachen Keyboards (Kiziltan 2006) zur hochkomplexen Analyse der Handmotorik mittels Bildgebung. (Riecker 2003) Diese Messsysteme wurden bisher jedoch nicht an Personen in der präklinischen Phase einer Parkinson-Erkrankung getestet.

Aus Studien mit Parkinson-Patienten weiß man einiges über deren Verhalten im Finger Tapping – sowohl beim Tapping mit einem vorgegebenen Rhythmus als auch ohne Vorgabe eines Rhythmus. Bei der Betrachtung der *mean tap duration* sind die Finger von PD-Patienten signifikant länger am Sensor als die von gesunden Kontrollen. (Ozen Barut 2012) Parkinson-Patienten tippen langsamer als Kontrollen (Yahalom 2004) beim Tapping ohne Vorgabe eines Rhythmus.

Wird ein Rhythmus vorgegeben, so haben PD-Patienten Schwierigkeiten einen spezifischen vorgegebenen Rhythmus während dem Finger-Tapping beizubehalten. (Nakamura 1978) Je nach Studie tippen Parkinson-Patienten langsamer (Pastor 1992) oder schneller (Freeman 1993) als der vorgegebene Rhythmus.

Eine Analyse der Genauigkeit beim Finger-Tapping mit Vorgabe eines Rhythmus führte O'Boyle 1996 durch. Er kam unter anderem zu dem Ergebnis,

dass Parkinson-Patienten im „off“, d.h. in einer Phase ohne Einfluss von L-Dopa, eine signifikant höhere Variabilität im Tapping aufwiesen als Kontrollpersonen. Dabei betrachtete diese Studie unter anderem die Gesamtvariabilität sowie das *mean inter-response-Intervall*. (O'Boyle 1996)

Es ist also aus der Literatur bekannt, dass Parkinson-Patienten erhöhte Werte bei der Variabilität aufweisen, wobei diese bisher vor allem anhand von *mean  $\Delta IPI$* , *mean  $\Delta IOI$*  und deren Standardabweichungen beurteilt wurden. (Pastor 1992, O'Boyle 1996, Merchant 2008)

Das in der TREND-Studie verwendete Testsystem wurde noch nie zuvor an einer solch großen Anzahl an Probanden mit Auffälligkeiten für eine Parkinson-Erkrankung verwendet, sehr wohl jedoch für zahlreiche Untersuchungen an anderen neurologischen Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Huntington und (an kleineren Kohorten) Parkinson-Patienten selbst. (Tabrizi 2009)

Generell gibt es bisher noch keine Studie, die sich mit der präklinischen Phase und den Auffälligkeiten in der Feinmotorik anhand der Analyse des Fingertapping von Probanden mit Risikofaktoren für eine Parkinson-Erkrankung beschäftigt hat.

Da das idiopathische Parkinson-Syndrom für seine lange präklinische Phase bekannt ist (Postuma 2009) und bei klinischer Diagnose bereits 50-60% der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra zugrunde gegangen sind (Fearnley 1991), besteht hier eine Möglichkeit eventuell früher eine Parkinson-Erkrankung zu diagnostizieren. Die Voraussetzung wäre jedoch die präklinische Phase beispielsweise anhand Auffälligkeiten in der Feinmotorik früher zu erkennen, um in Zukunft möglichst früh im Krankheitsverlauf neuroprotektive Medikamente einsetzen zu können.

Da Studien bereits gezeigt haben, dass Alter und Geschlecht einen signifikanten Effekt auf Feinmotorik-Aufgaben haben, wurden sämtliche Ergebnisse danach korrigiert. (Ashendorf 2009) Bei zusätzlich signifikanten Unterschieden im UPDRS III Gesamtwert, UPDRS III Finger Tapping sowie im MMSE oder BDI, erfolgte im Rahmen der statistischen Auswertung auch

danach eine Korrektur. Es wurde deutlich, dass das Ergebnis des UPDRS nicht präzise genug war, um kleinste Veränderungen zwischen den Kohorten mit jeweils einem oder jeweils zwei Risikofaktoren darzustellen. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied innerhalb den Kohorten, bezogen auf den UPDRS Gesamtwert. Lediglich bei den Kohorten mit einer unterschiedlichen Anzahl an Risikofaktoren gab es einen signifikanten Unterschied des UPDRS Gesamtwerts.

#### 4.1. Geschwindigkeit

Die Parameter der Geschwindigkeit, nämlich das mittlere Inter-Peak-Intervall, die Frequenz und die mittlere Tap-Dauer differenzierten alle sehr gut zwischen PD-Patienten, Kontrollpersonen und der Kohorte mit jeweils einem Risikofaktor. Diese Parameter verdeutlichen das Phänomen der Bradykinese bei den PD-Patienten. Durch die fehlende Verstärkung der Basalganglien auf kortikale Mechanismen kann eine Verlangsamung bei der Initiation und Ausführung von Bewegungen gut erklärt werden. (Costa 2010)

Die Zeigefinger der Parkinson-Patienten verweilten während dem Tapping signifikant länger auf dem Sensor als gesunde Kontrollen, wodurch Parkinson-Patienten eine längere mittlere Tap-Dauer aufwiesen. Zusätzlich tippten Parkinson-Patienten langsamer als Kontrollen, sodass sie eine geringere Frequenz aufwiesen und ein längeres mittleres Inter-Peak-Intervall hatten. Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Studien. (Yahalom et al 2004)

Die TREND-Kohorten mit je einem Risikofaktor stellten sich im Vergleich zur Kontrollkohorte und im gegenseitigen Vergleich sehr homogen dar. Da es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten mit jeweils einem Risikofaktor für sämtliche Parameter der Geschwindigkeit gab, muss man davon ausgehen, dass diese Parameter wenig Potenzial haben, als Marker zur Früherkennung eines Morbus Parkinson bei Probanden mit nur einem Risikofaktor für eine Parkinson-Erkrankung zu fungieren.

Betrachtet man dieselben Parameter der Geschwindigkeit bei Probanden mit einer unterschiedlichen Anzahl an Risikofaktoren, gab es interessante Unterschiede bei der Betrachtung der Absolutwerte. Probanden mit einer höheren Anzahl an Risikofaktoren verhielten sich unterschiedlich, je nach dem ob sie zwei oder drei Risikofaktoren für eine Parkinson-Erkrankung aufwiesen. Probanden mit zwei Risikofaktoren wiesen niedrigere Frequenzen und eine längere mittlere Tap-Dauer auf als Probanden mit einem oder drei Risikofaktoren. Diese Frequenz und auch die mittlere Tap-Dauer waren dennoch höher als diejenige der PD-Patienten.

Im Gegensatz dazu zeigten Probanden mit drei Risikofaktoren ein anderes Verhalten. Sie wiesen die höchste Frequenz aller untersuchten Kohorten auf, tippten sogar schneller als die Kontrollpersonen. Analog zu dieser hohen Frequenz hatten sie das kürzeste mittlere Inter-Peak-Intervall und die kürzeste mittlere Tap-Dauer.

Die Probanden mit zwei Risikofaktoren wiesen die größte Ähnlichkeit hinsichtlich der niedrigen Tap-Frequenz und einer relativ langen mittleren Tap-Dauer mit PD-Patienten auf.

Ein möglicher Erklärungsansatz für das Phänomen, weshalb Probanden mit drei Risikofaktoren – und somit dem statistisch höchsten Risiko einer zukünftigen Parkinson-Erkrankung - sich so deutlich von PD-Patienten unterscheiden, könnte in einer noch gut erhaltenen Kompensationsfähigkeit liegen. Risikopersonen ohne klinische Diagnose eines Morbus Parkinson haben (noch) keinen signifikanten Rigor oder Bradykinese, obwohl der Untergang der Neurone in der Substantia nigra schon begonnen haben könnte.

Möglicherweise besteht kein linearer Zusammenhang zwischen dem Ausfall der Substantia nigra und der Fähigkeit der Kompensation, sodass erst mit der klinischen Diagnose eines Morbus Parkinson (und einer kritischen Anzahl an ausgefallenen Zellen) auch die Kompensationsmechanismen verloren gehen. Die deutlich höhere Geschwindigkeit im Finger-Tapping bei den untersuchten Risikopersonen mit mehreren Risikofaktoren deutet somit möglicherweise eine Überkompensation an. Ein ähnliches Phänomen der Überkompensation bei Probanden mit hohem Risiko für eine spätere Parkinson-Erkrankung fanden sich auch in anderen Studien (Maetzler 2012) bei Ganganalysen von Risikopersonen vs Parkinson-Patienten. In dieser Studie gab es auch keine lineare Beziehung zwischen dem Verhalten von Personen mit einer steigenden Anzahl an Risikofaktoren für eine Parkinson-Erkrankung und den Parkinson-Patienten.

Bei der abschließenden Analyse der Parameter der Geschwindigkeit bei Probanden mit jeweils zwei Risikofaktoren, hatte die Kohorte mit Hyposmie und RBD die größte Frequenz und das kürzeste mittlere Inter-Peak-Intervall. Es ist

bekannt, dass sowohl die Hyposmie als auch eine RBD das Risiko für eine Parkinson-Erkrankung stark erhöhen, und dass die Kombination dieser zwei Auffälligkeiten das Risiko eventuell noch stärker potenziert. (Postuma 2009, Berg 2011, Liepelt 2011, Ross 2012, Siderowf 2012) Somit liegt auch hier möglicherweise ein Kompensationsmechanismus in der Kohorte mit dem höchsten Risiko für eine Parkinson-Erkrankung vor, weshalb die Probanden mit eben diesen zwei Risikofaktoren die höchste Geschwindigkeit im Tapping aufwiesen.

#### 4.2. Kraft

Nach unserem Kenntnisstand sind Parameter der Kraft während des Finger-Tapping bisher weder bei Probanden mit Risikofaktoren für eine Parkinson-Erkrankung noch bei Parkinson-Patienten quantitativ untersucht worden.

Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Kontrollen und Probanden mit einem Risikofaktor sowie zwischen Kontrollen, Probanden und PD-Patienten gab es nur beim Metronome Tapping der linken Hand, wobei sich im Metronome Tapping rechts eine vergleichbare Tendenz zeigte.

Bei der Betrachtung der Kraft fanden wir bei der mittleren maximalen Tap-Kraft einen Unterschied zwischen dem Tapping ohne und mit Vorgabe eines Rhythmus. Es liegt die Vermutung nahe, dass vorhandene Unterschiede in Bezug auf die angewandte Kraftmenge durch die Vorgabe eines Rhythmus – und dadurch durch die Erhöhung der Schwierigkeit der gestellten Aufgabe – aufgedeckt wurden. Bei der Betrachtung der Absolutwerte der mittleren maximalen Tap-Kraft zeigte sich, dass alle untersuchten Gruppen, inklusive der Kontrollpersonen, höhere Werte beim Metronome Tapping als beim schnellen Tapping erzielten.

Bei der näheren Betrachtung der einzelnen Kohorten mit je einem Risikofaktor für eine Parkinson-Erkrankung, war die RBD-Kohorte hoch auffällig. Diese Kohorte zeigte stark erhöhte Absolutwerte im Vergleich zur Kontrollkohorte, DEP- und HYP-Kohorte aber auch gegenüber PD-Patienten. Die mittlere maximale Tap-Kraft der RBD-Kohorte war teilweise doppelt so hoch wie diejenige der anderen Kohorten. Außerdem zeigte die RBD-Kohorte einen sprunghaften Anstieg in der angewandten mittleren maximalen Tap-Kraft beim Metronome Tapping gegenüber dem freien Tapping.

Möglicherweise ist der Grund, weshalb die RBD-Kohorte hoch auffällige Werte erzielte, in der Pathophysiologie der RBD selbst zu finden. So lässt sich die Verbindung zwischen einer RBD und einer Parkinson-Erkrankung anhand des Stufenmodells nach Braak erklären (Braak, Tredici et al. 2003), wonach sich Auffälligkeiten bereits in der präklinischen Phase eines Morbus Parkinson im

Bereich der Pons und der Medulla oblongata finden – eine Region in der sich ebenfalls wichtige Kerngebiete für die Schlafregulation befinden. Diese Schädigung der Schaltkreise führt möglicherweise also nicht nur zu einem Fehlen der Muskeler schlaffung während der REM-Phase des Schlafes (Mayer G. 2008), sondern auch im wachen Zustand zu einer weniger präzisen Einstellung der eingesetzten Muskelkraft und somit zu einer überhöhten Tap-Kraft beim Finger Tapping.

Betrachtet man den Parameter der Kraft bei Probanden mit mehreren Risikofaktoren im Vergleich zu Kontrollpersonen und Parkinson-Patienten gab es erneut einen signifikanten Unterschied ob es sich um Tapping ohne Vorgabe eines Rhythmus oder mit Vorgabe eines Rhythmus handelte. Beim Metronome Tapping wurde auch bei Probanden mit mehreren Risikofaktoren deutlich mehr Kraft verwendet und statistisch war dieser Unterschied beim Metronome Tapping links stärker ausgeprägt als rechts.

Geht man der Frage nach, ob die Anzahl der Risikofaktoren bei den Probanden in Bezug auf die mittlere maximale Tap-Kraft eine Rolle spielte, erkennt man, dass Probanden mit drei Risikofaktoren eine mehr als doppelt so hohe Tippkraft aufwiesen als die Kontrollen, die Probanden mit einem oder zwei Risikofaktor oder PD-Patienten. Generell zeigte sich, dass je mehr Risikofaktoren die Probanden aufwiesen, desto höhere mittlere maximale Tap-Kräfte wurden erreicht. Bereits bei Probanden mit zwei Risikofaktoren waren deutlich höhere Kraftwerte zu finden als bei Kontrollpersonen, Probanden mit einem Risikofaktor oder Parkinson-Patienten.

Somit ist bei dem Parameter der Kraft auffällig, dass Probanden mit einer größeren Anzahl an Risikofaktoren noch höhere Werte als PD-Patienten hatten. Zu der Erkenntnis, dass eine steigende Anzahl an Risikofaktoren das Risiko an PD zu erkranken erhöht, sind beispielsweise bereits Siderowf et al, Liepelt-Scarfone et al und Ross et al gekommen. (Liepelt 2011, Ross 2012, Siderowf 2012)

Auch bei der Tap-Kraft könnte es daran liegen, dass sich die Risikokohorte den subtilen Veränderungen in der Feinmotorik noch nicht bewusst ist und daher diese durch eine überhöhte Tap-Kraft ausgleicht. Parkinson-Patienten sind sich hingegen ihrer Einschränkungen, zum Beispiel dem Rigor oder der Bradykinese bewusst und bereits daran aus dem Alltag „gewöhnt“, sodass hier ein gewisser Übungseffekt die Defizite kompensieren kann. (Maetzler 2012) Ein anderer Grund könnte sein, dass die Risikokohorten mit zwei oder drei Risikofaktoren eine „elastische“ Kompensationskomponente haben, die bei PD-Patienten aufgrund der Symptome Rigor und Bradykinese zunehmend eingeschränkt wird.

Da offensichtlich die Anzahl der Risikofaktoren eine Rolle auf den Parameter der Kraft spielt, wurde bei der Analyse des Verhaltens von Probanden mit zwei Risikofaktoren in Bezug auf die mittlere maximale Tap-Kraft geschaut, welche Risikofaktoren Auffälligkeiten am stärksten zeigten. Allgemein waren die gemessenen Kraftwerte beim Metronome Tapping erneut viel höher als beim schnellen Tapping ohne vorgegebenen Rhythmus.

Man würde erwarten, dass die HYPRBD-Kohorte die größten Auffälligkeiten aufweist, denn aktuell geht man davon aus, dass die Risikofaktoren Hyposmie und RBD am stärksten prädiktiv für das spätere Auftreten einer Parkinson-Erkrankung sind. (Postuma 2009, Berg 2011, Liepelt 2011, Ross 2012, Siderowf 2012) In dieser Arbeit zeigte jedoch die DEPRBD-Kohorte noch größere Auffälligkeiten als die HYPRBD-Kohorte.

Beim Metronome Tapping hatte sowohl die DEPRBD- als auch die HYPRBD-Kohorte viel höhere Kraftwerte als die DEPHYP-Kohorte und PD-Patienten. In der Gesamtbetrachtung zeigte die DEPRBD-Kohorte die größte mittlere maximale Tap-Kraft beim Tapping beidseits und beim Metronome Tapping rechts. Dies ist eine interessante Beobachtung, wobei die Bedeutung der Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar ist und erst der Langzeitverlauf der Studie Klarheit bringen kann.

Zusammenfassend ist der Parameter der Kraft sehr interessant bei der Feinmotorikuntersuchung von Probanden mit Auffälligkeiten für eine Parkinson-Erkrankung und bei Parkinson-Patienten. Es gibt interessante Beobachtungen bei der RBD-Kohorte, bei den Kohorten mit zwei und drei Risikofaktoren und bei der DEPRBD-Kohorte. Allerdings ist die Bewertung der Aussagekraft schwierig, da Parameter der Kraft beim Finger-Tapping bisher weder an Parkinson-Patienten noch an Probanden mit Risikofaktoren für eine Parkinson-Erkrankung untersucht worden sind. Somit ist die Frage nach Ähnlichkeiten zwischen den Kohorten und PD-Patienten nicht klar zu beantworten und es sind weitere Studien nötig, um beispielsweise mehr Informationen über das Verhalten von PD-Patienten in Bezug auf die Tap-Kraft zu erhalten.

#### 4.3. Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus

Bei den Parametern der Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus wurden die Standardabweichung der maximalen Tap-Kraft, die Standardabweichung der Tap-Dauer und die Standardabweichung des Inter-Peak-Intervalls beim Tapping links und rechts untersucht. Eine größere Standardabweichung ging somit mit einem Rhythmizitätsverlust einher.

Bei der Analyse dieser Parameter bei Kontrollpersonen, Probanden mit einem Risikofaktor und PD-Patienten zeigten sich signifikante Unterschiede in der Standardabweichung der Tap-Dauer beidseits und der Standardabweichung des Inter-Peak-Intervalls rechts. Hierbei unterschieden sich die einzelnen Kohorten mit jeweils einem Risikofaktor jedoch nicht wesentlich voneinander sondern nur gegenüber PD-Patienten.

Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass Parkinson-Patienten bei hoher Geschwindigkeit ihren eigenen Rhythmus nicht beibehalten können und unregelmäßiger werden, ähnliches jedoch nicht bei Probanden mit einem Risikofaktor zu beobachten ist. Dies wäre im Einklang mit den Ergebnissen von Nakamura et al., der bei PD-Patienten einen Verlust der Rhythmizität bei vorgegebenen Rhythmus festgestellt hat. (Nakamura 1978)

Passend zu den oben beschriebenen Befunden fanden sich signifikante Unterschiede zwischen Probanden mit mehreren Risikofaktoren, Kontrollen und PD-Patienten bei der Standardabweichung der Tap-Dauer beidseits und der Standardabweichung des Inter-Peak-Intervalls rechts.

Unterschiede im Tapping rechts in der *SD tap duration* und *SD IPI* gab es zwischen Kontrollen und Probanden mit mehreren Risikofaktoren. Hierbei zeigten Probanden mit zwei Risikofaktoren die größten Ähnlichkeiten mit PD-Patienten, nicht – wie erwartet – die Probanden mit drei Risikofaktoren.

Somit zeigen die Ergebnisse nicht, dass sich Probanden mit einer steigenden Anzahl an Risikofaktoren in Bezug auf die Rhythmizität beim Finger-Tapping ohne Vorgabe eines Rhythmus immer stärker den PD-Patienten ähneln, sondern dass möglicherweise die Kohorte mit zwei Risikofaktoren PD am

meisten „ähnelt“. Ob diese Assoziation auch mit einer erhöhten Konversionsrate aus dieser Gruppe heraus einhergeht, lässt sich jedoch erst im Langzeitverlauf der TREND-Studie beurteilen.

Der Parameter *SD max. tap force* zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontrollen, Probanden mit einem oder mehreren Risikofaktor(en) und PD-Patienten und ist somit vermutlich kein guter Parameter um Auffälligkeiten in der Feinmotorik bei der hier relevanten Fragestellung zu beurteilen.

Bei der genaueren Betrachtung der Kohorten mit jeweils zwei Risikofaktoren gab es signifikante Unterschiede nur bei der Standardabweichung der maximalen Tap-Kraft, nicht jedoch bei der Standardabweichung der Tap-Dauer oder des Inter-Peak-Intervalls, wobei sich tendenziell erneut die DEPRBD-Kohorte von den anderen zwei Kohorten unterschied. Da man anhand der Standardabweichung der maximalen Tap-Kraft jedoch bereits keinen signifikanten Unterschied zwischen Kontrollpersonen und Parkinson-Patienten feststellen konnte, darf dieses Ergebnis nicht überinterpretiert werden.

Analog den Ergebnissen bei den Parametern der Kraft wies die DEPRBD-Kohorte auch bei den Parametern der Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus deutlich höhere Werte auf als die DEPHYP- und HYPRBD-Kohorte. Möglicherweise beeinflusst der Risikofaktor Depression kombiniert mit einer RBD die Feinmotorik stärker als der Risikofaktor Hyposmie. Fraglich bleibt jedoch, ob beispielsweise der Risikofaktor Depression solche motorischen Defizite verursachen könnte und die Rhythmizität so stark beeinflussen könnte. Diese Frage könnte im Langzeitverlauf der Studie untersucht und vermutlich geklärt werden.

Bei der anschließenden Betrachtung der Parameter der Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus fällt besonders auf, dass sich signifikante Unterschiede nur bei den Standardabweichungen der Tap-Dauer und den Standardabweichungen des Inter-Peak-Intervalls ergaben, nicht jedoch bei der Betrachtung der Standardabweichung der maximalen Tap-Kraft. Außerdem konnte anhand dieser Parameter kein Unterschied zwischen Probanden mit

einem Risikofaktor für eine Parkinson-Erkrankung und Parkinson-Patienten nachgewiesen werden. Die Probanden mit zwei Risikofaktoren ähnelten in Bezug auf die Rhythmicität am stärksten den PD-Patienten, wobei die DEPRBD-Kohorte die deutlichsten Veränderungen innerhalb der Kohorten aufwies.

#### 4.4. Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus

Bei den Parametern der Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus wurde die mittlere Abweichung des Inter-Peak-Intervalls (*mean  $\Delta IPI$* ) und die Stärke der Abweichung des Inter-Peak-Intervalls anhand der Standardabweichung  $\Delta IPI$  betrachtet. Bei sämtlichen Betrachtungen ergaben sich signifikante Ergebnisse nur für die mittlere Abweichung des Inter-Peak-Intervalls, nicht jedoch für die Standardabweichung.

Auch hier soll noch einmal darauf hingewiesen werden, dass es sich hierbei um die Beträge von *mean  $\Delta IPI$*  und *SD  $\Delta IPI$*  handelt, da lediglich die Abweichung selber und nicht die Richtung der Abweichung von Interesse ist.

Bei den Parametern der Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Kontrollen, Probanden mit einem, zwei oder drei Risikofaktor(en) und PD-Patienten bei dem *mean  $\Delta IPI$*  beim Metronome Tapping beidseits. Somit konnte erneut das Ergebnis von Nakamura et al. (Nakamura 1978) bestätigt werden, dass PD-Patienten einen Verlust der Rhythmizität bei vorgegebenen Rhythmus aufweisen. Im Hinblick auf die Frage, ob diese Parameter wertvolle Informationen über Auffälligkeiten der Feinmotorik bei Probanden mit einem oder mehreren Risikofaktor(en) für eine Parkinson-Erkrankung liefern, muss diese wohl eher verneint werden. Die unterschiedlichen Kohorten je nach Art und Anzahl an Risikofaktoren unterschieden sich nicht wesentlich voneinander. Ebenfalls wiesen die Kohorten mit zwei Risikofaktoren für eine Parkinson-Erkrankung keine relevanten Gruppenunterschiede untereinander auf, was darauf hindeutet, dass die Parameter der Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus bei der Früherkennung von Auffälligkeiten in der Feinmotorik bei Probanden mit Risikofaktoren für eine Parkinson-Erkrankung nicht gut geeignet sind.

#### 4.5. Limitationen

Mögliche Limitationen sind durch die sequenzielle Durchführung und Auswertung der Daten gegeben. Durch den zeitlichen Verzug zwischen der Testung und der Auswertung der Daten, besteht momentan keine Möglichkeit der sofortigen erneuten Testung unter identischen Bedingungen. Zusätzlich gab es einen Verlust potenziell wertvoller Daten durch unvollständige Datensätze, die aufgrund fehlender Vergleichbarkeit für diese Arbeit nicht verwertet wurden.

Da die Feinmotorik durch viele verschiedene Faktoren beeinflusst wird, ist auch bei dieser Arbeit eine Beeinflussung durch äußere Einflüsse nicht ausgeschlossen. Zwar wurde versucht so viele Störgrößen wie möglich auszuschließen. Dennoch ist es möglich, dass beispielsweise rheumatische oder orthopädische Erkrankungen wie eine Arthritis, Arthrose oder allgemeine Muskelschwäche sowie Medikamente einen Einfluss auf das Finger-Tapping hatten. Bekannte Faktoren wie etwa das Alter, das Geschlecht, UPDRS-Score, MMSE oder BDI wurden in den statistischen Berechnungen berücksichtigt. Dennoch hat beispielsweise eine Depression durchaus weitere Auswirkungen auf die Testung, welche nicht allein durch den BDI dargestellt werden können.

Insbesondere beim Metronome Tapping wäre es durchaus denkbar, dass Individuen nicht fähig waren den gelernten Rhythmus zu reproduzieren, da sie unfähig waren bereits während der Synchronisationsphase den Rhythmus zu erlernen. Unsere Daten wurden erst ab der Phase des self-pacing analysiert, d.h. im Anschluss an die Synchronisationsphase mit Tonvorgabe.

Ein allgemeines Problem der TREND-Studie ist die unterschiedliche Anzahl der Probanden pro Kohorte und dass generell unklar ist, wie viele der Probanden sich tatsächlich in der prämotorischen Phase einer Parkinson-Erkrankung befinden. Problematisch ist vor allem die RBD-Kohorte mit  $n=8$  Personen und die Kohorte mit drei Risikofaktoren ( $n=4$ ), wobei genau diese Kohorten interessante Ergebnisse erbrachten. Dadurch dass teilweise mit sehr geringen Stichproben gerechnet werden musste, ist das Risiko höher eventuell eine

Verzerrung der Ergebnisse zu haben. Dies könnte jedoch durch weitere Studien und größere Probandenzahlen überprüft werden.

#### 4.6. Zusammenfassung

Im Überblick der gesamten aufgeführten und diskutierten Ergebnisse soll den zu Beginn dieser Arbeit gestellten Fragen nachgegangen werden, ob Personen mit ansteigender Anzahl von Risikofaktoren mehr Ähnlichkeiten mit PD-Patienten zeigen. Bei den Parametern der Geschwindigkeit und den Parametern der Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus waren die Ergebnisse der Probanden mit zwei Risikofaktoren dem Verhalten der PD-Patienten am ähnlichsten. Bei den Parametern der Kraft waren es die Probanden mit drei Risikofaktoren. Somit zeigt sich, dass Personen mit mehreren Risikofaktoren mehr Ähnlichkeiten mit PD-Patienten hinsichtlich Feinmotorik haben, wobei die Bedeutung der Anzahl der Risikofaktoren anhand unserer Daten nicht abschließend geklärt werden kann.

Bei der Betrachtung der Art der Risikofaktoren zeigte vor allem die DEPRBD-Kohorte große Auffälligkeiten in der Feinmotorik, wobei auch die HYPRBD-Kohorte vor allem in Bezug auf die Parameter der Geschwindigkeit hoch auffällig war. Somit spielt wohl nicht nur die Anzahl, sondern auch die Art der Risikofaktoren eine Rolle.

In unserer Studie zeigte sich auch, dass ein isolierter Risikofaktor meist noch nicht zu Veränderungen im Finger-Tapping führt. Nur bei dem Parameter der Kraft spielte es eine Rolle, um welchen der drei Risikofaktoren es sich handelte.

Da die TREND-Studie eine longitudinale prospektive Studie ist, in der eine große Anzahl von Probanden über zwanzig Jahre alle zwei Jahre untersucht werden, können die aufgestellten Hypothesen im Verlauf überprüft werden und repräsentative Aussagen getroffen werden. Der Aufbau der Studie als Testserie mit verschiedenen Untersuchungsstationen (klinisch-neurologische Untersuchung, Blutentnahme, Fragebögen, transkranieller Ultraschall, neuropsychologische Tests etc.) wird möglicherweise im Laufe der Zeit eine noch größere Rolle spielen. Dadurch wird es möglich sein, die Ergebnisse der Feinmotorikuntersuchung um Ergebnisse anderer Testungen zu ergänzen und

zu vergleichen, woraus neue Erkenntnisse zur Früherkennung einer Parkinson-Erkrankung gewonnen werden können.

Das Testsystem und die hochpräzisen Sensoren bieten viele Vorteile. Der Aufbau macht eine nahezu untersucherunabhängige und objektive Datenerhebung möglich. Zusätzlich besteht eine hohe Validität und Reliabilität. Durch den Einsatz des Zeigefingers wird der potenziell störende Einfluss eines Lerneffekts auf ein Minimum reduziert, da der Zeigefinger von vornherein bei praktisch allen Menschen maximal trainiert ist. In einer bereits publizierten Studie (Bechtel 2010) wurde gezeigt, dass dieses Testsystem ein gutes diagnostisches Mittel darstellt, um kleinste Auffälligkeiten in der Feinmotorik präzise aufzuzeichnen. Außerdem ist der Versuchsaufbau portabel und kann somit leicht im klinischen Alltag oder in einer Ambulanz zum Einsatz kommen. Mit geringem technischem Aufwand wäre es sogar möglich, die Testung vollautomatisch auf Knopfdruck durch den Probanden durchzuführen.

Für viele Parameter konnten signifikante Unterschiede gefunden werden. Vor allem bei Personen mit zwei oder drei Risikofaktoren für eine Parkinson-Erkrankung, die ähnliche Auffälligkeiten in der Feinmotorik wie PD-Patienten aufwiesen, bleibt es eine wichtige und spannende Frage, ob es sich bei diesen Personen wirklich um diejenigen handelt, die das stärkste Risiko haben an Morbus Parkinson zu erkranken. Die TREND-Studie ermöglicht uns über die Jahre mehr über den natürlichen Krankheitsverlauf, die präklinische Phase und über die Veränderungen im Bereich der Feinmotorik zu lernen. Langfristig wäre es wünschenswert anhand diskreter Auffälligkeiten im Finger-Tapping Personen in der präklinischen Phase einer Parkinson-Erkrankung erkennen zu können, um frühzeitig therapeutisch tätig werden zu können. Um neue Erkenntnisse über die Feinmotorik des Morbus Parkinson zu gewinnen und zur Weiterentwicklung des Testsystems, wären große multizentrische Studien zur Untersuchung der Feinmotorik an Parkinsonpatienten wünschenswert. Aktuell gibt es kaum repräsentative Studien an Parkinsonpatienten im Bereich der Feinmotoriktestung, wobei die MODEP-Studienergebnisse aufgrund der Vergleichbarkeit mit der TREND-Studie für diese Arbeit ideal geeignet waren.

Dennoch sind noch weitere unabhängige Studien auf diesem Gebiet nötig, um die dargestellten Ergebnisse zu bestätigen und um eine Aussage über Sensitivität und Spezifität treffen zu können.

## **5. Zusammenfassung**

Morbus Parkinson zählt zu den weltweit häufigsten chronischen degenerativen neurologischen Erkrankungen, deren Prävalenz mit höherem Alter zunimmt. (de Lau 2004) Durch den demographischen Alterungsprozess wird diese Erkrankung in vielerlei Hinsicht an Bedeutung zunehmen. Ein besonders relevantes Merkmal dieser degenerativen Erkrankung ist die lange präklinische Phase vor der klinischen Diagnose eines Morbus Parkinson. (Postuma 2009) Nicht nur aus medizinischer Sicht, sondern auch aus gesellschaftlicher und gesundheitspolitischer Sicht wird es immer wichtiger, Personen in der präklinischen Phase einer Parkinson-Erkrankung zu identifizieren, um in naher Zukunft frühzeitig mit neuroprotektiven Medikamenten den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen.

Da feinmotorische Veränderungen im Rahmen der Parkinson-Erkrankung komplex und teils sehr subtil sind, werden sie häufig erst am Ende der präklinischen Phase oder als Teil der Diagnosestellung eines Morbus Parkinson im Rahmen der Erhebung des UPDRS-Scores evident. Zu diesem Zeitpunkt sind jedoch bereits 50-60% der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra zugrunde gegangen. (Fearnley 1991)

Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit der Frage nachgegangen, ob Auffälligkeiten in der Feinmotorik nicht schon früher in der präklinischen Phase und somit vor der klinischen Diagnose einer Parkinson-Erkrankung gefunden werden können. Es wurden 329 Personen mit bekannten Risikofaktoren (DEP-, HYP-, RBD-Kohorte, DEPHYP-, DEPRBD-, HYPRBD-Kohorte und DEPHYPRBD-Kohorte) für eine Parkinson-Erkrankung (Leentjens 2003, Postuma 2009, Ross 2012) und 252 Kontrollpersonen sowie 37 PD-Patienten untersucht und verglichen. Hierzu diente einer Apparatur aus einem Kraftsensor und einem PC inklusive Software zur Datenaufnahme und – analyse. Die Probanden wurden aufgefordert im Rahmen eines Speeded Tapping, so schnell und regelmäßig wie möglich 10 Sekunden lang mit dem Zeigefinger auf den Sensor zu tippen. Beim Metronome Tapping wurden die Probanden aufgefordert, nach einer Phase der Synchronisation, einen bestimmten

Rhythmus weiter zu tippen. Die Aufgaben wurden jeweils dreimal beidseits durchgeführt. Ausgewertet wurden Parameter der Geschwindigkeit, der Kraft, der Rhythmizität mit Vorgabe eines Rhythmus sowie ohne die Vorgabe eines Rhythmus.

Bei den Parametern der Geschwindigkeit und den Parametern der Rhythmizität ohne Vorgabe eines Rhythmus waren die Ergebnisse der Probanden mit zwei Risikofaktoren dem Verhalten der PD-Patienten am ähnlichsten. Bei den Parametern der Kraft waren es die Probanden mit drei Risikofaktoren. Somit zeigt sich deutlich, dass Personen mit mehreren Risikofaktoren mehr Ähnlichkeiten mit PD-Patienten hinsichtlich Feinmotorik haben, wobei die genaue Anzahl der Risikofaktoren unklar ist. Möglicherweise haben diese Kohorten wegen der höheren Anzahl an Risikofaktoren das höchste Risiko an einem Morbus Parkinson zu erkranken (Berg 2011, Liepelt 2011, Ross 2012, Siderowf 2012), wobei abgewartet werden muss, welche Probanden im Verlauf eine Parkinson-Erkrankung entwickeln werden.

Bei der Betrachtung der Art der Risikofaktoren zeigte vor allem die DEPRBD-Kohorte große Auffälligkeiten in der Feinmotorik, wobei auch die HYPBRD-Kohorte vor allem in Bezug auf die Parameter der Geschwindigkeit hoch auffällig war.

Ein interessantes Ergebnis dieser Studie ist somit, dass es bei der Betrachtung von Auffälligkeiten der Feinmotorik wohl nicht nur die Anzahl an Risikofaktoren, sondern auch die Art der Risikofaktoren eine Rolle spielt. Das Testsystem ist dazu geeignet, um Unterschiede zwischen gesunden Personen, Risikopersonen für eine Parkinson-Erkrankung und Parkinson-Patienten aufzuzeigen. Möglicherweise sind die Daten sogar so gut, dass man bereits Personen in der präklinischen Phase einer Parkinson-Erkrankung detektieren kann. Weitere unabhängige Studien auf diesem Gebiet sind nötig, um die dargestellten Ergebnisse zu bestätigen und um weitere Erkenntnisse hinsichtlich der klinischen Bedeutung der dargestellten Auffälligkeiten zu bekommen.

## IV. Anhang

### Anhang 1: Zusätzlich erhobene Parameter

#### Anhang1: Zusätzlich erhobene Parameter von Probanden mit einem Risikofaktor versus Kontrolle und PD-Patienten

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood-Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. Betrachtung jeweils von kleinste-Quadrate-Mittelwert+Standardfehler. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu \* Kontrollen (KO); # Probanden mit Depression (DEP); ° Probanden mit Hyposmie (HYP); + Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). PD, Parkinson-Patienten; SD, Standardabweichung; s, Sekunden; ITI, inter tap interval; MIT, mid tap interval; IOI, inter onset interval

	KO	DEP	HYP	RBD	p-Wert 1	PD	p-Wert 2
<b>Tapping Links</b>							
Mean ITI [s]	0.15 (0.004)	0.16 (0.005)	0.15 (0.006)	0.15 (0.02)	0.80	0.16 (0.01)	0.58
SD ITI [s]	0.03 (0.002)	0.02 (0.003)	0.03 (0.003)	0.03 (0.01)	0.90	0.03 (0.005)	0.82
Mean MTI [s]	0.23 (0.005)	0.24 (0.007)	0.24 (0.007)	0.23 (0.03)	0.84	0.27 (0.01)	0.104
SD MTI [s]	0.03 (0.002)	0.02 (0.003)	0.03 (0.003)	0.03 (0.01)	0.84	0.03 (0.005)	0.56
<b>Tapping Rechts</b>							
Mean ITI [s]	0.14 (0.004)	0.15 (0.005)	0.14 (0.005)	0.14 (0.02)	0.42	0.16 (0.01)	0.23
SD ITI [s]	0.02 (0.001)	0.02 (0.001)	0.02 (0.001)	0.02 (0.006)	0.12	0.30 (0.003)*#°	0.002
Mean MTI [s]	0.22 (0.005)	0.23 (0.007)	0.22 (0.007)	0.22 (0.03)	0.38	0.26 (0.01)**°	0.011
SD MTI [s]	0.02 (0.001)	0.02 (0.002)	0.02 (0.002)	0.02 (0.006)	0.30	0.03 (0.003)*#°	0.0002
<b>TapMet Links</b>							
Mean ΔIOI [s]	0.02 (0.003)	0.02 (0.004)	0.02 (0.004)	0.02 (0.01)	0.93	0.05 (0.01)*#°	0.008
SD ΔIOI [s]	0.23 (0.3)	0.79 (0.42)	0.78 (0.44)	0.07 (1.57)	0.61	0.11 (0.66)	0.67
Mean ΔITI [s]	0.34 (0.005)	0.32 (0.007)	0.34 (0.007)	0.32 (0.02)	0.05	0.30 (0.01)**°	0.0002
SD ΔITI [s]	1.03 (4.0)	11.63 (5.71)	5.95 (5.94)	1.80 (21.04)	0.47	0.59 (8.9)	0.56
<b>TapMet Rechts</b>							
Mean ΔIOI							

[s]	0.02 (0.003)	0.02 (0.004)	0.02 (0.004)	0.03 (0.02)	0.86	0.05 (0.01)*#°	0.001
SD ΔIOI [s]	0.16 (0.13)	0.68 (0.19)	0.07 (0.19)	0.01 (0.69)	0.01	0.17 (0.29)	0.14
Mean ΔITI [s]	0.35 (0.005)	0.33 (0.007)	0.35 (0.007)	0.33 (0.03)	0.09	0.30 (0.01)**°	0.0001
SD ΔITI [s]	5.00 (24.45)	71.82 (35.24)	0.25 (36.19)	12.90 (128.5)	0.42	2.73 (54.4)	0.54

## Anhang 2: Zusätzlich erhobene Parameter

### Anhang 2: Zusätzlich erhobene Parameter von Probanden mit mehreren Risikofaktoren versus Kontrolle und PD-Patienten

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood-Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. Betrachtung jeweils von kleinste-Quadrate-Mittelwert+Standardfehler. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu \* Kontrollen (KO); # Probanden mit Depression (DEP); ° Probanden mit Hyposmie (HYP); + Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). PD, Parkinson-Patienten; SD, Standardabweichung; s, Sekunden; ITI, inter tap interval; MIT, mid tap interval; IOI, inter onset interval

	KO	1 RF	2 RF	3 RF	p-Wert 1	PD	p-Wert 2
<b>Tapping Links</b>							
Mean ITI [s]	0.15 (0.004)	0.15 (0.004)	0.15 (0.007)	0.14 (0.03)	0.79	0.16 (0.01)	0.54
SD ITI [s]	0.03 (0.002)	0.03 (0.002)	0.03 (0.003)	0.02 (0.01)	0.99	0.03 (0.005)	0.92
Mean MTI [s]	0.23 (0.005)	0.24 (0.005)	0.24 (0.009)	0.22 (0.04)	0.79	0.27 (0.01)	0.1
SD MTI [s]	0.03 (0.002)	0.03 (0.002)	0.03 (0.003)	0.03 (0.01)	0.99	0.03 (0.005)	0.68
<b>Tapping Rechts</b>							
Mean ITI [s]	0.14 (0.004)	0.14 (0.003)	0.14 (0.007)	0.13 (0.03)	0.83	0.16 (0.01)	0.39
SD ITI [s]	0.02 (0.001)	0.02 (0.001)	0.02 (0.002)	0.01 (0.01)	0.04	0.3 (0.003)*#	0.004
Mean MTI [s]	0.22 (0.005)	0.23 (0.005)	0.22 (0.01)	0.20 (0.37)	0.78	0.26 (0.01)*#	0.02
SD MTI [s]	0.02 (0.001)	0.02 (0.001)	0.03 (0.003)	0.01 (0.01)	0.03	0.03 (0.003)*#	0.0003
<b>TapMet Links</b>							
Mean ΔIOI [s]	0.02 (0.003)	0.02 (0.003)	0.02 (0.006)	0.04 (0.02)	0.83	0.05 (0.01)*#	0.01
SD ΔIOI [s]	0.23 (0.3)	0.76 (0.28)	0.22 (0.57)	0.61 (1.98)	0.48	0.11 (0.66)	0.57
Mean ΔITI [s]	0.34 (0.005)	0.33 (0.005)	0.34 (0.01)	0.31 (0.33)	0.34	0.30 (0.01)*#°	0.002
SD ΔITI [s]	1.03 (4.0)	9.39 (12.05)	75.09 (24.8)	21.53 (86.1)	0.06	0.59 (8.9)	0.09
<b>TapMet Rechts</b>							
Mean ΔIOI [s]	0.02 (0.003)	0.02 (0.003)	0.02 (0.01)	0.02 (0.02)	0.91	0.05 (0.01)*#°	0.001
SD ΔIOI							

[s]	0.16 (0.13)	0.37 (0.13)	0.45 (0.27)	0.10 (0.94)	0.62	0.17 (0.29)	0.73
Mean $\Delta$ ITI [s]	0.35 (0.005)	0.34 (0.005)	0.34 (0.01)	0.34 (0.035)	0.39	0.30 (0.01)*#°	0.001
SD $\Delta$ ITI [s]	5.00 (24.45)	33.40 (24.4)	49.92 (50.14)	15.32 (173.75)	0.49	2.73 (54.4)	0.62

### Anhang 3: Zusätzlich erhobene Parameter

#### **Anhang 3: Zusätzlich erhobene Parameter von Probanden mit zwei Risikofaktoren**

Die Berechnung erfolgte mit der *Likelihood-Ratio* und post-hoc *Student's t-test* mit Bonferroni-Korrektur. Betrachtung jeweils von kleinste-Quadrate-Mittelwert+Standardfehler. P jeweils <0.0125 (p-Wert 1, 0.05 / 4) bzw. <0.010 (p-Wert 2, 0.05 / 5) im Vergleich zu \* Kontrollen (KO); # Probanden mit Depression (DEP); ° Probanden mit Hyposmie (HYP); + Probanden mit *Rapid Eye Movement* (REM)-Schlaf-Störung (RBD). SD, Standardabweichung; s, Sekunden; ITI, inter tap interval; MIT, mid tap interval; IOI, inter onset interval

	DEPHYP	DEPRBD	HYPRBD	p-Wert
<b>Tapping Links</b>				
Mean ITI [s]	0.16 (0.01)	0.14 (0.01)	0.13 (0.01)	0.25
SD ITI [s]	0.03 (0.002)	0.02 (0.004)	0.02 (0.004)	0.63
Mean MTI [s]	0.25 (0.01)	0.24 (0.02)	0.20 (0.02)	0.14
SD MTI [s]	0.03 (0.003)	0.02 (0.005)	0.02 (0.006)	0.40
<b>Tapping Rechts</b>				
Mean ITI [s]	0.15 (0.01)	0.14 (0.01)	0.11 (0.01)	0.015
SD ITI [s]	0.02 (0.005)	0.05 (0.01)	0.01 (0.01)	0.09
Mean MTI [s]	0.24 (0.01)	0.23 (0.02)	0.19 (0.02)	0.09
SD MTI [s]	0.03 (0.01)	0.05 (0.01)	0.01 (0.01)	0.12
<b>TapMet Links</b>				
Mean ΔIOI [s]	0.03 (0.01)	0.01 (0.02)	0.01 (0.02)	0.28
SD ΔIOI [s]	0.07 (0.01)	0.05 (0.16)	0.44 (0.19)	0.23
Mean ΔITI [s]	0.32 (0.01)	0.35 (0.02)	0.35 (0.02)	0.43
SD ΔITI [s]	20.01 (99.5)	7.36 (161.2)	398.40 (190.9)	0.23
<b>TapMet Rechts</b>				
Mean ΔIOI [s]	0.03 (0.01)	0.01 (0.01)	0.02 (0.02)	0.63
SD ΔIOI [s]	0.27 (0.41)	0.15 (0.66)	1.41 (0.78)	0.42
Mean ΔITI [s]	0.34 (0.01)	0.35 (0.02)	0.32 (0.03)	0.71
SD ΔITI [s]	15.70 (75.75)	6.89 (122.74)	290.08 (145.38)	0.26

## V. Literaturverzeichnis

Aarsland, D., et al (1999). "Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinsons disease." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **67**(4): 492-496.

Ashendorf, L., et al (2009). "Motor tests and cognition in healthy older adults." Applied Neuropsychology **16**(3): 171-176.

Bechtel, N., Scahill, R.I., Rosas, H.D., et al (2010). "Tapping linked to function and structure in premanifest and symptomatic Huntington disease." Neurology **75**: 2150-2160.

Beck, A. T. e. a. (1961). "An inventory for measuring depression." Archives of General Psychiatry **4**: 561-571.

Berardelli, A., et al (2001). "Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease." Brain **124**(Pt 11): 2131-2146.

Berg, D., et al (2011). "Enlarged Substantia Nigra Hyperechogenicity and Risk for Parkinson Disease: A 37-Month 3-Center Study of 1847 Older Persons." Archives of Neurology **68**(7): 932-937.

Braak, H., et al. (2003). "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease." Neurobiology of Aging **24**(2): 197-211.

Chaudhuri (2002). "The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **73**(6): 629-635.

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

Criswell, S., et al (2010). "Sensitivity and specificity of the finger tapping task for the detection of psychogenic movement disorders." Parkinsonism&Related Disorders **16**(3): 197-201.

Crosiers, D., et al (2011). "Parkinson disease: Insights in clinical, genetic, and pathological features of monogenic disease subtypes." Journal of Chemical Neuroanatomy **42**(2): 131-141.

de Lau, L. M., et al (2004). "Incidence of parkinsonism and Parkinson's disease in a general population: the Rotterdam Study." Neurology **63**(7): 1240-1244.

de Rijk, M., Launer, LJ, et al (2000). "Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts." Neurology **54**: 21-23.

Deuschl, G., Bain, P. and Brin, M. (1998). "Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee." Movement Disorders **13**(Suppl 3): 2-23.

Diederich, N. J., et al. (2002). "Progressive Worsening of Spatial and Chromatic Processing Deficits in Parkinson Disease." Archives of Neurology **59**(8): 1249-1252.

Fearnley, J. M. a. A. J. L. (1991). "Ageing and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity." Brain **114**(5): 2283-2301.

Folstein, M. F., Folstein, Susan E. and McHugh, Paul R. (1975). "Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." Journal of Psychiatric Research **12**(3): 189-198.

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

Friedrich, C., et al. (2010). "Baroreflex sensitivity and power spectral analysis during autonomic testing in different extrapyramidal syndromes." Movement Disorders **25**(3): 315-324.

Goetz, C. G., et al (2007). "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan." Movement Disorders **22**(1): 41-47.

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

Haehner, A., et al (2007). "Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease." Movement Disorders **22**(6): 839-842.

Hamster, W. (1980). "Die motorische Leistungsserie MLS. Handanweisung." Dr G. Schuhfried GmbH.

Hautzinger, M. B., M. (1993). "Allgemeine Depressions Skala."

Henderson, L., et al (1991). "Scales for rating motor impairment in Parkinson's disease: studies of reliability and convergent validity." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **54**: 18-24.

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

Hummel, T., et al (2007). "Normative data for the Sniffin Sticks including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects." European Archives of Oto-Rhino-Laryngology **264**(3): 237-243.

Iranzo, A., et al. (2010). "Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study." The Lancet Neurology **9**(11): 1070-1077.

Jerome, Y. J. I. S. (1986). "9/Geriatric Depression Scale (GDS)." Clinical Gerontologist **5**(1-2): 165-173.

Johnson, J. K. e. a. (2004). "Isolated Executive Impairment and Associated Frontal Neuropathology." Dementia and Geriatric Cognitive Disorders **17**(4): 360-367.

Kalbe, E. (2004). "DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia." International Journal of Geriatric Psychiatry **19**(2): 136-143.

Kiziltan, E., Barut C., Gelir E. (2006). "A high-precision, low cost system for evaluating finger-tapping tasks." International Journal of Neuroscience **116**: 1471-1480.

Konczak, J., et al (1997). "Control of repetitive lip and finger movements in Parkinson's disease: Influence of external timing signals and simultaneous execution on motor performance." Movement Disorders **12**: 665-676.

Leentjens, A. F. G., et al (2003). "Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: A register study." Movement Disorders **18**(4): 414-418.

Liepert, I., et al (2011). "Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population." Neurobiology of Aging **32**(9): 1599-1606.

Maetzler, W., et al. (2011). "Reduced but not oxidized cerebrospinal fluid glutathione levels are lowered in Lewy body diseases." Movement Disorders **26**(1): 176-181.

Maetzler, W., et al. (2012). "Impaired Trunk Stability in Individuals at High Risk for Parkinson's Disease." PLoS One **7**(3).

Marsh, L., et al (2006). "Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: Report of an NINDS/NIMH Work Group." Movement Disorders **21**(2): 148-158.

Mayer G., K. K., Ploch T, Canisius S, Penzel T, Oertel W, Stiasny-Kolster K (2008). "Quantification of tonic and phasic muscle activity in REM sleep behavior disorder." Journal of Clinical Neurophysiology **25**(1): 48-55.

Merchant, H., et al (2008). "Interval timing and Parkinson's disease: heterogeneity in temporal performance." Experimental Brain Research **184**(2): 233-248.

Meshulam, R. I., et al (1998). "Olfaction in Neurodegenerative Disease: A Meta-analysis of Olfactory Functioning in Alzheimer's and Parkinson's Diseases." Archives of Neurology **55**(1): 84-90.

Müller, A., et al (2002). "Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients." Journal of Neural Transmission **109**(5): 805-811.

Nakamura, R., et al (1978). "Disturbances in rhythm formation in patients with Parkinson's disease: Part 1." Perceptual and Motor Skills **46**: 63-75.

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

Ozen Barut, B. e. a. (2012). "Quantitative Assessment of Finger-Tapping Performances in Patients With Parkinson's Disease." Journal of Neurological Sciences **29**(4): 689-697.

Pal, P. K., et al (2001). "Alternating two finger tapping with contralateral activation is an objective measure of clinical severity in Parkinson's disease and correlates with PET." Parkinsonism&Related Disorders **7**: 305-309.

Parkinson, J. (2002). "An Essay on the Shaking Palsy." Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences **14**(2): 223-236.

Pastor, M. A., et al (1992). "Performance of Repetitive Wrist Movements in Parkinsons-Disease." Brain **115**: 875-891.

Ponsen, M. M., et al (2010). "Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **81**(4): 396-399.

Postuma, R. B., et al (2009). "Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder." Neurology **72**(15): 1296-1300.

Postuma, R. B., Gagnon, J.F. and Montplaisir, J. (2009). "Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease." Brain **132**: 3298-3307.

Postuma, R. B. a. M., J. (2009). "Predicting Parkinson's disease: why, when, and how?" Parkinsonism&Related Disorders **15**(Suppl 3): 105-109.

Riecker, A., et al (2003). "Parametric analysis of rate-dependent hemodynamic response functions of cortical and subcortical brain structures during auditorily cued finger tapping: a fMRI study." Neuroimage **18**(3): 731-739.

Ross, G. W., et al (2008). "Association of olfactory dysfunction with risk of future Parkinson's disease." Annals of Neurology **63**(2): 167-173.

Ross, G. W., et al (2012). "Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience." Parkinsonism&Related Disorders **18**(Suppl 1): 199-202.

Schüpbach, M. W. M., et al (2009). "The segmental progression of early untreated Parkinson disease: a novel approach to clinical rating." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.

Sethi, K. D. (2002). "Clinical aspects of Parkinson disease." Current Opinion in Neurology **15**(4): 457-460.

Shimoyama, e. a. (1990). "The Finger-Tapping Test: A Quantitative Analysis." Archives of Neurology **47**(6): 681-684.

Siderowf, A., et al (2012). "Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome study." Movement Disorders **27**(3): 406-412.

Skodda, S., Rinsche, Heiko, and Schlegel, Uwe (2009). "Progression of dysprosody in Parkinson's disease over time: A longitudinal study." Movement Disorders **24**(5): 716-722.

Stiasny-Kolster, K., et al (2005). "Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for a-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT." Brain **128**(1): 126-137.

Tabrizi, S. J., et al (2009). "Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data." The Lancet Neurology **8**(9): 791-801.

van Hilten, J., et al (1993). "Quantitative assessment of parkinsonian patients by continuous wrist activity monitoring." Electroencephalography and Clinical Neurophysiology **89**: 359-362.

Veazey, C., et al (2005). "Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease." Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences **17**(3): 310-323.

Yahalom, G., et al (2004). "Hand rhythmic tapping and timing in Parkinson's disease." Parkinsonism&Related Disorders **10**: 143-148.