

**Quantitative motorische Analysen und der Einfluss von
Kognition in Parkinsonpatienten mit und ohne Mutation
im *LRRK2* Gen sowie gesunden Mutationsträgern**

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

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

vorgelegt von

Merk, Annegret Elena, geb. Leuser

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schuhmann

Tag der Disputation: 02.12.2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Klinisches Bild	1
1.2.1 Motorische Symptome	2
1.2.2 Nicht-motorische Symptome (NMS).....	4
1.3 Diagnosestellung	6
1.3.1 UK Brain Bank Kriterien	6
1.3.2 Bildgebende Verfahren	7
1.4 Klassifikation und Differentialdiagnosen des Morbus Parkinson.....	8
1.5 Pathophysiologie	9
1.6 Ätiologie.....	9
1.6.1 Genetisch bedingte Parkinsonsyndrome.....	10
1.7 Therapieoptionen.....	14
1.8 Die prämotorische Phase/ Prodromalphase	16
1.9 Fragestellungen	20
2 Studienteilnehmer und Methoden	21
2.1 Die <i>LRRK2</i> -Studie	21
2.2 Studienteilnehmer.....	22
2.2.1 Einschlusskriterien	23
2.2.2 Ausschlusskriterien	23
2.2.3 Aufteilung der Studienteilnehmer	24
2.3 Bewilligung durch die Ethikkommission.....	25
2.4 Methoden.....	25
2.4.1 Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS III)	25
2.4.2 Messung der axialen Motorik mittels Accelerometer	25
2.4.3 Neuropsychologische Testung	30
2.5 Durchführung.....	32
2.6 Statistische Auswertung	33
3 Ergebnisse.....	35

3.1	Fragestellungen A	35
3.1.1	Fragestellung A 1: Gibt es Unterschiede hinsichtlich der quantitativen Motorik?	35
3.1.2	Fragestellung A 2: Unterscheiden sich die Studiengruppen hinsichtlich der Kognition?	42
3.1.3	Fragestellung A 3: Besteht bei den Probanden ein Zusammenhang zwischen der Kognition und der Motorik?.....	47
3.1.4	Fragestellung A 4: Ist der Zusammenhang zwischen Kognition und Motorik mutationsspezifisch?	50
3.1.5	Fragestellung A 5: Welche Auswirkungen der Kognition werden auf Kosten des Dual Task beobachtet?.....	51
3.2	Fragestellungen B	54
3.2.1	Fragestellung B 1: Gibt es Unterschiede hinsichtlich der quantitativen Motorik?	54
3.2.2	Fragestellung B 2: Unterscheiden sich die Studiengruppen hinsichtlich der Kognition?	59
3.2.3	Fragestellung B 3: Besteht bei den Probanden ein Zusammenhang zwischen der Kognition und der Motorik?.....	60
3.2.4	Fragestellung B 4: Ist der Zusammenhang zwischen Kognition und Motorik mutationsspezifisch?	63
3.2.5	Fragestellung B 5: Welche Auswirkungen der Kognition werden auf Kosten des Dual Task beobachtet?.....	64
4	Diskussion.....	67
4.1	Diskussion der Ergebnisse der Fragestellungen A	67
4.1.1	Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung A 1: Gibt es Unterschiede hinsichtlich der quantitativen Motorik?	67
4.1.2	Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung A 2: Unterscheiden sich die Studiengruppen hinsichtlich der Kognition?	70
4.1.3	Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung A3: Besteht bei den Probanden ein Zusammenhang zwischen der Kognition und der Motorik?	72

4.1.4	Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung A4: Falls ja, ist dieser Zusammenhang mutationsspezifisch?	73
4.1.5	Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung A5: Welche Auswirkungen der Kognition werden auf Kosten des Dual Task beobachtet?	73
4.2	Diskussion der Ergebnisse der Fragestellungen B	75
4.2.1	Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung B1: Gibt es Unterschiede hinsichtlich der quantitativen Motorik?	75
4.2.2	Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung B2: Unterscheiden sich die Studiengruppen hinsichtlich der Kognition?	76
4.2.3	Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung B3: Besteht bei den Probanden ein Zusammenhang zwischen der Kognition und der Motorik?	77
4.2.4	Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung B4: Falls ja, ist dieser Zusammenhang mutationsspezifisch?	78
4.2.5	Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung B5: Welche Auswirkungen der Kognition werden auf Kosten des Dual Task beobachtet?	78
4.3	Limitationen	79
4.4	Ausblick	80
5	Zusammenfassung	81
	Tabellenverzeichnis	84
	Abbildungsverzeichnis	85
	Literaturverzeichnis	86
	Danksagung.....	xv
	Lebenslauf	xvi

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AD	Autosomal Dominant
AR	Autosomal Rezessiv
BDI	Beck Depressions Inventar
CBD	Corticobasale Degeneration
COMT	Catechol-O-methyltransferase
CT	Computertomographie
DTC	Dual Task Costs
DTS	Dual Task Speed
GDS	Geriatrische Depressionsskala
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
kb	Kilo-Basenpaare
L-Dopa	Levodopa
LK	Lewy-Körperchen
LN	Lewy-Neuriten
LRRK2	leucin rich repeat kinase 2
m	Meter
MAO	Monoaminoxidase
MMST	Mini Mental Status Test
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MP	Morbus Parkinson
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMS	Nicht-motorische Symptome
NPI	Neuropsychiatrisches Inventar
PD RFQ	Parkinson's Disease Risk Factor Questionnaire
PDSS	Parkinson's Disease Sleeping Scale
PET	Positronen- Emissions- Tomographie
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese

REM	Rapid eye movement
RF	Risikofaktor
s	Sekunde
SN	Substantia nigra
SNpc	Substantia nigra pars compacta
SPECT	Single-Photon-Emission-Computertomographie
STS	Single Task Speed
TCS	Transkranielle B-Mode Sonografie
TMT	Trail Making Test
UPDRS	Unified Parkinson´s Disease Rating Scale
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Der Morbus Parkinson (MP) ist eine chronisch progredient verlaufende neurodegenerative Erkrankung, die aufgrund von Dopaminmangel zu extrapyramidal-motorischen Symptomen führt. Das typische Bild des Morbus Parkinson wurde erstmals 1817 von dem englischen Arzt James Parkinson detailliert beschrieben [1].

1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der Parkinsonerkrankung erhöht sich mit zunehmendem Alter von ungefähr 1,8% bei über 65-Jährigen auf bis zu 4% bei über 85-Jährigen [2,3]. Somit ist der Morbus Parkinson die zweithäufigste chronisch progrediente neurodegenerative Erkrankung nach dem Morbus Alzheimer [4]. Der größte Risikofaktor für eine Parkinsonerkrankung ist das Alter. Daher ist angesichts der demographischen Entwicklung mit stetig steigenden Patientenzahlen zu rechnen [5,6]. Nach Angaben der Deutschen Parkinsongesellschaft e.V. sind in Deutschland momentan bereits rund 250.000 Patienten an Morbus Parkinson erkrankt [7]. Die Erkrankung beginnt im Durchschnitt um das 60. Lebensjahr, wobei eine breite Streuung des Alters bei Diagnosestellung vorliegt [8]. Trotz immer besser werdender Behandlungsmöglichkeiten ist das Parkinsonsyndrom bislang nicht kausal, sondern nur symptomatisch therapierbar.

1.2 Klinisches Bild

Die Diagnose des Morbus Parkinson wird klinisch anhand der Kriterien der UK Brain Bank gestellt [9] (vgl. Kapitel 1.3. Diagnosestellung). Ein unilateraler Beginn der motorischen Symptome sowie eine lange Prodromalphase mit einschleichender Symptomatik sind typisch [8,10]. Auch im späteren Krankheitsverlauf, wenn die Symptomatik bilateral auftritt, kann meist weiterhin eine Seitenbetonung festgestellt werden.

Weitere klinisch auffallende Merkmale sind ein vermindertes Mitschwingen der Arme und ein gebeugter, kleinschrittiger Gang, das sogenannte Salben- und Maskengesicht, das durch Hyperhidrose, Seborrhoe und Hypomimie entsteht, eine Hypophonie und Dysphagie sowie eine verminderte Lidschlagfrequenz [8].

1.2.1 Motorische Symptome

Bradykinese

Eine zentrale Rolle in der Diagnosestellung spielt das Kardinalsymptom Bradykinese, eine Verlangsamung der Bewegung. Diese kann sich auch in Form einer Hypokinese mit verkleinerter Amplitude von ausgeführten Bewegungen, bis hin zur Akinese, einer stark herabgesetzten oder fehlenden Bewegung, darstellen.

Die veränderten Bewegungsmuster zeigen sich unter anderem in grobmotorischen Bewegungsabläufen wie dem Aufstehen von einem Stuhl oder feinmotorisch in einer Mikrographie. Sie stellen häufig im Alltag eine starke Beeinträchtigung für den Betroffenen dar. Als komplexe Extremform der Hypokinese, die in der Regel wenig bis gar nicht auf dopaminerge Therapie anspricht, kann es im späteren Krankheitsverlauf zum Phänomen des Freezing kommen, bei dem der Patient in plötzlicher Bewegungslosigkeit verharrt, bis er, durch einen externen Reiz oder eine individuelle Strategie, die Starthemmung überwinden und seine Bewegung fortsetzen kann. Das Freezing tritt oft in Verbindung von Gehen mit anderen komplexen Anforderungen wie beispielsweise Sprechen auf, sowie beim Beginn einer Bewegung, bei Richtungsänderungen oder beim Auftreten von Hindernissen [11].

Tremor

Ein weiteres Kardinalsymptom, das bei über 70% der Parkinsonpatienten auftritt, ist der Ruhetremor mit einer Frequenz von vier bis sechs Hertz. Dieser beginnt meist distal unilateral und breitet sich im Verlauf der Erkrankung in der Regel auf die Gegenseite aus [12]. Allerdings ist das Fehlen eines Ruhetremors kein Ausschlusskriterium für eine Parkinsondiagnose.

Rigor

Der Begriff Rigor beschreibt die unwillkürliche Erhöhung des Muskeltonus, der dem Untersucher als Widerstand bei passiver Durchbewegung eines Gelenks begegnet. Durch regelmäßiges kurzes Nachlassen des Widerstands entsteht das sogenannte „Zahnradphänomen“ [8].

Die Ausprägung des Symptoms verstärkt sich, wenn gleichzeitig die Aufmerksamkeit des Patienten auf die Bewegung oder Anspannung eines anderen Körperteils gelenkt wird [13].

Posturale Instabilität

Die posturale Instabilität ist das Kardinalsymptom des Parkinsonsyndroms, welches besonders mit einem Verlust an Selbstständigkeit und Unabhängigkeit assoziiert ist [14]. Sie stellt in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung gehäuft die Ursache für Stürze und sturzbedingte Verletzungen dar und erhöht somit die Morbidität und Mortalität [8]. Zusätzlich führt ein Sturzgeschehen häufig zu psychischen Folgen im Sinne einer verstärkten Ängstlichkeit vor einem weiteren Ereignis und dadurch zu einer Rückzugstendenz und geringerem Vertrauen des Patienten in seine Fähigkeiten [15]. Die posturale Kontrolle ist die Basis für das freie Stehen und Gehen [16]. Posturale Reflexe sorgen dafür, dass die Ausrichtung des Körpers im Raum bei Abweichung von der Normalposition angepasst wird. Bei Parkinsonpatienten scheint dieser unwillkürliche Vorgang gestört zu sein und muss stattdessen durch eine willkürliche Leistung ersetzt werden. Allerdings wird die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts durch eine Vielzahl von peripheren und zentralen Komponenten beeinflusst [17]. Auch der Grad der Aufmerksamkeit und kognitive Faktoren spielen dabei eine Rolle. Dies konnte unter anderem anhand von Dual Task Testungen belegt werden [18]. Die komplexen pathophysiologischen Vorgänge, die zur posturalen Instabilität bei Parkinsonpatienten führen, sind noch nicht bis ins Detail bekannt [14]. Obwohl die posturale Instabilität augenscheinlich vor allem im späteren Verlauf der Erkrankung auftritt und einen Marker für die Progression der Symptomatik darstellt [15,19], kann sie bereits bei Diagnosestellung oder eventuell schon präklinisch vorhanden sein, wird dann aber noch verhältnismäßig gut kompensiert [20].

1.2.2 Nicht-motorische Symptome (NMS)

Der Morbus Parkinson war historisch bedingt und durch die Offensichtlichkeit der motorischen Auffälligkeiten lange Zeit beinahe ausschließlich für seine motorischen Symptome bekannt. Allerdings geben in Studien über 95% der Patienten NMS an [21,22]. Im Laufe der Erforschung der Erkrankung wurde eine Vielzahl variabler nicht-motorischer Symptome in das Bewusstsein der Untersucher gerückt. Inzwischen ist weitgehend bekannt, dass die NMS für die Betroffenen häufig eine ebenso große, manchmal sogar größere Einschränkung der Lebensqualität darstellen, wie die motorischen Symptome [23]. Jedoch wird noch immer vielen nicht-motorischen Beschwerden zu wenig Beachtung geschenkt, weshalb sie auch nicht immer behandelt werden – sofern eine Behandlung möglich ist. Teilweise werden die Symptome von den Patienten selbst nicht mit der Erkrankung assoziiert und somit auch nicht dem Arzt mitgeteilt oder die Beschwerden bringen die Patienten in Verlegenheit [24].

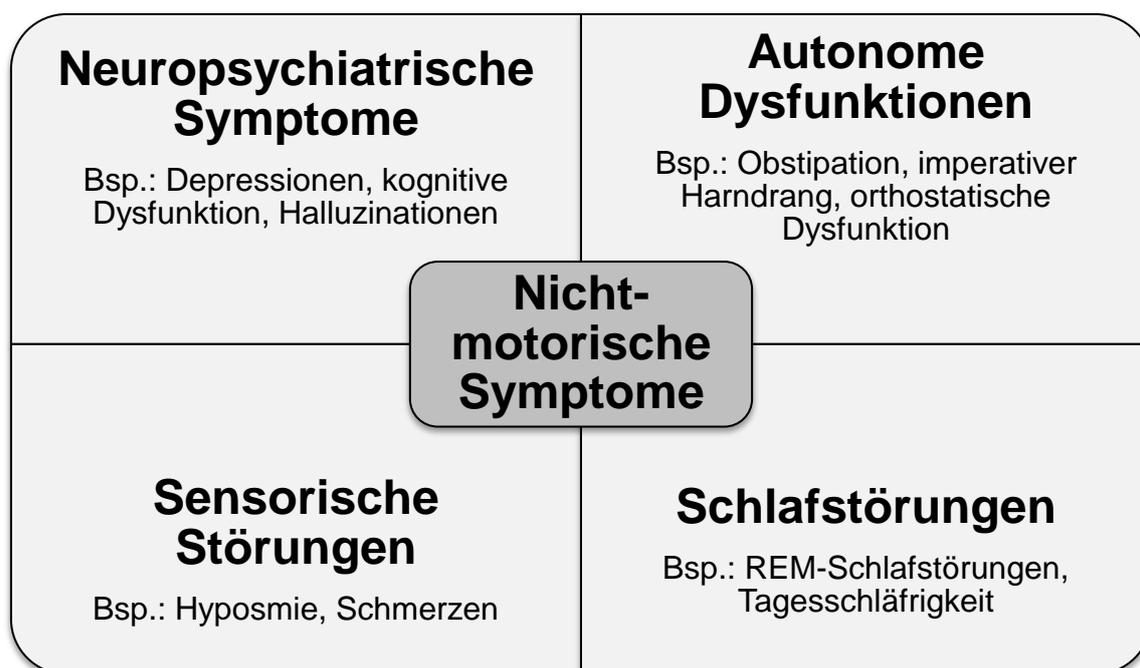


Abb. 1: Übersicht über die Hauptgruppen nicht-motorischer Symptome
REM = Rapid Eye Movement

Neuropsychiatrische Symptome

Zu den häufigsten NMS gehören neuropsychiatrische Manifestationen wie kognitive Beeinträchtigungen. 20-30% der neu diagnostizierten Parkinsonpatienten

weisen leichte kognitive Defizite auf, die nicht den diagnostischen Kriterien einer Demenz entsprechen. Diese Gruppe hat ein wesentlich höheres Demenzrisiko als Parkinsonpatienten, die im Frühstadium noch keine kognitiven Defizite aufweisen [25]. Vor allem die mentale Flexibilität, die Aufmerksamkeitsteilung und die Reaktionszeit sind bei Parkinsonpatienten ohne Demenz beeinträchtigt [26]. Die Inzidenz der kognitiven Defizite steigt mit der Erkrankungsdauer und beeinträchtigt stark die subjektive Lebensqualität, auch wenn die kognitiven Einschränkungen oft noch relativ lange kompensiert werden können und erst im Verlauf alltagsrelevant werden [27]. Das Risiko einer Demenzentwicklung bei Parkinsonpatienten ist mit 75% innerhalb von zehn Jahren sehr hoch [25].

Weitere häufige neuropsychiatrische Manifestationen sind depressive Störungen, die mit einer Prävalenz von 30-40% angegeben werden, wobei die Angabe der Prävalenz je nach Diagnosekriterien stark differiert [28]. Depressionen stellen neben kognitiver Dysfunktion und motorischen Einschränkungen einen Haupteinflussfaktor für die subjektiv empfundene Lebensqualität der betroffenen Parkinsonerkrankten dar [29].

Es treten bei etwa 13% der Patienten mit Morbus Parkinson Psychosen mit Halluzinationen und bei ungefähr 20% der Patienten Angstzustände auf [30,31].

Autonome Dysfunktionen

Autonome Dysfunktionen wie Obstipation, orthostatische Hypotonie, Nykturie und imperativer Harndrang sind ebenfalls häufige Symptome von Parkinsonpatienten [22]. Sexuelle Dysfunktionen sowie eine gestörte Thermoregulation im Sinne einer erhöhten Kälteempfindlichkeit oder starkem Schwitzen konnten gleichfalls festgestellt werden. Eine Zunahme einiger dieser autonomen Symptome wird bei höherem Alter und Schweregrad der Parkinsonerkrankung beobachtet [32].

Schlafstörungen

Es treten sowohl Störungen des Nachtschlafs als auch vermehrte Tagesschläfrigkeit bei Menschen mit Morbus Parkinson auf [33]. Zusätzlich leiden viele Parkinsonpatienten unter dem Fatigue-Syndrom, welches durch ein Gefühl von Erschöpfung und einem Mangel an Energie gekennzeichnet ist [22].

Die Qualität des Nachtschlafs ist u.a. durch REM-Schlafstörungen gestört. Während normalerweise ein Verlust des Muskeltonus die REM-Schlafphase auszeichnet, fehlt diese atonische Phase bei REM-Schlafstörungen. Es kommt im Gegenteil in der Traumphase zu Sprechen, Schreien und auch zu starken Bewegungen der Arme und Beine im Schlaf. Dadurch, dass die häufig lebhaften Träume und Alpträume „ausgelebt“ werden, kommt es nicht selten zu Verletzungen der eigenen Person oder des Bettnachbars [34]. Andere Aspekte der Erkrankung wie nächtliche Unterbeweglichkeit, Stimmung, häufiger Harndrang, Nebenwirkungen der Medikation etc. können den Nachtschlaf ebenfalls beeinträchtigen.

Sensorische Störungen

Beim Parkinsonsyndrom treten häufig sensorische Störungen wie Riechstörungen auf. Eine Hyposmie kann bei 70-90% der Patienten diagnostiziert werden [35,36]. Des Weiteren können Schmerzen und Parästhesien beobachtet werden [22].

1.3 Diagnosestellung

1.3.1 UK Brain Bank Kriterien

Die Diagnose Morbus Parkinson wird in der Regel klinisch anhand der UK Brain Bank Kriterien gestellt [9]. Es kann von der Diagnose Morbus Parkinson gesprochen werden, wenn zusätzlich zur Bradykinese mindestens ein weiteres motorisches Kardinalsymptom auftritt.

Das Krankheitsstadium, in dem sich die Patienten befinden, wird mittels der Skala nach Hoehn und Yahr festgelegt [37]. Die Zuordnung zu einem Stadium erfolgt anhand der motorischen Beeinträchtigung. Ursprünglich umfasste die Skala 5 Stufen (1-5), sie wurde jedoch um die Stufen 0, 1.5 und 2.5 ergänzt. Tabelle 1 zeigt die Abstufung der Krankheitsintensität.

Tabelle 1: Modifizierte Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr, modifiziert nach [38]

Stadium	Symptome
0	Keine Symptome
1	Unilaterale Manifestation
1.5	Unilaterale Manifestation mit axialer Beteiligung
2	Bilaterale Manifestation ohne Gleichgewichtsstörungen
2.5	Milde bilaterale Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest
3	Milde bis moderate bilaterale Erkrankung mit posturaler Instabilität; körperlich unabhängig
4	Schwere Behinderung, Gehen und Stehen ohne Hilfe möglich
5	Ohne Hilfe rollstuhlpflichtig oder bettlägerig

1.3.2 Bildgebende Verfahren

1.3.2.1 Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)

Die konventionelle strukturelle Bildgebung des Gehirns wie die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) wird in der Routinediagnostik einer Parkinsonerkrankung nur zur differentialdiagnostischen Abklärung gegenüber sekundären oder atypischen Parkinsonsyndromen eingesetzt[39], da keine diagnoseweisenden strukturellen Veränderungen bei der Parkinsonerkrankung vorliegen. Hochauflösende MRTs, spezielle Wichtungen und Algorithmen sind derzeit jedoch in der Entwicklung und können möglicherweise in der Zukunft zur Diagnosestellung und Bestimmung des Verlaufs beitragen[40].

1.3.2.2 Transkranielle B-Mode Sonografie (TCS)

Bereits 1995 wurde mittels B-Mode Sonographie eine Hyperechogenität der Substantia nigra (SN) festgestellt, die als typisches Zeichen für eine Parkinsonerkrankung eruiert und in Folge bestätigt werden konnte [41]. Die Transkranielle B-Mode Sonografie ist ein nicht-invasives, schnell und unkompliziert durchführbares und kostengünstiges Verfahren, anhand dessen sich eine vergrößerte Fläche und stärkere Intensität des echoreichen Signals im anatomischen Bereich der SN (Hyperechogenität der SN) feststellen lässt. Mit einer Sensitivität von 90,7% und einem positiven prädiktiven Wert von 92,2% nimmt die TCS einen hohen Stellenwert in der Frühdiagnose und Differentialdiagnose

der Parkinsonerkrankung ein [42]. Es konnte sogar bei klinisch noch Gesunden über 50-Jährigen bei erhöhter Echogenität der SN ein relatives Risiko von 17,37 für die Entwicklung einer Parkinsonerkrankung innerhalb von 3 Jahren festgestellt werden [43]. Die Hyperechogenität der SN bleibt im Verlauf der Erkrankung relativ stabil, so dass sie als Marker zur Früherkennung bei Risikopersonen für eine Parkinsonerkrankung geeignet scheint [44].

1.3.2.3 Single-Photon-Emission-Computertomographie (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die szintigraphischen Verfahren SPECT und PET können funktionelle und biochemische Veränderungen im nigrostriatalen System anhand radioaktiv markierter Tracer bereits in frühen Krankheitsstadien nachweisen [45]. Für beide Methoden wurde eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung präsynaptischer dopaminerger Dysfunktion, wie sie bei der Parkinsonerkrankung vorliegt, nachgewiesen [46]. SPECT und PET sind allerdings mit einer Strahlenbelastung und hohen Kosten verbunden, so dass sie sich nicht als Screening-Instrumente eignen.

1.4 Klassifikation und Differentialdiagnosen des Morbus Parkinson

Die häufigste Form des Morbus Parkinson ist mit 75% das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS), welches gemeinsam mit den hereditären Parkinson-Syndromen die Gruppe des primären Parkinson-Syndroms bildet [6,8], auch Morbus Parkinson (MP). Des Weiteren kann das Parkinson-Syndrom medikamentös induziert werden, z.B. durch Dopaminrezeptorblocker wie bestimmte Neuroleptika und Antiemetika [47], oder es kann durch Schädigung der Basalganglien, z.B. in Folge von Intoxikationen [48], wiederholten Schädeltraumata [49], infektiösen Erkrankungen [50] und vaskulär bedingt [51] zu einem sekundären Parkinson-Syndrom kommen. Auch der Formenkreis der Atypischen Parkinson-Syndrome, zu denen die Multisystematrophie (MSA), die Progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und die Corticobasale Degeneration (CBD) gehören, weist unter anderem Symptome der Parkinsonerkrankung auf [8].

1.5 Pathophysiologie

Das Parkinsonsyndrom entsteht durch neurodegenerative Veränderungen im extrapyramidal-motorischen System, vor allem der Basalganglien.

Die extrapyramidal-motorischen Symptome des Parkinsonsyndroms werden durch den Verlust von melaninhaltigen dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra pars compacta (SNpc), die sich im Mesenzephalon befindet, verursacht. Die Depigmentierung der SNpc, die durch den Untergang der melaninhaltigen dopaminergen Neuronen entsteht, ist makroskopisch als Blässe im Präparat sichtbar [52]. Die Neurone leiten physiologisch über ihre Axone Dopamin ins Striatum (Nucleus caudatus und Putamen), wo es über die Erregung des Thalamus zu einer Erregung des Cortex cerebri kommt. Durch den Verlust der dopaminergen Neuronen in der SNpc entsteht ein Dopaminmangel im Striatum, der zu einem relativen Überwiegen von Acetylcholin führt. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Hemmung des Thalamus, welche wiederum die motorische Stimulation des Cortex cerebri vermindert. Somit werden vor allem die motorischen Symptome des Morbus Parkinson erklärt [53].

Die Parkinsonerkrankung gehört zur Gruppe der Proteinfaltungserkrankungen, genauer den Synucleinopathien. Es kommt zu einer Ablagerung des fehlgefalteten Proteins α -Synuclein in Form von intrazellulären Einschlüssen, die beim Morbus Parkinson als Lewy-Körperchen (LK) bezeichnet werden. Lewy-Körperchen, die sich in den verbliebenen dopaminergen Neuronen der SNpc und anderen Bereichen des Gehirns von Patienten mit Morbus Parkinson finden lassen [54], sind intrazelluläre Einschlusskörperchen, die größtenteils aus dem fehlgefalteten, aggregierten Protein α -Synuclein bestehen, aber unter anderem auch Anteile von Ubiquitin, phosphorylierten Neurofilamenten und anderen Proteinen enthalten [55]. Zusätzlich wurden auch sogenannte Lewy-Neuriten gefunden, welche längliche Aggregate in den Neuriten der Neurone darstellen [56].

1.6 Ätiologie

Die genauen Mechanismen der Entstehung der Parkinsonerkrankung sind bislang nicht vollständig bekannt. Unter anderem spielen oxidativer Stress, der

durch einen verminderten Abbau oder die vermehrte Produktion freier Radikale entsteht, sowie eine mitochondriale Dysfunktion als Auslöser für den Untergang der dopaminergen Neurone eine Rolle [57,58].

Es konnte bereits eine Reihe von Risikofaktoren für das Parkinsonsyndrom bestimmt werden. Ein erhöhtes Risiko geht mit an Parkinson erkrankten Verwandten 1. und 2. Grades einher [59,60]. Auch das Geschlecht spielt eine Rolle, denn Männer haben ein etwa doppelt so hohes Erkrankungsrisiko wie Frauen [5]. Eine mittels transkranieller Sonografie diagnostizierbare Hyperechogenität der Substantia nigra ist ebenfalls mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert [61]. Bewohner ländlicher Regionen und Menschen, die Chemikalien ausgesetzt sind wie sie in der Landwirtschaft eingesetzt werden, beispielsweise Pestiziden, Herbiziden und Fungiziden, haben ebenso ein erhöhtes Risiko. Wiederholte Kopfverletzungen wie sie beim Boxen auftreten können, oder auch schwere Kopfverletzungen sind weitere Risikofaktoren. Auf metabolischer Ebene wurde eine Korrelation zwischen der Parkinsonerkrankung und Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt [60].

Studien geben Hinweise darauf, dass regelmäßigem Koffein- und Tabakkonsum möglicherweise eine protektive Funktion zugesprochen werden kann [59,60,62].

Die Hypothese zur Entstehung von Parkinson als eine Interaktion zwischen genetischen Risikofaktoren und Umwelteinflüssen findet großen Zuspruch [63,64]. Vor allem der Genetik wird in der Parkinsonforschung eine immer wichtigere Rolle zugesprochen [4].

1.6.1 Genetisch bedingte Parkinsonsyndrome

Jeder zehnte Parkinsonpatient hat eine positive Familienanamnese, was ein starker Hinweis auf eine genetische Komponente bei der Entstehung von Parkinson ist [65].

Bisher wurden 18 Genorte identifiziert, deren Mutationen überwiegend eine monogenetische Parkinsonerkrankung verursachen können oder Risikovarianten darstellen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Trägern von Mutationen des *LRRK2* Gens, welche den größten Anteil der autosomal dominant ver-

erbten Parkinsonerkrankungen verursachen [66]. Tabelle 2 bietet eine Übersicht über die bisher bekannten Gene, deren Mutationen für familiäre Formen des Parkinson-Syndroms verantwortlich sind.

Tabelle 2: Übersicht über die bisher bekannten Gene, die für monogenetischen Formen des MP verantwortlich sind

AD = Autosomal Dominant, AR = Autosomal Rezessiv, RF = Risikofaktor, SNCA = α -Synuclein, PINK = PTEN-induzierte putative Kinase, LK = Lewy-Körperchen, MP = Morbus Parkinson, IPS = Idiopathisches Parkinson-Syndrom, modifiziert nach [4,67]

Name	Gen	Locus	Erbgang	Klinische Charakteristika / Kommentar
PARK 1	SNCA	4q21	AD	Erstes identifiziertes Parkinsongen, kodiertes Protein ist Hauptbestandteil der LK
PARK 2	PRKN	6q25	AR	Häufigste Form des früh beginnenden MP, langsame Progression
PARK 3	?	2p13	AD	Ähnlich IPS
PARK 4	SNCA	4q21	AD	Duplikationen und Triplikationen des SNCA-Gens, schwerer Krankheitsverlauf
PARK 5	UCHLI	4p14	AD	Ähnlich IPS
PARK 6	PINK1	1p35	AR	Zweithäufigste Form des früh beginnenden MP, langsame Progression
PARK 7	DJ-1	1p36	AR	Selten, langsame Progression
PARK 8	LRRK2	12q12	AD	Häufigste Form des dominanten MP, klinisch ähnlich IPS
PARK 9	ATP13AZ	1p36	AR	Komplexer Phänotyp mit pyramidaler Degeneration, progressiver supranukleäre Blickparese, kognitiver Dysfunktion
PARK 10	?	1p32	AD	Ähnlich IPS
PARK 11	GIGYF2?	2q36	AD	Ähnlich IPS
PARK 12	?	Xq	?	
PARK 13	OMI/HTRA2	2p13	AD	Ähnlich IPS
PARK 14	PLA2G6	22q13.1	AR	Dystonie, Parkinsonismus, Pyramidenbahnzeichen, kognitive Dysfunktion
PARK 15	FBXO7	22q12	AR	Früh beginnender MP, schwerer Phänotyp
PARK 16	?	1q32	RF	
PARK 17	VPS35		AD	Ähnlich IPS
PARK 18	EIF4G1		AD	Ähnlich IPS

1.6.1.1 Leucin rich repeat kinase 2 (LRRK2)

Das *LRRK2* Gen, auch als PARK 8 Locus bezeichnet, befindet sich auf dem Chromosom 12 [68]. Es ist mit 144kb ein großes Gen, besitzt 51 Exons und kodiert für 2527 Aminosäuren. Das kodierte Protein Dardarin, das der ROCO (Ras in complex)-Protein-Familie zugeordnet werden kann, ist multifunktionell und unter anderem an Interaktionen von Proteinen, Kinaseaktivitäten und GTPase-Aktivitäten beteiligt [69,70]. Abb. 2 veranschaulicht die genetische Struktur des *LRRK2* Gens. LRRK2 wird zerebral vor allem in Neuronen von Cortex, Striatum und Hippocampus und in verhältnismäßig geringer Dichte in Neuronen der Substantia nigra exprimiert. Extrazerebral wird es in Organen wie Lunge, Leber und Milz gefunden [4].

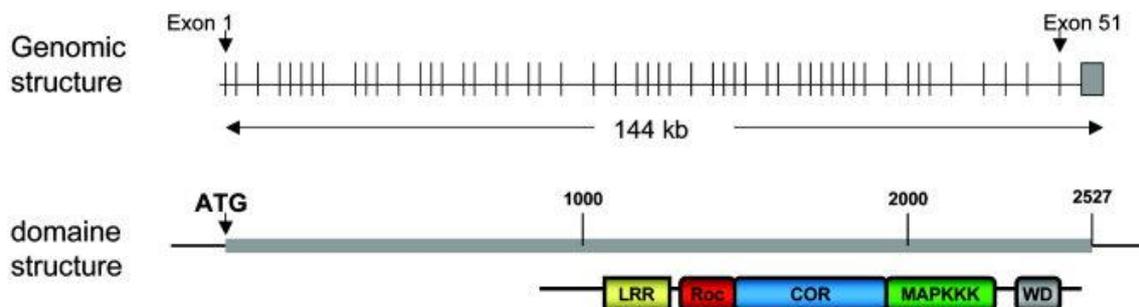


Abb. 2: Genetische Struktur und funktionelle Domänen des *LRRK2* Gens

Roc = Ras of complex proteins, COR = C-terminal of Roc, MAPKKK = mitogen activated kinase kinase kinase, WD = Beta-Propeller, Abb. entnommen aus: [71]

Für das *LRRK2* Gen wurden bereits über 50 Variationen entdeckt, deren Pathogenität allerdings nur in wenigen Fällen erwiesen ist [72]. Bei den Mutationen handelt es sich um Missense-Mutationen. Genmultiplikationen oder Deletionen wurden nicht beobachtet [73].

Epidemiologie

Mutationen im *LRRK2* Gen sind, mit bis zu 10% bei den familiären und etwa 3% bei den sporadischen Parkinsonerkrankung, die häufigsten genetischen Ursachen, die für eine autosomal dominant vererbte Parkinsonerkrankung verantwortlich sind [74].

Es wurden bisher sieben erwiesenermaßen pathogene Mutationen im *LRRK2* Gen identifiziert: p.R1441C, p.R1441G, p.R1441H, p.Y1699C, p.G2019S, p.I2020T, p.N1437S [4,75]. Die häufigste pathogene Mutation überhaupt und

die am besten untersuchte ist p.G2019S, die in bis zu 7% der Fälle familiärer Parkinsonerkrankungen und 1-2% der sporadischen Erkrankungen vorkommt [74]. Die Vererbung findet mit unvollständiger Penetranz statt [76]. So liegt die Penetranz der p.G2019S-Mutation zwischen 33% und 90% bei 80-Jährigen, was bedeutet, dass nicht alle Mutationsträger Symptome einer Parkinsonerkrankung entwickeln müssen [77]. Das Risiko einer Parkinsonerkrankung ist bei einer p.G2019S-Mutation im *LRRK2* Gen mit 28% im Alter von 59 Jahren, 51% mit 69 Jahren und 74% mit 79 Jahren altersabhängig [66].

Klinisches Bild

Das klinische Bild der erkrankten *LRRK2*-Mutationsträger gleicht dem von IPS-Patienten. Die Patienten reagieren gleichfalls mit einer Verbesserung der Symptomatik auf dopaminerge Therapie [78]. Das mittlere Alter bei Beginn der Symptome liegt leicht unter dem der IPS-Patienten, sodass die durchschnittliche Erkrankungsdauer länger ist [66,79]. Allerdings weisen die erkrankten *LRRK2*-Mutationsträger einen benigneren Verlauf auf. So können die Patienten auch nach langjähriger Krankheitsdauer niedrigeren Hoehn und Yahr Stadien zugeordnet werden als Patienten derselben Krankheitsdauer mit IPS. Das Kardinalsymptom Tremor tritt im Vergleich mit IPS-Patienten jedoch eher häufiger auf [80]. Im Bereich der Kognition zeigen die erkrankten *LRRK2*-Mutationsträger bessere Leistungen und haben eine niedrigere Demenzrate [25,66]. Die Depressionsrate ist unter den *LRRK2*-Mutationsträgern höher als bei Patienten mit IPS. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die längere Erkrankungsdauer und das Bewusstsein des Mutationsstatus mit dem damit verbundenen Risiko einer Vererbung an die eigenen Nachkommen [79]. Erkrankte *LRRK2*-Mutationsträger weisen eine geringere Hyposmie auf als IPS-Patienten. Im Test zur Farbumterscheidung schneiden die Parkinsonpatienten mit *LRRK2*-Mutationsstatus dagegen schlechter ab [80].

Pathophysiologie

Zumindest manche pathogenen Mutationen des *LRRK2* Gens scheinen zu einer erhöhten Kinaseaktivität zu führen, die als Voraussetzung für die Neurotoxizität erscheint [81]. Die neuropathologischen Befunde bei *LRRK2*-

Mutationsträgern zeigen sich heterogen. Es wurden bisher typische Befunde von Lewy-Körperchen wie bei IPS gefunden, allerdings auch Befunde, die eine Ähnlichkeit zur PSP, wie Tau-Protein-Aggregationen, aufweisen oder die Pathologie einer Alzheimer-Demenz zeigen [25,69]. In wie weit es sich hier um eine Zweitpathologie handelt, ist bisher nicht endgültig geklärt. Es wurde hingegen ebenso von Fällen von *LRRK2*-Mutationsträgern berichtet, bei denen in der Autopsie eine Degeneration der SN ohne Lewy-Körperchen gefunden wurde [82].

1.7 Therapieoptionen

Wie bereits erwähnt, ist die Parkinsontherapie bisher rein symptomatisch und stützt sich vor allem auf die Dopaminsubstitution.

Die Therapie des Morbus Parkinson hat ihre Wirkung bisher fast ausschließlich auf die motorische Symptomatik. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der pharmakologischen Behandlung, wobei auch konservative Therapien eine wichtige Rolle bei der Erhaltung der Fähigkeiten zur Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens spielen. Auch die operativen Möglichkeiten sind in einem Prozess der ständigen Entwicklung und konnten bereits bei vielen Patienten erfolgreich eingesetzt werden.

Pharmakologische Therapie

Die wirksamste Substanz in der Parkinsontherapie ist das bereits seit 1961 eingesetzte Levodopa (L-Dopa) [83]. L-Dopa ist die unmittelbare Vorstufe des bei Parkinsonpatienten verminderten Neurotransmitters Dopamin und wird durch Decarboxylierung zu Dopamin umgewandelt. Im Gegensatz zu Dopamin ist L-Dopa in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überschreiten und kann somit therapeutisch eingesetzt werden [83]. Durch die begleitende Einnahme von Decarboxylasehemmern wird eine vorzeitige Decarboxylierung von L-Dopa vor Überschreiten der Blut-Hirn-Schranke verhindert, so dass eine größere Menge L-Dopa ins zentrale Nervensystem (ZNS) gelangt. Die Dopasubstitution zeigt leider wenig bis keinen Einfluss auf die nicht-motorischen Symptome.

Eine weitere pharmakologische Therapieoption ist der Einsatz von Dopaminagonisten. Diese können die Blut-Hirn-Schranke überwinden und wirken direkt

an den D2-Rezeptoren. Sie werden vor allem bei jüngeren Patienten eingesetzt [84]. Ein anderer Ansatz ist die Erhöhung der Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt durch Verhinderung des Abbaus von Dopamin. Dabei sind vor allem die Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer) und die Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer) (letztere wirken bereits peripher im Darm) zu nennen.

MAO-B-Hemmer wie Selegilin und Rasagilin wirken selektiv und irreversibel durch eine Inhibition des Enzyms Monoaminoxigenase-B [85]. COMT-Hemmer wie Entacapon verhindern den Abbau von Dopamin durch Inhibition des Enzyms Catechol-O-methyltransferase [86].

Die Substanzen können als Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt werden, wobei sich eine Kombinationstherapie in fortgeschritteneren Krankheitsstadien als effektiver erwiesen hat [87].

Weitere etablierte Substanzen sind Anticholinergika wie Biperiden und Glutamatantagonisten wie Amantadin, die adjuvant eingesetzt werden. Anticholinergika wurden bereits im 19. Jahrhundert in der Parkinsontherapie angewandt. Sie regulieren das Ungleichgewicht zwischen striatalem Dopamin und Acetylcholinaktivität durch einen spezifischen Block von muskarinergen Acetylcholinrezeptoren [84]. Durch Amantadin wird die Dopaminfreisetzung aus der Präsynapse gefördert und es kommt zu einer Blockierung des NMDA-Rezeptors, was möglicherweise auch eine neuroprotektive Funktion hat [88].

Operative Therapie

Operative Therapien wurden bereits in den 1950er Jahren bei Parkinsonpatienten durchgeführt. Dabei handelte es sich um Pallidotomien und Thalamotomien [8], die eine permanente und unwiderrufliche Unterbrechung von Leitungsbahnen bedeuteten. Momentan ist die tiefe Hirnstimulation, vor allem des Nucleus subthalamicus, die bevorzugte Methode [89]. Mittels operativ platzierter Elektroden uni- oder bilateral im Nucleus subthalamicus wird mit Hochfrequenzstimulation eine funktionelle Ausschaltung des Nucleus subthalamicus erreicht [90]. Ein möglicher kurativer Ansatz ist die Transplantation dopaminproduzierender Zellen. Sie befindet sich momentan noch in der experimentellen Phase [91,92].

Konservative Therapie

Die konservative Therapie des Parkinsonsyndroms ist vielfältig und umfasst vor allem Physiotherapie, Logopädie und Ergotherapie. Regelmäßige körperliche Bewegung führt zu einem sichereren Gangbild, einer verbesserten Haltung und Beweglichkeit, ebenso wie zu einer größeren Selbstständigkeit und damit einhergehend zu einer subjektiv empfundenen Erhöhung der Lebensqualität [93]. Die Logopädie wirkt sich positiv auf die häufig vorkommende Hypophonie und Dysphagie bei Parkinsonpatienten aus [94]. Die Ergotherapie hilft vor allem individuelle feinmotorische Defizite wie das Zuknöpfen von Kleidung oder beim Schreiben auszugleichen. Sie beschäftigt sich auch mit Hilfsmitteln, die die feinmotorischen Anforderungen des täglichen Lebens für die Betroffenen erleichtern wie spezielle Besteckaufsätze.

1.8 Die prämotorische Phase/ Prodromalphase

Die Entwicklung der Parkinsonerkrankung lässt sich in eine prämotorische und eine motorische Phase unterteilen [95,96]. In der prämotorischen Phase treten die Kardinalsymptome Rigor, Tremor, Akinese und posturale Instabilität noch nicht sichtbar auf, sodass die Diagnose Morbus Parkinson nicht gestellt werden kann. Bei der Diagnosestellung mit Auftreten der Kardinalsymptome sind bereits ca. 60% der dopaminergen Neurone der SNpc unwiderruflich untergegangen (siehe Abb. 3) [97].

In der prämotorischen Phase treten vor allem NMS auf, insbesondere Hyposmie, Obstipation, REM-Schlafstörungen und Depressionen [22]. So entwickelten in Studien bis zu 20% der Probanden mit REM-Schlafstörungen innerhalb von 5 Jahren eine Parkinsonerkrankung, depressive Patienten zeigten ein zwei-bis dreifach erhöhtes Risiko eine Parkinsonerkrankung zu entwickeln und 68% der Parkinsonpatienten gaben an, dass bei Beginn der motorischen Symptome bereits eine Hyposmie bestanden habe [98,99]. Die REM-Schlafstörung besitzt als Hinweis für eine drohende Parkinsonerkrankung eine hohe Spezifität, aber nur eine geringe Sensitivität, wogegen die Hyposmie eine hohe Sensitivität, aber nur eine geringe Spezifität aufweist. Die Depression ist mit einem Vorkommen von 15% bei älteren Menschen weder sensitiv noch spezifisch für ein

Parkinsonerkrankung [100]. Häufig sind die prämotorischen Symptome sehr unspezifisch und fallen Patienten und Angehörigen erst im Nachhinein als Frühsymptome und Hinweise auf den Beginn der Erkrankung auf. Die Symptome bestehen oftmals bereits seit über einer Dekade und müssen bei späterer Entwicklung der typischen motorische Symptome bereits als integraler Bestandteil des Krankheitsverlaufs angesehen werden [101,102].

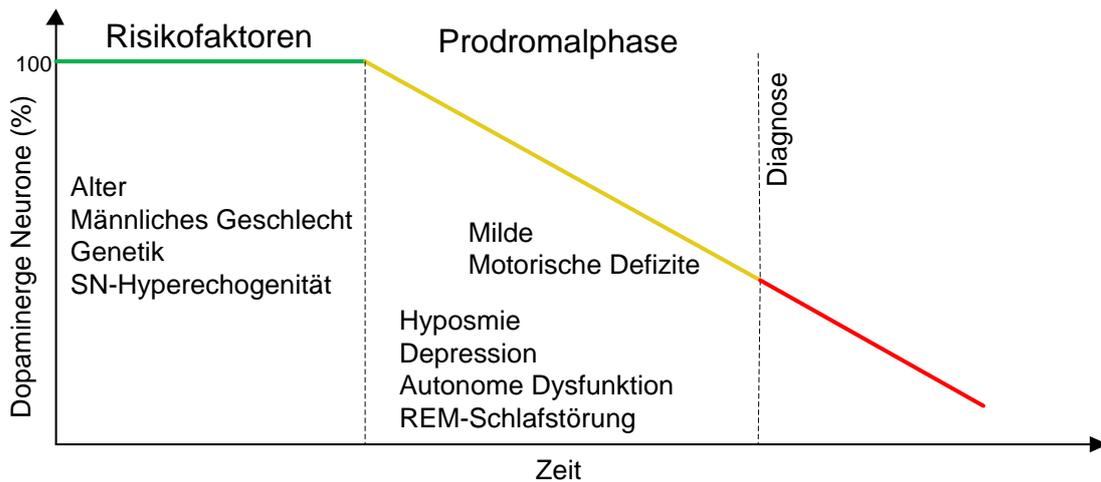


Abb. 3: Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra im Krankheitsverlauf des Morbus Parkinson, angelehnt an [44,67]

SN = Substantia nigra, REM = Rapid eye movement, Prodromalphase = Phase, in der NMS, aber auch frühe motorische Symptome auftreten können

Ein Erklärungsmodell für das Auftreten von NMS vor den motorischen Symptomen bieten Braak und Kollegen mit ihrer Stadieneinteilung anhand von histopathologischen Befunden. In den von ihnen beschriebenen präsymptomatischen Stadien 1 und 2 sind die sogenannten Lewy-Körperchen (s. 1.5) auf die Medulla oblongata und den Bulbus olfactorius beschränkt, was als klinisches Korrelat die Hyposmie und eine vegetative Symptomatik zeigen kann. Von dort aus breitet sich die Neurodegeneration gemäß der Anatomie in den Stadien 3 und 4 weiter über die Substantia nigra im Mittelhirn aus, bis in Stadium 5 und 6 auch die Großhirnrinde und somit die Kognition betroffen ist (siehe Abb. 4) [103]. Die Symptome der prämotorischen und motorischen Phase korrelieren mit der Lokalisation der Lewy-Körperchen und machen sie somit plausibel.

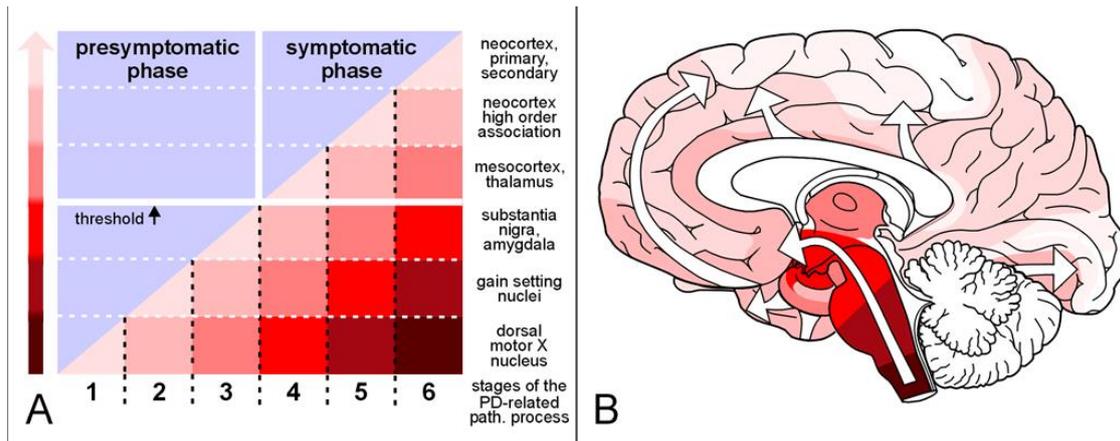


Abb. 4: Braak-Stadien

A 1. Präsymptomatische Phase mit Vorkommen von LN/LK bei asymptomatischen Personen
 2. Symptomatische Phase mit Überschreitung des individuellen neuropathologischen Grenzwerts. Die Steigung und zunehmende Farbintensität geben die zunehmende Schwere der Pathologie in den vulnerablen Hirnregionen wieder. B Die Abbildung zeigt den ascendierenden pathologischen Prozess. Die Farbintensität verhält sich analog zu A. Abbildung entnommen aus: [104].

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Braak zur neuropathologischen Charakterisierung des MP sowie der klinischen Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr (H & Y)

LK = Lewy-Körperchen, pm = prämotorisch, m = motorisch, modifiziert nach [104,105]

Braak-Stadium	Charakteristik	Betroffener Teil des Gehirns	Klinisches Korrelat	Phase	H & Y Stadium
1	LK finden sich im Ncl. dorsalis nervi vagi, Nervenzellen des enterischen Nervensystems und Bulbus olfactorius	Medulla oblongata, Pons	Hyposmie, vegetative Symptome	pm	0
2	Zunahme der Pathologie im Ncl. dorsalis nervi vagi, Übergang auf untere Raphekerne, Formatio reticularis, Locus coeruleus	Medulla oblongata, Pons	Depression, Schlafstörungen	pm	0
3	Fortschreiten der vorbestehenden Pathologie, LK finden sich in der SNpc ohne Neuronenuntergang	Medulla oblongata, Pons, Mesencephalon		pm	0

Braak-Stadium	Charakteristik	Betroffener Teil des Gehirns	Klinisches Korrelat	Phase	H & Y Stadium
4	LK in Hippocampus und Amygdala, Neuronenuntergang in der SNpc	Medulla oblongata, Pons, Mesencephalon, Prosenkephalon	Kardinalsymptome unilateral/bilateral	m	1/2
5/6	Depigmentierung der SNpc makroskopisch sichtbar, LK finden sich im Neokortex	Medulla oblongata, Pons, Mesencephalon, Prosenkephalon	Balance beeinträchtigt, kognitive Beeinträchtigung/Demenz, Vollbild Morbus Parkinson	m	3/4/5

Die Beobachtung der prämotorischen Phase hat dazu geführt, dass der Fokus der Forschung auf die Früherkennung der Erkrankung gerichtet wird. Es wird dringend nach validen Instrumenten zur Früherkennung, diagnostischen Kriterien und nach Biomarkern gesucht, da die eindeutige Identifikation von Patienten in der präklinischen Phase bislang nicht möglich ist. Auch die Geschwindigkeit des Übergangs von der prämotorischen in die motorische Phase ist bislang unklar. Erkenntnisse auf diesem Gebiet könnten mögliche Ansatzpunkte für neuartige Therapien liefern. Die Entwicklung einer neuroprotektiven oder neuroregenerativen Therapie ist erstrebenswert, da derzeit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits über die Hälfte der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra untergegangen ist. Mit einer solchen Therapie könnte zumindest das Fortschreiten der Erkrankung hinausgezögert oder verhindert werden.

Die vorliegende Dissertation hat zum Ziel, den Phänotyp des MP mit Mutation im *LRRK2* Gen in der motorischen und der Prodromalphase klarer zu charakterisieren. Da die Möglichkeiten der bisherigen semiquantitativen Messungen, wie beispielsweise dem UPDRS (s. 2.4.1), sehr begrenzt sind, wurde ein Schwerpunkt auf die quantitative Erhebung der motorischen Symptome gelegt. Die quantitative Motorik wurde mittels triaxialem Accelerometer erhoben (s. 2.4.2.1), womit die Bewegungen der Probanden im Raum erfasst werden können. Diese Untersuchungsmethode hat das Potential, feinste Unterschiede im Gleichge-

wichtsverhalten der Probanden als Hinweise auf eine beginnende Parkinsonerkrankung aufzuspüren, noch bevor diese offensichtlich werden. Die Fähigkeit des Gehens stellt ein komplexes Zusammenspiel aus motorischen und kognitiven Leistungen dar. Es sind meist gemeinsam in beiden Bereichen Auffälligkeiten messbar, daher wurde zusätzlich zu der Messung der Motorik die kognitive Leistung untersucht und mit der Motorik in Verbindung gesetzt.

1.9 Fragestellungen

Im Teil A beziehen sich die Fragestellungen auf die krankheitsspezifischen sowie mutationsspezifischen Befunde des Morbus Parkinson anhand der Kohorten patho*LRRK2*+ PD+ (Probanden mit pathogener Mutation im *LRRK2* Gen mit Parkinsonerkrankung) sowie *LRRK2*- PD+ (Parkinsonpatienten ohne Mutation im *LRRK2* Gen).

Im Teil B werden die Fragestellungen anhand von Risikoprobanden für eine spätere Entwicklung einer Parkinsonerkrankung im Hinblick auf die prämotorische Phase anhand der Kohorte patho*LRRK2*+ PD- (Probanden mit pathogener Mutation im *LRRK2* Gen ohne Parkinsonerkrankung) beantwortet. Für beide Teile gelten je folgende spezifische Fragen:

- 1 Gibt es Unterschiede hinsichtlich der quantitativen Motorik?
- 2 Unterscheiden sich die Studiengruppen hinsichtlich der Kognition?
- 3 Besteht bei den Probanden ein Zusammenhang zwischen der Kognition und der Motorik?
- 4 Falls ja, ist dieser Zusammenhang mutationsspezifisch?
- 5 Welche Auswirkungen der Kognition werden auf Kosten des Dual Task beobachtet?

2 Studienteilnehmer und Methoden

2.1 Die *LRRK2*-Studie

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine longitudinale prospektive Studie, die die Beziehung zwischen Parkinsonsymptomen, *LRRK2*-Mutationsstatus und Biomarkern in Blut, Urin und Liquor bei symptomatischen IPS-Patienten, symptomatischen *LRRK2*-Mutationsträgern, asymptomatischen *LRRK2*-Mutationsträgern und gesunden Kontrollpersonen untersucht. Die Studienteilnehmer werden, mit Ausnahme der gesunden Kontrollpersonen, alle 12 Monate +/- 2 Monate zu den Untersuchungen eingeladen. Die gesunden Kontrollpersonen werden alle zwei Jahre untersucht. Die Studie wird seit 2007 in der Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen und dem Hertie Institut für klinische Hirnforschung der Universität Tübingen durchgeführt. Das Ziel der Studie ist das Erkennen von Zusammenhängen zwischen *LRRK2*-Mutationsstatus und anderen Biomarkern in ihrer Korrelation mit dem klinischen Erscheinungsbild. Besonders für die Gruppe mit erhöhtem Erkrankungsrisiko, der, im Moment, asymptomatischen *LRRK2*-Mutationsträger, könnte mit einer frühen Erkennung von Krankheitssymptomen und Biomarkern, sowie einem besseren Verständnis der Pathophysiologie des Morbus Parkinson durch die Entwicklung einer neuroprotektiven Therapie, an der derzeit vielerorts gearbeitet wird, geholfen werden.

In Tabelle 4 sind alle Untersuchungen, die im Rahmen der *LRRK2*-Studie durchgeführt werden, aufgeführt – eine nähere Beschreibung der für diese Arbeit relevanten Untersuchungsmethoden findet sich unter 2.4.

Tabelle 4: Untersuchungen der *LRRK2*-Studie

NMS=Nicht-motorische Symptome

Neurologische Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • Gangbild, Koordination, Muskelkraft, -tonus und -reflexe, Sensibilität, Hirnnerven
Parkinsonspezifische Untersuchung der Motorik	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosestellung anhand UK Brain-Bank Kriterien, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Abschnitt III, Hoehn und Yahr Stadium, Schwab und England Skala • Feinmotorik: PEG-Board, Finger-tapping Test • Axiale Motorik: Accelerometer (im Folgenden näher beschrieben), Timed up and go Test, funktionelle Reichweite, Gleichgewichtstest, Single- und Dual Task-Tests
Parkinsonspezifische Untersuchung der NMS	<ul style="list-style-type: none"> • Riechvermögen: University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), Sniffin Sticks • Depressionsfragebögen: Beck Depressions Inventar (BDI), Geriatrische Depressionsskala (GDS) • Fragebogen zu REM-Schlafstörungen: Parkinson's Disease Sleeping Scale (PDSS) • Fragebogen zur autonomen Funktion (SCOPA-AUT) • Neuropsychologische Testung: Mini Mental Status Test (MMST), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Trail Making Test (TMT) -A und -B (im Folgenden näher beschrieben) • Test zur Farbu Unterscheidung: Farnsworth Munsell 100 Hue, Sehtest • Befragung der Angehörigen: Neuropsychiatrisches Inventar (NPI)-Fragebogen • Fragebogen zu den Umweltfaktoren (PD RFQ)
Biomarkerbestimmung und Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> • Blutentnahme, Lumbalpunktion zur Liquorentnahme, Urinprobe, MRT

2.2 Studienteilnehmer

Die Studienteilnehmer wurden entsprechend ihrer Eigenschaften in vier Kohorten eingeteilt:

- Kohorte I: Personen mit Idiopathischem Parkinsonsyndrom (*LRRK2*-PD+)

- Kohorte II: Personen mit Parkinsonerkrankung und positivem *LRRK2*-Mutationsstatus (patho*LRRK2*+ PD+)
- Kohorte III: Personen ohne Parkinsonsymptomatik, aber positivem *LRRK2*-Mutationsstatus (patho*LRRK2*+ PD-)
- Kohorte IV: Gesunde Kontrollpersonen (*LRRK2*- PD-). Diese Gruppe wurde in ihrem Altersspektrum in zwei Subgruppen eingeteilt. Eine Gruppe wurde so gewählt, dass sie in ihrem Alter den Parkinsonpatienten entsprach, die andere sollte ein ähnliches Altersspektrum wie die patho*LRRK2*+ PD- Gruppe aufweisen.

Die Studienteilnehmer der Kohorte I wurden aus der Tübinger Universitätsambulanz für Parkinsonerkrankungen rekrutiert, die der Kohorte II waren *LRRK2*+ PD+ Studienteilnehmer aus ganz Deutschland. Die gesunden Mutationsträger der Kohorte III sowie die gesunden Kontrollpersonen der Kohorte IV waren Angehörige der Kohorten I und II.

2.2.1 Einschlusskriterien

Für die Kohorten II, III und IV wurden Frauen und Männer im Alter von 18-85 Jahren in die Studie eingeschlossen, für die Kohorte I Personen zwischen 50-85 Jahren. Die Studienteilnehmer der Kohorten I und II mussten die Diagnose einer Parkinsonerkrankung entsprechend der UK Brain-Bank Kriterien aufweisen. Dagegen war für die Kohorten III und IV der Ausschluss einer Parkinsonerkrankung die Voraussetzung für eine Teilnahme an der Studie. Um in die Kohorten II und III eingeordnet werden zu können, war ein nachgewiesener pathogener *LRRK2*-Mutationsstatus erforderlich.

Für alle Probanden war die schriftliche Einverständniserklärung Voraussetzung zur Studienteilnahme.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren andere neurodegenerative Erkrankungen als eine Parkinsonerkrankung, sowie andere strukturelle Hirnerkrankungen wie Schlaganfall, Multiple Sklerose und Enzephalitis, ein medikamentös induziertes Parkinsonsyndrom oder Umstände, die den Studienteilnehmer daran hindern konn-

ten, die Anforderungen der Studie zu verstehen, zu befolgen und ihr Einverständnis gemäß Informed Consent zu geben.

Für die Lumbalpunktion wurde eine Gerinnungsstörung, Hirndruck und lokale Infektion ausgeschlossen. Die Durchführung des MRT wurde nicht bei Herzschrittmacher und Defibrillatorsystemen oder Metallteilen im Körper angewandt.

2.2.3 Aufteilung der Studienteilnehmer

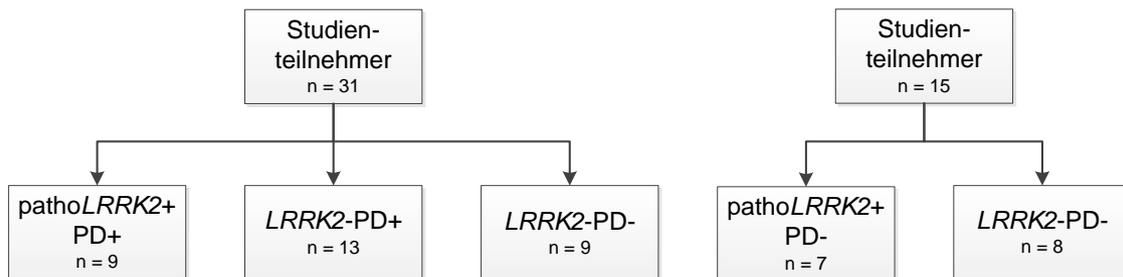


Abb. 5: Studienteilnehmer mit Testung der Kognition

pathoLRRK2+PD- = Parkinsonpatienten mit pathogener Mutation im *LRRK2* Gen, LRRK2-PD+ = Parkinsonpatienten ohne Mutation im *LRRK2* Gen, LRRK2-PD- = gesunde Kontrollpersonen, pathoLRRK2+PD+ = gesunde Probanden mit pathogener Mutation im *LRRK2* Gen

Da aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung nicht alle Probanden physisch in der Lage waren die Untersuchungen der quantitativen Motorik mittels Accelerometer durchzuführen, wurden aus den in Abb. 5 dargestellten Studienteilnehmern Subgruppen gebildet, die die Accelerometermessung durchführten (siehe Abb. 6).

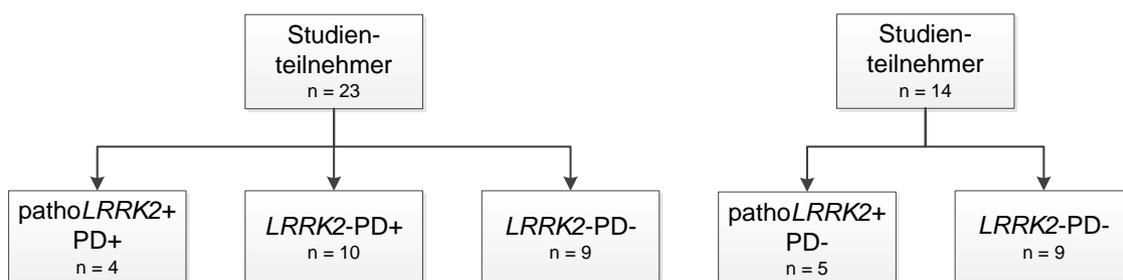


Abb. 6: Studienteilnehmer mit Accelerometermessung

pathoLRRK2+PD- = Parkinsonpatienten mit pathogener Mutation im *LRRK2* Gen, LRRK2-PD+ = Parkinsonpatienten ohne Mutation im *LRRK2* Gen, LRRK2-PD- = gesunde Kontrollpersonen, pathoLRRK2+PD+ = gesunde Probanden mit pathogener Mutation im *LRRK2* Gen

2.3 Bewilligung durch die Ethikkommission

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (Nr. 26-2007301).

2.4 Methoden

2.4.1 Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS III)

Die UPDRS ist eine Skala zur Fremdbeurteilung des Schweregrads einer Parkinsonerkrankung. Sie besteht aus vier Subgruppen (UPDRS I, II, III und IV) mit insgesamt 42 Unterpunkten. UPDRS III beurteilt anhand von 14 Unterpunkten die motorischen Symptome des Morbus Parkinson. Bewertet werden Rigor, Halte- und Aktionstremor und Hypokinesien aller vier Extremitäten im Seitenvergleich, sowie Gangbild, Gleichgewicht, Mimik und Sprache. Aufsteigend mit der Schwere der Symptome wird jeder Unterpunkt mit 0 (=Symptom nicht vorhanden) bis 4 Punkten (= schwerste Beeinträchtigung) bewertet[106].

2.4.2 Messung der axialen Motorik mittels Accelerometer

2.4.2.1 Der Move-Test-Sensor DynaPort Hybrid zur quantitativen Erfassung des Gleichgewichts

Der DynaPort Hybrid der Firma McRoberts (Den Haag, Niederlande) besteht aus einem kleinen Kasten, der ein triaxiales Accelerometer enthält. Es können also sowohl die Transversalebene (x-Achse, Messung in antero-posteriore Richtung), als auch die Frontalebene (y-Achse, Messung in medio-laterale Richtung) und die Sagittalebene (z-Achse, Messung in cranio-caudale Richtung) erfasst werden. In der vorliegenden Arbeit wurden die Transversal- und die Frontalebene berücksichtigt. Bewegungen werden mit 100 Hertz aufgezeichnet. Der Sensor spricht auf das Gravitationsfeld der Erde an.

Der Sensor wird am Rücken in einen dehnbaren Gurt eingelegt, den der Proband auf Höhe der Lendenwirbel 3/4 angelegt bekommt. Dort befindet sich der Sensor in größter Nähe zum Masseschwerpunkt, dessen Auslenkung während der Testdurchführung gemessen werden soll. Der Sensor wird während den Messungen über Bluetooth mit einem Laptop verbunden. Die Rohdaten werden

auf einer MicroSD-Karte gespeichert und können anschließend in tabellarischer und graphischer Form abgerufen werden [107].

2.4.2.2 Durchführung der Accelerometermessungen

Die Bewegungsmessung setzte sich aus den Teilkomponenten Timed up and go Test, funktionelle Reichweite, Gleichgewichtstestung und Single- und Dual Task Tests zusammen. Die Testungen wurden stets in gleicher Reihenfolge durchgeführt.

Für den Timed up and go Test setzte sich der Proband an die Rücklehne angelehnt auf einen Stuhl und stellte die Füße auf vorgegebene Markierungen. Auf Kommando des Untersuchers erhob er sich, ging, je nach Anweisung in normaler bzw. schneller Gehgeschwindigkeit, um eine in drei Meter Entfernung angebrachte Markierung und setzte sich anschließend wieder in die Ausgangsposition, wie in Abb. 7 schematisch dargestellt. Insgesamt wurde dieser Test zweimal mit dem linken Bein begonnen und eine Linksdrehung um die Markierung durchgeführt und zweimal mit dem rechten Bein begonnen und eine Rechtsdrehung um die Markierung durchgeführt.

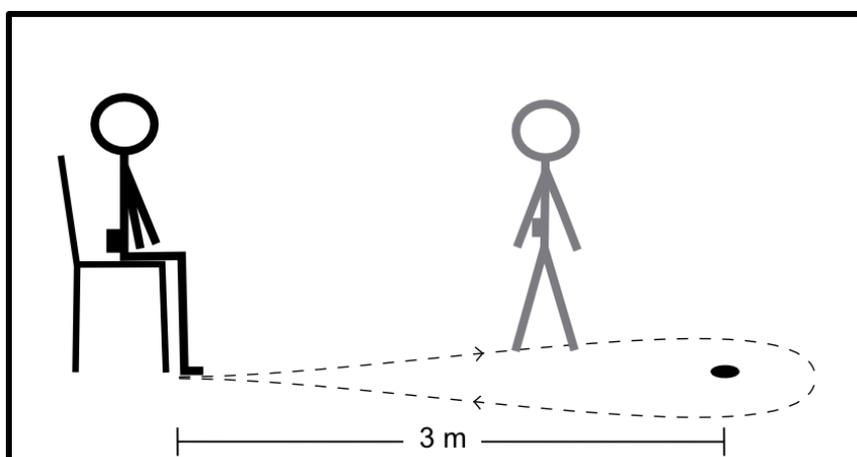


Abb. 7: Durchführung Timed up and go Test

Zur Messung der funktionellen Reichweite stellte sich der Proband aufrecht an eine Markierung am Boden und der Untersucher markierte die Reichweite der Fingerspitzen bei 90° nach anterior eleviertem Arm (s. Abb. 8). Anschließend wurde der Proband aufgefordert seinen Arm möglichst weit nach vorne zu strecken und diese Position 15 Sekunden zu halten. Die Position der Fingerspitzen

wurde erneut markiert und der Abstand zwischen beiden Markierungen ausgemessen.

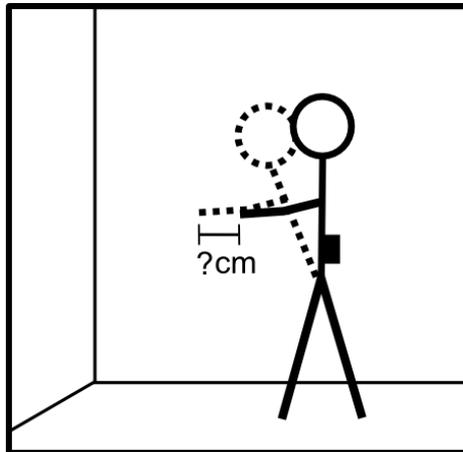


Abb. 8: Messung der funktionellen Reichweite

Die Gleichgewichtstestung erfolgte mithilfe einer rechteckigen Schaumstoffunterlage, auf die der Patient sich im Semitandemstand (Abstand linke Fußspitze zu rechter Ferse $<5\text{cm}$) stellte (s. Abb. 9). War der Semitandemstand aus sturzprophylaktischen Gründen nicht möglich, wurde auf vergrößerten Semitandemstand $>5\text{cm}$, geschlossenen Parallelstand oder offenen Parallelstand zurückgegriffen. Der Proband blieb für die erste Messung mit geschlossenen Augen 30 Sekunden lang möglichst ruhig stehen. Anschließend wurde der gleiche Test mit geöffneten Augen durchgeführt. Als dritte Messung wurde für 80 Sekunden im 10 Sekunden-Rhythmus ein Wechsel von geöffneten und geschlossenen Augen durchgeführt. Der Wechsel wurde alle 10 Sekunden akustisch signalisiert.

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Gleichgewichtsfaktoren berücksichtigt:

Fläche (mm^2): Gibt die Fläche an, die der Proband zur Korrektur seiner Gleichgewichtsschwankungen benötigt.

Geschwindigkeit (mm/s): Gibt die Geschwindigkeit der Korrekturbewegungen des Gleichgewichts an.

Beschleunigung (mm/s^2): Gibt die Beschleunigung der Korrekturbewegungen zum Erhalt des Gleichgewichts an.

Jerk (m^2/s^5): Stellt die Ableitung der Beschleunigung und somit die Ruckartigkeit bzw. Glattheit, mit der eine Korrekturbewegung durchgeführt wird, dar.

Da in früheren Arbeiten keine signifikanten Unterschiede bei der Messung unter wenig anspruchsvollen Bedingungen, das heißt mit offenen Augen oder ohne Schaumstoffmatte, festgestellt werden konnten, wurden in dieser Arbeit nur die Messungen mit geschlossenen Augen auf einer Schaumstoffmatte berücksichtigt.

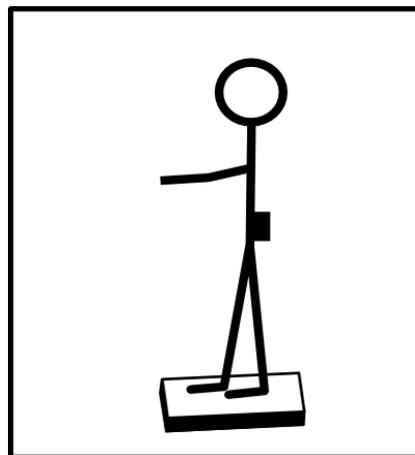


Abb. 9: Durchführung der Gleichgewichtstestung

Bei den Single- und Dual Task Tests führte der Proband verschiedene Aufgabenstellungen zuerst unter Single- anschließend unter Dual Task Bedingungen durch. Der Proband hielt dabei ein Klemmbrett in beiden Händen und die Zeit pro Durchgang wurde gestoppt. Zur Referenzbestimmung für die Dual Task Tests wurde vor Beginn der eigentlichen Messung die Zeit gestoppt, die der Proband benötigte um möglichst schnell zehn Mal in Siebener-Schritten von der Zahl 172 ausgehend zu subtrahieren. Sowohl Zeit als auch Fehleranzahl wurden notiert. Als zweiter Referenzwert wurde die Zeit bestimmt, die der Proband benötigte um je ein Kreuz in 32 weiße Kästchen auf einem Blatt Papier zu setzen.

Wie in Abb. 10 dargestellt, wurde der Proband im ersten Abschnitt aufgefordert einen auf dem Boden liegenden Stoffkreis (Durchmesser 120 cm) dreimal zu umrunden. Bei jeder Aufgabenstellung wurde der Kreis zuerst dreimal links umrundet und mit einer erneuten Zeitmessung anschließend dreimal rechts. Die

Umrundungen erfolgten zuerst unter Single Task Bedingungen in normaler Gehgeschwindigkeit, anschließend unter Dual Task Bedingungen in normaler Gehgeschwindigkeit und der Aufforderung so schnell wie möglich je ein Kreuz in je ein weißes Kästchen auf einem Blatt auf dem Klemmbrett zu setzen und zuletzt in normaler Gehgeschwindigkeit und der Anweisung so schnell wie möglich in Siebener-Schritten von einer vorgegebenen Zahl zu subtrahieren. Hierbei wurde zusätzlich zur benötigten Zeit auch die Anzahl der angekreuzten Kästchen bzw. der Subtraktionen und die Anzahl der Fehler notiert.

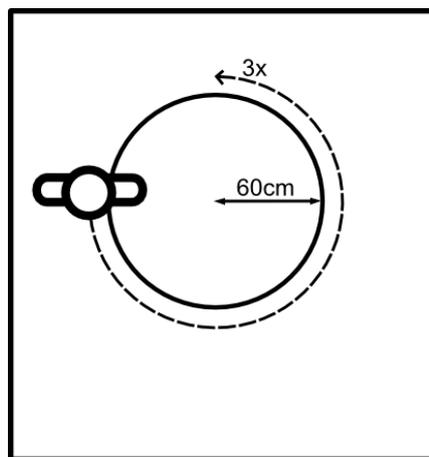


Abb. 10: Durchführung Single- und Dual Task Testung, 1. Abschnitt

Im zweiten Abschnitt schritt der Proband unter Single- und Dual Task Bedingungen eine markierte Strecke von 20 Metern ab (s. Abb. 11). Das Klemmbrett hielt der Proband weiterhin in beiden Händen.

Zuerst wurde die Zeit gemessen, die der Proband benötigte um die Strecke von 20 Metern so schnell wie möglich gehend zu bewältigen. Diese Messung wurde zweimal, jeweils mit dem anderen Bein startend, durchgeführt. Anschließend wurde die gleiche Übung zweimal in normaler Gehgeschwindigkeit durchgeführt. Für die Dual Task Testung wurde der Proband aufgefordert bei schneller Gehgeschwindigkeit so schnell wie möglich je ein Kreuz in je ein weißes Kästchen auf einem Blatt Papier zu setzen. Zuletzt wurde der Proband aufgefordert bei schneller Gehgeschwindigkeit so schnell wie möglich in Siebener-Schritten von einer vorgegebenen Zahl zu subtrahieren. Wie vorher beschrieben wurde die Anzahl der Kreuze bzw. Subtraktionen und Fehler notiert.

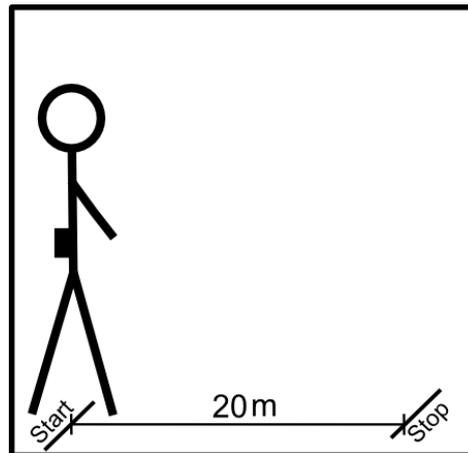


Abb. 11: Durchführung Single- und Dual Testung, 2. Abschnitt

Die Parameter „Geschwindigkeit Kreuze setzen“ und „Geschwindigkeit Subtraktionen“ wurden aus der Anzahl der Kreuze pro benötigter Zeit [1/s] bzw. Anzahl der Subtraktionen pro benötigter Zeit [1/s] berechnet.

Die Auswirkung der erschwerten Aufgabe unter Dual Task Bedingungen wurden als Dual Task Costs (DTC) mit folgender Formel berechnet [108,109]:

$$DTC = (STS - DTS) / STS \cdot 100$$

DTC = Dual Task Costs, *STS* = Single Task Speed, *DTS* = Dual Task Speed

Die Formel gibt in Prozent die Veränderung zwischen Single und Dual Task an, wobei ein positiver Wert eine Verringerung der Geschwindigkeit bedeutet.

2.4.3 Neuropsychologische Testung

2.4.3.1 Testung der Kognition

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Der MoCA ist ein Screening-Verfahren, mit dessen Hilfe eine kognitive Beeinträchtigung festgestellt werden kann [110].

Zu Beginn werden die visuospatialen und exekutiven Fähigkeiten getestet. Ähnlich dem B-Teil des Trail Making Test (s.u.) werden in aufsteigender Reihenfolge abwechselnd Zahlen und Buchstaben miteinander verbunden. Anschließend soll der Proband einen dreidimensionalen Würfel abzeichnen und schließlich eine Uhr mit vorgegebener Uhrzeit zeichnen. Die exekutiven Fähigkeiten werden durch Benennen dreier Tierbilder (Löwe, Nashorn, Kamel), durch das Wie-

derholen zweier vorgelesener Sätze und das Nennen möglichst vieler Wörter innerhalb von 60 Sekunden, die mit „F“ beginnen, getestet. Das Kurzzeitgedächtnis wird anhand von fünf Begriffen (Gesicht, Samt, Kirche, Tulpe, rot), die vom Proband nachgesprochen und nach ca. fünf Minuten erneut abgefragt werden, überprüft. Die Aufmerksamkeit wird mithilfe zweier Zahlenreihen, die einmal vorwärts und einmal rückwärts nachgesprochen werden, sowie einer Buchstabenliste, bei der der Proband bei jedem vorgelesenen „A“ mit der Hand auf den Tisch klopfen soll und der Subtraktion in Siebener-Schritten von der Zahl 100 ausgehend bis 65 getestet. Die Fähigkeit zum abstrakten Denken wird mittels Wortpaaren, denen der Proband einen Überbegriff zuordnen soll, überprüft. Zuletzt wird die zeitliche und räumliche Orientierung beurteilt [111].

Die maximal zu erreichende Punktzahl liegt bei 30 Punkten, wobei eine Punktzahl von ≥ 26 Punkten als normal angesehen wird. Für eine Punktzahl unter 26 wird mindestens eine leichte kognitive Dysfunktion angenommen. Bei einer Gesamtausbildungszeit von unter zwölf Jahren wird dem Proband ein Punkt gutgeschrieben.

Trail Making Test A und B (TMT-A und -B)

Der Trail Making Test dient der Überprüfung der Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit, visuo-motorischen Koordination (Teil A), der räumlichen Aufmerksamkeitsteilung und insbesondere der kognitiven Flexibilität (Teil B) [112].

Beim TMT-A besteht die Aufgabe darin, Zahlen von 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. Die Zeit, die der Proband dafür benötigt, wird gestoppt und die Fehleranzahl notiert. Der Proband erhält vor der eigentlichen Aufgabe eine verkürzte Übungsaufgabe, um Fragen zu klären und zu überprüfen, ob der Proband die Aufgabe verstanden hat.

Beim TMT-B werden Zahlen von 1 bis 13 und Buchstaben von A bis L abwechselnd in numerisch und alphabetisch aufsteigender Reihenfolge verbunden (1-A-2-B-3-C-...). Auch hier werden Zeit und Fehleranzahl nach einer vorausgegangenen Übungssequenz dokumentiert.

Der Quotient aus den Zeiten des TMT-B und TMT-A (TMT B/A) wird als Maßstab für die Kompetenz in der Aufmerksamkeitsteilung verwendet und beschreibt die kognitive Flexibilität.

2.4.3.2 Testung der Stimmung

Beck Depressions Inventar (BDI-II)

Eine Depression kann zu kognitiver Beeinträchtigung im Sinne einer Denkhemmung und einer Verlangsamung des Denkens führen [113].

Um eine Verfälschung der Testbewertung durch die Beeinträchtigung der kognitiven Leistung aufgrund einer Depression auszuschließen, wurde der BDI-II mit allen Studienteilnehmern durchgeführt.

Beck Depressions Inventar ist ein Fragebogen, der als diagnostisches Mittel zur Feststellung und Beurteilung der Schwere einer Depression herangezogen wird. Er besteht aus 21 Multiple Choice Fragen, die unter anderem somatische und nicht-somatische Themengebiete wie Konzentrationsschwierigkeiten, Stimmung, sozialer Rückzug, Selbstbild, Suizidgedanken, Verlust an Energie und an sexuellem Interesse, sowie Veränderungen der Schlafgewohnheiten und des Appetits beinhalten. Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der vergangenen zwei Wochen. Für jede Antwort werden nach Schweregrad aufsteigend 0 bis 3 Punkte vergeben, die zur Testauswertung addiert werden. Die Maximalpunktzahl beträgt 63, wobei ab einer Summe von 18 Punkten von einer Depression gesprochen wird. Ab 12 Punkten wird eine leichte depressive Störung diagnostiziert. In der vorliegenden Studie wurde die deutsche Version des BDI-II verwendet [114,115].

2.5 Durchführung

Alle Untersuchungen fanden in Räumlichkeiten der Universitätsklinik Tübingen statt und wurden je nach Proband an ein bis zwei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt. Die Untersuchungen erstreckten sich über 12 Monate und fanden im Rahmen der longitudinalen *LRRK2*-Studie statt. Der Ablauf begann im Regelfall mit der ärztlichen Untersuchung, gefolgt von den Probengewinnungen und der Bildgebung. Im Anschluss daran wurden alle weiteren Tests in individueller Reihenfolge durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, dass die Untersuchungen in einer ruhigen Umgebung und bei Wohlbefinden des Probanden

stattfanden, um Ablenkung und eine verfälschte Abbildung der Leistungsfähigkeit durch äußere Umstände zu vermeiden.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Aufgrund der geringen Gruppengrößen wurde der Median in der deskriptiven Statistik angegeben. Es wurden die nicht-parametrischen Tests Mann-Whitney-U für die Intergruppenvergleiche, bzw. Kruskal-Wallis-Test zum Gesamtgruppenvergleich durchgeführt. Dichotome Variablen wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests auf Unabhängigkeit geprüft. Korrelationen wurden anhand des Spearmans Rangkorrelationskoeffizient bestimmt. Es wurde für die Ergebnisse ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Fragestellungen A

Die Fragestellungen beziehen sich auf die Kohorten patho*LRRK2*+ PD+, *LRRK2*- PD+ und Kontrollen.

3.1.1 Fragestellung A 1: Gibt es Unterschiede hinsichtlich der quantitativen Motorik?

3.1.1.1 Demographische Daten und Hoehn und Yahr

Tabelle 5: Demographische Daten und Hoehn und Yahr

patho*LRRK2*+ PD+ = pathologischer *LRRK2*-Mutationsstatus mit Parkinsonerkrankung, *LRRK2*-PD+ = Parkinsonpatienten ohne *LRRK2*-Mutation, Kon = Kontrollen, H&Y = Hoehn&Yahr Stadium, angegebene Werte als Median (Range), p-Wert 1: Intergruppenvergleich patho*LRRK2*+ PD+ und *LRRK2*- PD+ nach Mann-Whitney-U, p-Wert 2: Gesamtgruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis-Test

Variable	patho <i>LRRK2</i> + PD+	<i>LRRK2</i> - PD+	p-Wert 1	Kon	p-Wert 2
Anzahl Probanden	4	10		9	
Alter bei Datenerhebung [Jahre]	52,5 (37;68)	67 (41;77)	0,188	57 (47;73)	0,263
Krankheitsdauer [Jahre]	10,5 (1;16)	6,5 (5;11)	0,304	-	-
Erstmanifestationsalter [Jahre]	39,5 (36;57)	60,5 (35;68)	0,076	-	-
H&Y	2.0 (1.0-2.0)	2.0 (2.0-3.0)	0,188	-	-

Tabelle 5 zeigt, dass die Kontrollen sich im Alter nicht signifikant von den PD+ Probanden unterscheiden (p=0,263). Das Alter bei Beginn der Erkrankung (39,5 Jahre zu 60,5 Jahre, p=0,076) sowie das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung (52,5 Jahre zu 67 Jahre, p=0,188) war bei den patho*LRRK2*+ PD+ Patienten wesentlich geringer als bei den *LRRK2*- PD+ Patienten, jedoch nicht auf signifikantem Niveau. Die patho*LRRK2*+ PD+ Patienten wiesen eine längere Krankheitsdauer als die *LRRK2*- PD+ Patienten auf, der Unterschied war jedoch

ebenfalls nicht signifikant (10,5 Jahre zu 6,5 Jahre, $p=0,304$). In der Zuordnung zu den Hoehn und Jahr Stadien unterschieden sich die patho*LRRK2*+ PD+ Patienten trotz längerer Erkrankungsdauer nicht signifikant von den *LRRK2*- PD+ Patienten ($p=0,188$).

3.1.1.2 Klinische Daten der motorischen Symptome

UPDRS und Timed up and go Test

Tabelle 6: Ergebnisse UPDRS und Timed up and go Test

patho*LRRK2*+ PD+ = pathologischer *LRRK2*-Mutationsstatus mit Parkinsonerkrankung, *LRRK2*-PD+ = Parkinsonpatienten ohne *LRRK2*-Mutation, Kon = Kontrollen, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, TUG = Timed up and go Test, angegebene Werte als Median (Range), p-Wert 1: Intergruppenvergleich *LRRK2*+ PD+ und *LRRK2*- PD+ nach Mann-Whitney-U, p-Wert 2: Gesamtgruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis-Test

Variable	patho <i>LRRK2</i> + PD+	<i>LRRK2</i> - PD+	p-Wert 1	Kon	p-Wert 2
Anzahl Probanden	4	10		9	
UPDRS III [Punkte]	13 (9;24)	29 (24;46)	0,002	0 (0;1)	<0,001
Gehgeschwindigkeit	0,65	0,57	0,635	0,67	0,152
TUG normal/links [m/s]	(0,38-0,86)	(0,46-0,75)		(0,50-0,86)	
Gehgeschwindigkeit	0,61	0,57	0,839	0,67	0,143
TUG normal/rechts [m/s]	(0,43-1,00)	(0,43-0,86)		(0,60-0,75)	
Betrag Seitendifferenz Gehgeschwindigkeit normal	0,07	0,04	0,374	0,00	0,593
	(0,00-0,14)	(0,00-0,11)		(0,00-0,11)	
Gehgeschwindigkeit	0,88	0,75	0,539	0,86	0,126
TUG schnell/links [m/s]	(0,55-1,50)	(0,55-1,00)		(0,75-1,20)	
Gehgeschwindigkeit	0,93	0,75	0,304	0,86	0,037
TUG schnell/rechts [m/s]	(0,55-1,00)	(0,55-1,00)		(0,75-1,20)	
Betrag Seitendifferenz Gehgeschwindigkeit schnell	0,06	0,00	0,454	0,00	0,548
	(0,00-0,50)	(0,00-0,11)		(0,00-0,25)	

Hinsichtlich der motorischen Beeinträchtigung wiesen die *LRRK2*- PD+ Probanden zum Untersuchungszeitpunkt im UPDRS III signifikant schwerere Beeinträchtigungen als die patho*LRRK2*+ PD+ Probanden auf ($p=0,002$) (siehe Tabelle 6).

Beim Timed up and go Test konnte im Vergleich der PD+ Probanden mit der gesunden Kontrollgruppe bei schneller Gehgeschwindigkeit und Start mit dem rechten Bein ein signifikanter Unterschied gemessen werden ($p=0,037$), wobei die patho*LRRK2*+ PD+ Studienteilnehmer die Übung am schnellsten durchführten, gefolgt von den Studienteilnehmern der gesunden Kontrollgruppe. Die PD+ Probanden unterschieden sich unabhängig ihres Mutationsstatus und der geforderten Gehgeschwindigkeit beim TUG nicht signifikant.

Obwohl beim Morbus Parkinson normalerweise eine Seitenbetonung der Symptomatik vorliegt, konnte bei der Seitendifferenz kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden parkinsonerkrankten Gruppen und der Kontrollgruppe gemessen werden (normale Gehgeschwindigkeit: $p=0,593$, schnelle Gehgeschwindigkeit: $p=0,548$), wobei eine Tendenz zur Seitenbetonung bei den patho*LRRK2*+ PD+ erkennbar war, die jedoch nicht signifikant wurde.

Gleichgewichtstestung/ Sway

Tabelle 7: Gleichgewichtstestung auf der Schaumstoffmatte bei geschlossenen Augen

patho*LRRK2*+ PD+ = pathologischer *LRRK2*-Mutationsstatus mit Parkinsonerkrankung, *LRRK2*-PD+ = Parkinsonpatienten ohne *LRRK2*-Mutation, Kon = Kontrollen, RMS = Root mean square, AP = antero-posterior, ML = medio-lateral, MA = Mean of the absolute, angegebene Werte als Median (Range), Angabe Stand auf der Schaumstoffmatte in Anzahl (Prozent der Kohorte), p-Wert 1: Intergruppenvergleich patho*LRRK2*+ PD+ und *LRRK2*- PD+ nach Mann-Whitney-U, p-Wert 2: Gesamtgruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis-Test

Variable	patho <i>LRRK2</i> + PD+	<i>LRRK2</i> - PD+	p-Wert 1	Kon	p-Wert 2
Anzahl Probanden	3	6		7	
Stand auf der Schaumstoffmatte					
Semitandem <5cm [Anzahl (% der Kohorte)]	2 (66,67)	3 (50)		6 (85,71)	

Variable	pathoLRRK2+ PD+	LRRK2- PD+	p-Wert 1	Kon	p-Wert 2
Semitandem >5cm [Anzahl (% der Kohorte)]	0	2 (33,33)		1 (14,29)	
Parallel geschlossen [Anzahl (% der Kohorte)]	0	0		0	
Parallel offen [Anzahl (% der Kohorte)]	1 (33,33)	1 (16,67)		0	
Fläche					
Fläche [mm ²]	1508,66 (412,39-4033,30)	3470,57 (606,49-7577,45)	0,548	1906,01 (1166,34-29886,98)	0,942
Geschwindigkeit					
RMS AP [mm/s]	29,74 (24,71-56,61)	62,42 (22,74-396,37)	0,548	44,27 (31,25-211,63)	0,865
RMS ML [mm/s]	32,22 (21,13-40,98)	39,43 (25,54-355,62)	0,381	55,30 (27,70-131,57)	0,756
Beschleunigung					
MA RMS AP [mm/s ²]	15,05 (8,10-16,73)	19,56 (9,87-26,12)	0,262	17,39 (9,26-50,20)	0,669
MA RMS ML [mm/s ²]	14,32 (7,65-21,78)	19,67 (13,39-34,56)	0,381	26,79 (9,03-67,47)	0,755
MA RMS VEC	20,77 (11,14-27,46)	27,96 (17,94-43,32)	0,381	31,94 (12,94-81,22)	0,624
Ruckartigkeit der Ausgleichsbewegungen					
Jerk AP [m ² /s ⁵]	66,82 (21,21-104,99)	188,00 (59,93-2468,56)	0,095	239,04 (50,21-1488,58)	0,595

Variable	patho <i>LRRK2</i> + PD+	<i>LRRK2</i> - PD+	p-Wert 1	Kon	p-Wert 2
Jerk ML [m ² /s ⁵]	132,01 (19,20-132,62)	485,17 (81,03- 2340,30)	0,095	539,55 (45,43- 2174,16)	0,698

Fläche

Die Gleichgewichtstestung mit geschlossenen Augen zeigte zwischen PD+ Probanden und der gesunden Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die benötigte Fläche ($p=0,942$). Die patho*LRRK2*+ PD+ Probanden benötigten dabei die geringste Fläche noch vor der gesunden Kontrollgruppe, jedoch nicht auf signifikantem Niveau. *LRRK2*- PD+ und patho*LRRK2*+ PD+ Parkinsonpatienten unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant voneinander ($p=0,548$), obwohl die *LRRK2*- PD+ Probanden die größte Fläche benötigten.

Geschwindigkeit

Die Gleichgewichtstestung zeigte keine signifikanten Unterschiede bei der Geschwindigkeit der ausgleichenden Bewegungen zwischen *LRRK2*- PD+, patho*LRRK2*+ PD+ Patienten und Kontrollen, wobei die patho*LRRK2*+ PD+ Probanden in der antero-posterioren Ausrichtung wesentlich langsamere Ausgleichsbewegungen aufwiesen, als die *LRRK2*- PD+ Probanden und die gesunden Kontrollpersonen.

Beschleunigung

Bei der Gleichgewichtsmessung für den Parameter der Beschleunigung der Ausgleichsbewegungen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den erkrankten Studienteilnehmern und der Kontrollgruppe messbar. Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der *LRRK2*- PD+ Patienten und der patho*LRRK2*+ PD+ Patienten festgestellt werden. In allen Beschleunigungsparametern wiesen dabei die patho*LRRK2*+ PD+ Probanden die niedrigste Beschleunigung auf.

Jerk

Die Ruckartigkeit der Ausgleichsbewegungen war bei den PD+ Probanden geringer als bei der gesunden Kontrollgruppe, jedoch nicht auf signifikantem Niveau. Die Ruckartigkeit der Ausgleichsbewegungen der patho*LRRK2*+ PD+ Patienten war noch einmal wesentlich geringer als die der *LRRK2*- PD+ Probanden, allerdings ebenfalls noch nicht signifikant.

Geschwindigkeitstestung 20m Gang Single Task und Dual Task

Tabelle 8: Ergebnisse Single Task und Dual Task

patho*LRRK2*+ PD+ = pathologischer *LRRK2*-Mutationsstatus mit Parkinsonerkrankung, *LRRK2*-PD+ = Parkinsonpatienten ohne *LRRK2*-Mutation, Kon = Kontrollen, angegebene Werte als Median (Range), Anzahl Subtraktionsfehler als Anzahl (Prozent der Kohorte), p-Wert 1: Intergruppenvergleich *LRRK2*+ PD+ und *LRRK2*- PD+ nach Mann-Whitney-U, p-Wert 2: Gesamtgruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis-Test

Variable	patho<i>LRRK2</i>+ PD+	<i>LRRK2</i>- PD+	p-Wert 1	Kon	p-Wert 2
Anzahl Probanden	3	6		7	
Single Task					
Gehen in Normalgeschwindigkeit links [m/s]	1,25 (1,00-1,67)	1,29 (1,18-1,54)	0,905	1,25 (1,18-1,43)	0,928
Gehen in Normalgeschwindigkeit rechts [m/s]	1,25 (1,00-1,82)	1,33 (1,18-1,67)	0,714	1,43 (1,25-1,54)	0,693
Betrag Seitendifferenz Normalgeschwindigkeit	0,00 (0,00-0,15)	0,08 (0,00-0,29)	0,548	0,00 (0,00-0,18)	0,567
Gehen in Maximalgeschwindigkeit links [m/s]	1,67 (1,18-1,67)	1,60 (1,25-1,82)	0,905	1,54 (1,25-2,50)	0,975
Gehen in Maximalgeschwindigkeit rechts [m/s]	1,67 (1,18-1,82)	1,60 (1,43-2,00)	0,905	1,67 (1,43-2,50)	0,988
Betrag Seitendifferenz Maximalgeschwindigkeit	0,00 (0,00-0,15)	0,09 (0,08-0,15)	0,905	0,11 (0,00-0,25)	0,584
Geschwindigkeit Kreuze Setzen [1/s]	1,34 (1,28-2,46)	1,31 (1,23-2,29)	0,548	1,60 (1,07-2,00)	0,741

Variable	patho <i>LRRK2</i> + PD+	<i>LRRK2</i> - PD+	p-Wert 1	Kon	p-Wert 2
Geschwindigkeit Subtraktionen [1/s]	0,45 (0,29-0,50)	0,41 (0,19-0,71)	0,905	0,33 (0,19-0,53)	0,773
Mind. 1 Subtraktionsfehler [Anzahl (% der Kohorte)]	1 (33,33)	0 (0,00)		5 (71,43)	
Dual Task					
Gehgeschwindigkeit beim Kreuze Setzen [m/s]	1,43 (1,05-1,54)	1,36 (1,11-1,67)	0,548	1,43 (1,25-2,00)	0,717
Geschwindigkeit Kreuze Setzen beim Gehen [1/s]	1,21 (1,00-1,64)	1,23 (0,67-2,17)	0,905	1,40 (0,88-1,69)	0,499
Gehgeschwindigkeit bei Subtraktionen [m/s]	1,43 (0,87-1,54)	1,34 (1,18-1,67)	0,714	1,33 (1,00-2,00)	0,908
Geschwindigkeit Subtraktionen beim Gehen [1/s]	0,43 (0,29-0,54)	0,43 (0,07-0,67)	0,905	0,44 (0,15-0,71)	0,951
Mind. 1 Subtraktionsfehler [Anzahl (% der Kohorte)]	1 (33,33)	2 (33,33)		1 (14,29)	

Wie in Tabelle 8 zusehen, zeigte die Messung der Gehgeschwindigkeit weder unter Single Task noch unter Dual Task Bedingungen bei normaler Gehgeschwindigkeit und bei maximaler Gehgeschwindigkeit signifikante Unterschiede zwischen den beiden PD+ Gruppen und der Kontrollgruppe. Bei der Kontrollgruppe wurde im Single Task häufiger mindestens ein Subtraktionsfehler gemacht, als bei den patho*LRRK2*+ PD+ Probanden, während die *LRRK2*- PD+ überhaupt keine Subtraktionsfehler machten. Im Dual Task kamen hingegen im Verhältnis weniger Subtraktionsfehler bei der Kontrollgruppe als bei den beiden PD+ Gruppen vor.

Auch zwischen den *LRRK2*- PD+ und patho*LRRK2*+ PD+ Patienten konnte kein signifikanter Unterschied gemessen werden.

In Bezug auf eine mögliche Seitenbetonung der Symptome konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen der Parkinsonerkrankten und der Kontrollgruppe gemessen werden (Normalgeschwindigkeit: $p=0,567$, Maximalgeschwindigkeit: $p=0,584$).

3.1.2 Fragestellung A 2: Unterscheiden sich die Studiengruppen hinsichtlich der Kognition?

Bei der Fragestellung A2 handelt es sich um eine veränderte Gruppenzusammensetzung zu denen der Fragestellungen A1 und A3-A5, da die Testung der Kognition im Gegensatz zu den motorischen Messungen bei allen Studienteilnehmern durchgeführt werden konnte. Aus diesem Grund werden die für die Fragestellung relevanten demographischen Daten im Folgenden aufgeführt.

3.1.2.1 Demographische Daten

Tabelle 9: Demographische Daten

patho*LRRK2*+ PD+ = pathologischer *LRRK2*-Mutationsstatus mit Parkinsonerkrankung, *LRRK2*-PD+ = Parkinsonpatienten ohne *LRRK2*-Mutation, Kon = Kontrollen, angegebene Werte als Median (Range), p-Wert 1: Intergruppenvergleich *LRRK2*+ PD+ und *LRRK2*- PD+ nach Mann-Whitney-U, p-Wert 2: Gesamtgruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis-Test

Variable	patho <i>LRRK2</i> + PD+	<i>LRRK2</i> - PD+	p-Wert 1	Kon	p-Wert 2
Anzahl Probanden	9	13		9	
Alter bei Datenerhebung [Jahre]	66 (37;85)	67 (41;72)	1,000	65 (52;73)	0,978
Krankheitsdauer [Jahre]	10 (1;16)	6 (5;14)	0,017	-	
Erstmanifestationsalter [Jahre]	56 (36;76)	60 (35;65)	0,794	-	

Wie in Tabelle 8 aufgeführt, war die Erkrankungsdauer der *LRRK2*+ PD+ Kohorte signifikant länger, als die der *LRRK2*- PD- Patienten (10 Jahre gegenüber 6 Jahre, $p=0,017$). Das Alter der Probanden zum Zeitpunkt der Beginn der Erkrankung ($p=0,794$) und zum Zeitpunkt der Messung ($p=0,978$) unterschieden sich jeweils nicht signifikant.

3.1.2.2 Nicht-motorische Symptome

Tabelle 10: Nicht-motorische Symptome

patho*LRRK2*+ PD+ = Pathologischer *LRRK2*-Mutationsstatus mit Parkinsonerkrankung, *LRRK2*- PD+ = Parkinsonpatienten ohne *LRRK2*-Mutation, Kon = Kontrollen, BDI = Beck Depressions Inventar, MoCA = Montreal Cognitive Assessment , TMT = Trail Making Test, angegebene Werte als Median (Range), p-Wert 1: Intergruppenvergleich *LRRK2*+ PD+ und *LRRK2*-PD+ nach Mann-Whitney-U, p-Wert 2: Gesamtgruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis-Test

Variable	patho <i>LRRK2</i> + PD+	<i>LRRK2</i> - PD+	p-Wert 1	Kon	p-Wert 2
Anzahl Probanden	9	13		9	
BDI [Punkte]	10 (0;31)	6 (2;18)	0,393	0 (0;6)	0,012
MoCA [Punkte]	26 (19;30)	29 (24;30)	0,431	27 (26;30)	0,578
TMT A [s;Fehler]	40 (25;162); 0 (0;1)	42 (25;75) 0 (0;1)	0,896; 0,896	37 (23;123); 0 (0;0)	0,450; 0,623
TMT B [s;Fehler]	111 (51;304); 0 (0;2)	75 (50;426); 0 (0;6)	0,471; 0,744	81 (65;400); 0 (0;7)	0,612; 0,472
Ratio TMT B/A	2,019 (1,12;4,44)	2,067 (1,38;6,45)	1,000	2,025 (1,43;3,65)	0,869

MoCA

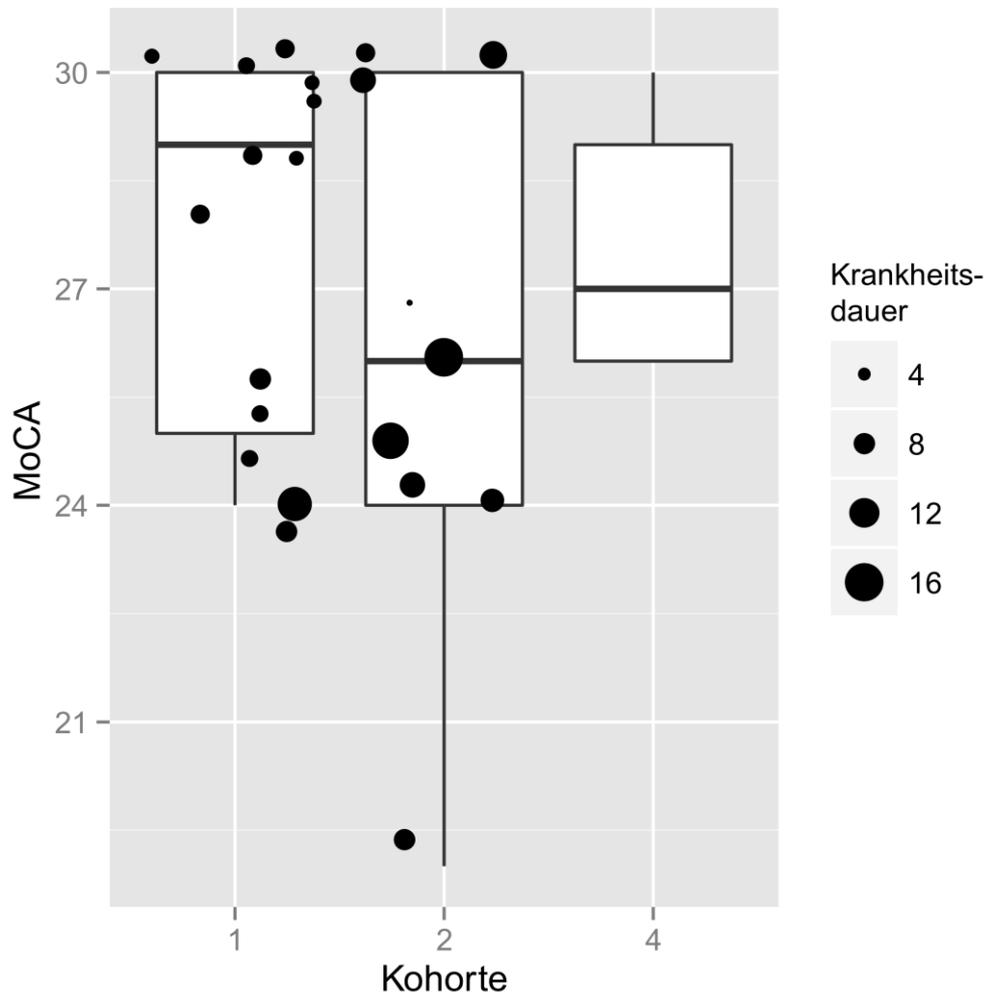


Abb. 12: Testergebnisse MoCA.

MoCA = Montreal Cognitive Assessment, Kohorte 1 = *LRRK2*- PD+ (n=13), Kohorte 2 = patho*LRRK2*+ PD+ (n=9), Kohorte 4 = gesunde Kontrollgruppe (n=9)

Im MoCA konnte zwischen den beiden Gruppen der erkrankten Probanden und der gesunden Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,578$). Die Gruppe der patho*LRRK2*+ PD+ Patienten befand sich mit einem Median von 26 Punkten (19; 30 Punkte) im unteren Grenzbereich der physiologischen Ergebnisse. Der Median der *LRRK2*- PD+ Patienten lag mit 29 Punkten (24; 30 Punkte) noch über dem der Kontrollgruppe mit 27 Punkten (26; 30 Punkte) (s. Abb. 12).

TMT

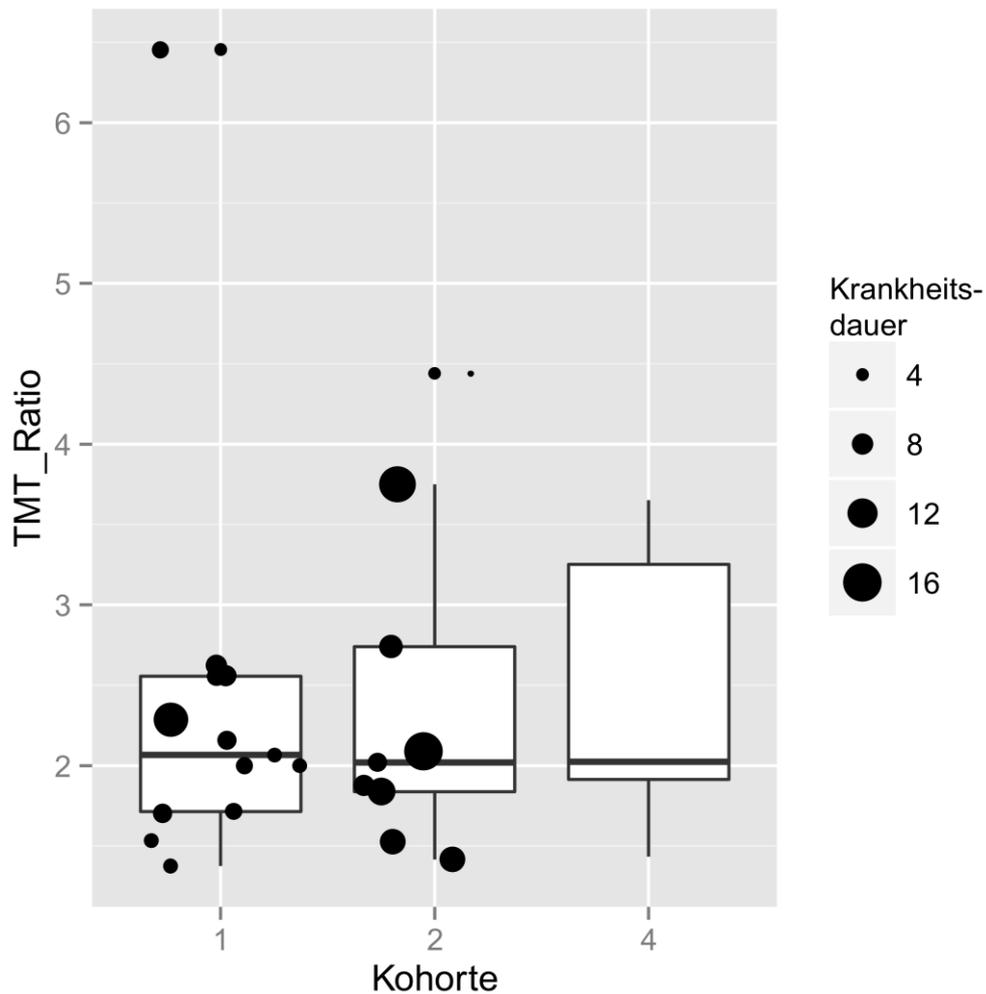


Abb. 13: Testergebnisse Ratio TMT B/A

TMT = Trail Making Test, Kohorte 1 = *LRRK2*- PD+, Kohorte 2 = patho*LRRK2*+ PD+, Kohorte 4 = gesunde Kontrollgruppe

Der TMT zeigte weder in den Teilbereichen A und B, noch in der Ratio B/A einen signifikanten Unterschied zwischen Gesunden und Erkrankten (TMT Ratio B/A: $p=0,869$) (s. Abb. 13). Im Verhältnis zwischen *LRRK2*- PD+ Patienten und patho*LRRK2*+ PD+ Patienten ergab sich ebenso kein signifikanter Unterschied (TMT Ratio: $p=1,000$).

BDI

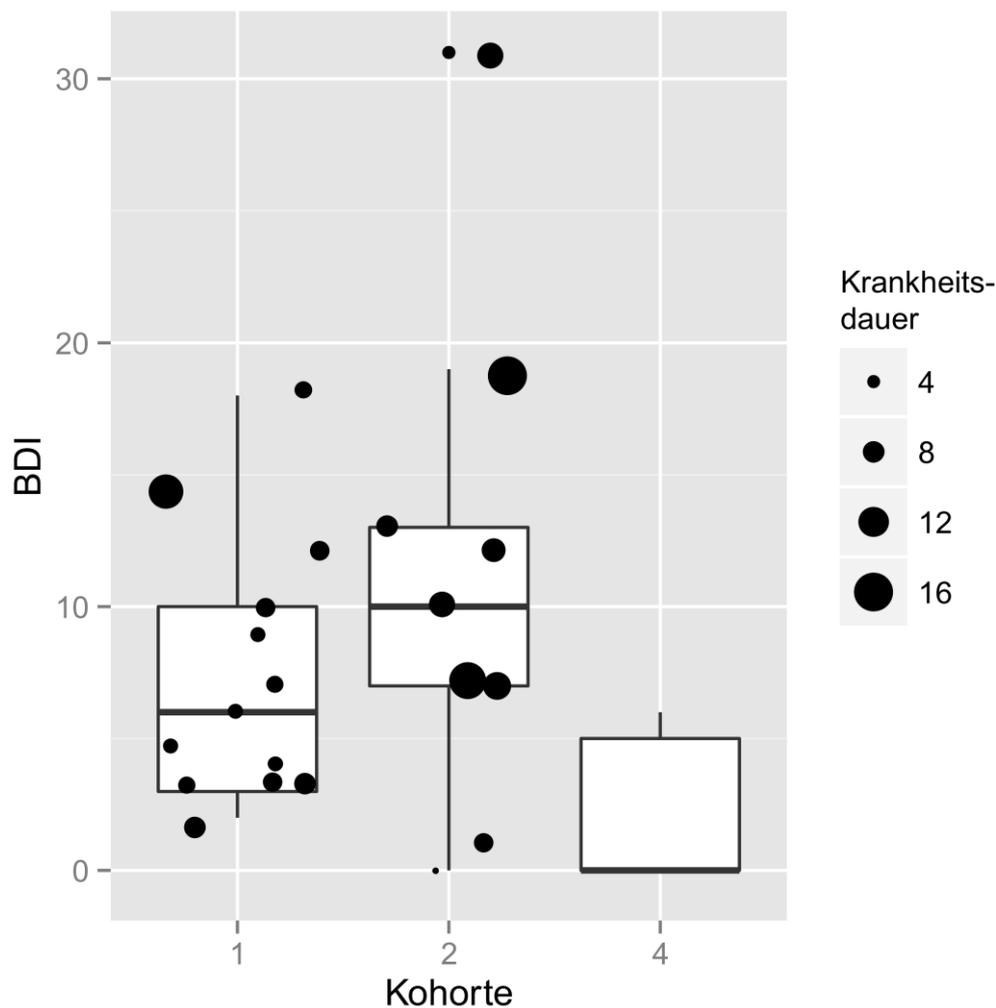


Abb. 14: Testergebnisse BDI

BDI = Beck Depressions Inventar, Kohorte 1 = *LRRK2*- PD+, Kohorte 2 = patho*LRRK2*+ PD+, Kohorte 4 = gesunde Kontrollgruppe

Um eine kognitive Beeinträchtigung aufgrund einer depressiven Symptomatik auszuschließen, wurde der BDI-II durchgeführt. Im Verhältnis von PD+ Probanden zur gesunden Kontrollgruppe wurde ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Vorkommen von depressiven Symptomen festgestellt ($p=0,012$), wobei die patho*LRRK2*+ PD+ Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ein höheres Signifikanzniveau erreichten (patho*LRRK2*+ PD+ Patienten: $p=0,006$; *LRRK2*- PD+: $p=0,017$). Im Ergebnis des Vergleichs der *LRRK2*- PD+ und patho*LRRK2*+ PD+ Parkinsonpatienten fand sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,393$). Wie in Abb. 14 dargestellt, lagen sowohl die *LRRK2*- PD+ Patienten mit einem Median von 6 Punkten (2; 18 Punkte), als auch die patho*LRRK2*+

PD+ Patienten mit einem Median von 10 Punkten (0; 31 Punkte) unter dem Grenzwert eines leichten depressiven Syndroms von 12 Punkten.

3.1.3 Fragestellung A 3: Besteht bei den Probanden ein Zusammenhang zwischen der Kognition und der Motorik?

Tabelle 11: Korrelation zwischen kognitiven und motorischen Parametern

MoCA = Montreal Cognitive Assessment, TMT = Trail Making Test, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, TUG = Timed up and go Test, RMS = Root mean square, AP = antero-posterior, ML = medio-lateral, MA = Mean of the absolute, p-Wert und Spearmans Rangkorrelationskoeffizient der Gruppen *LRRK2*- PD+, *pathoLRRK2*+ PD+ und Kontrollen

		MoCA	Ratio TMT B/A
UPDRS III [Punkte]	Korrelationskoeffizient	-0,195	0,172
	p-Wert	0,373	0,432
	Anzahl Probanden	23	23
Gehgeschwindigkeit TUG normal / links [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,389	0,037
	p-Wert	0,067	0,867
	Anzahl Probanden	23	23
Gehgeschwindigkeit TUG normal / rechts [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,304	0,129
	p-Wert	0,158	0,558
	Anzahl Probanden	23	23
Gehgeschwindigkeit TUG schnell / links [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,308	-0,043
	p-Wert	0,153	0,844
	Anzahl Probanden	23	23
Gehgeschwindigkeit TUG schnell / rechts [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,370	0,24
	p-Wert	0,082	0,915
	Anzahl Probanden	23	23
Fläche [mm²]	Korrelationskoeffizient	-0,322	0,302
	p-Wert	0,154	0,183
	Anzahl Probanden	21	21
RMS AP [mm/s]	Korrelationskoeffizient	-0,327	0,368
	p-Wert	0,148	0,101
	Anzahl Probanden	21	21

		MoCA	Ratio TMT B/A
RMS ML [mm/s]	Korrelationskoeffizient	-0,177	0,290
	p-Wert	0,444	0,203
	Anzahl Probanden	21	21
MA RMS AP [mm/s²]	Korrelationskoeffizient	0,045	0,291
	p-Wert	0,846	0,340
	Anzahl Probanden	21	21
MA RMS ML [mm/s²]	Korrelationskoeffizient	0,177	0,086
	p-Wert	0,442	0,710
	Anzahl Probanden	21	21
MA RMS VEC	Korrelationskoeffizient	0,103	0,163
	p-Wert	0,656	0,480
	Anzahl Probanden	21	21
Jerk AP [m²/s⁵]	Korrelationskoeffizient	-0,024	0,335
	p-Wert	0,919	0,137
	Anzahl Probanden	21	21
Jerk ML [m²/s⁵]	Korrelationskoeffizient	-0,055	0,386
	p-Wert	0,813	0,084
	Anzahl Probanden	21	21
20m Gehen in Normalgeschwindigkeit links [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,484	0,044
	p-Wert	0,058	0,871
	Anzahl Probanden	16	16
20m Gehen in Normalgeschwindigkeit rechts [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,414	0,191
	p-Wert	0,111	0,480
	Anzahl Probanden	16	16
20m Gehen in Maximalgeschwindigkeit links [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,716	-0,138
	p-Wert	0,002	0,610
	Anzahl Probanden	16	16
20m Gehen in Maximalgeschwindigkeit rechts [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,582	-0,041
	p-Wert	0,018	0,879
	Anzahl Probanden	16	16

		MoCA	Ratio TMT B/A
Gehgeschwindigkeit beim Kreuze Setzen [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,659	-0,253
	p-Wert	0,006	0,344
	Anzahl Probanden	16	16
Gehgeschwindigkeit bei Subtraktionen [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,357	-0,048
	p-Wert	0,175	0,861
	Anzahl Probanden	16	16

Wie in Tabelle 11 zu sehen, konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem kognitiven Parameter MoCA und den motorischen Parametern 20m Gehen bei Maximalgeschwindigkeit, Start mit dem linken Bein (Korrelationskoeffizient=0,716, $p=0,002$), Start mit dem rechten Bein (Korrelationskoeffizient=0,582, $p=0,018$) und der Gehgeschwindigkeit beim Kreuze Setzen (Korrelationskoeffizient=0,659, $p=0,006$) gemessen werden. Insgesamt ließ sich ein Trend dahingehend erkennen, dass eine positive Korrelation zwischen der Geschwindigkeit bei den Geh-Tests und dem Ergebnis des MoCA besteht, auch wenn diese nicht in allen Fällen signifikant war.

Zwischen dem kognitiven Parameter Ratio TMT B/A und den motorischen Parametern konnte keine signifikante Korrelation gemessen werden.

3.1.4 Fragestellung A 4: Ist der Zusammenhang zwischen Kognition und Motorik mutationsspezifisch?

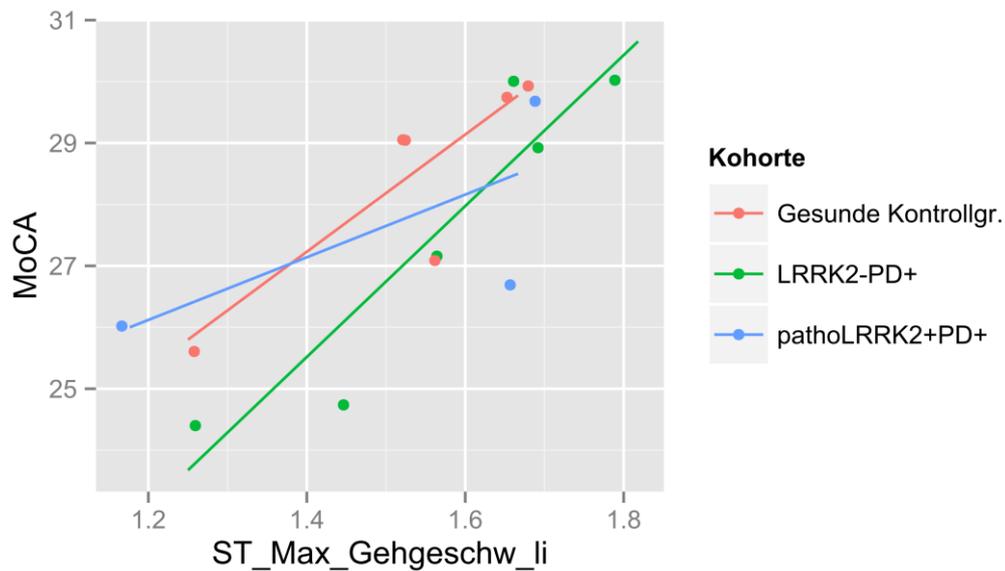


Abb. 15: Gruppenspezifischer Zusammenhang zwischen MoCA und Single Task bei maximaler Gehgeschwindigkeit (links)

ST_Max_Gehgeschw_li = Single Task maximale Gehgeschwindigkeit bei Start mit dem linken Bein, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, Kontrollgr. = Kontrollgruppe (n=6), *LRRK2*-PD+ = Parkinsonpatienten ohne *LRRK2*-Mutation (n=6), patho*LRRK2*+ PD+ = Parkinsonpatienten mit pathogenem *LRRK2*-Mutationsstatus (n=3)

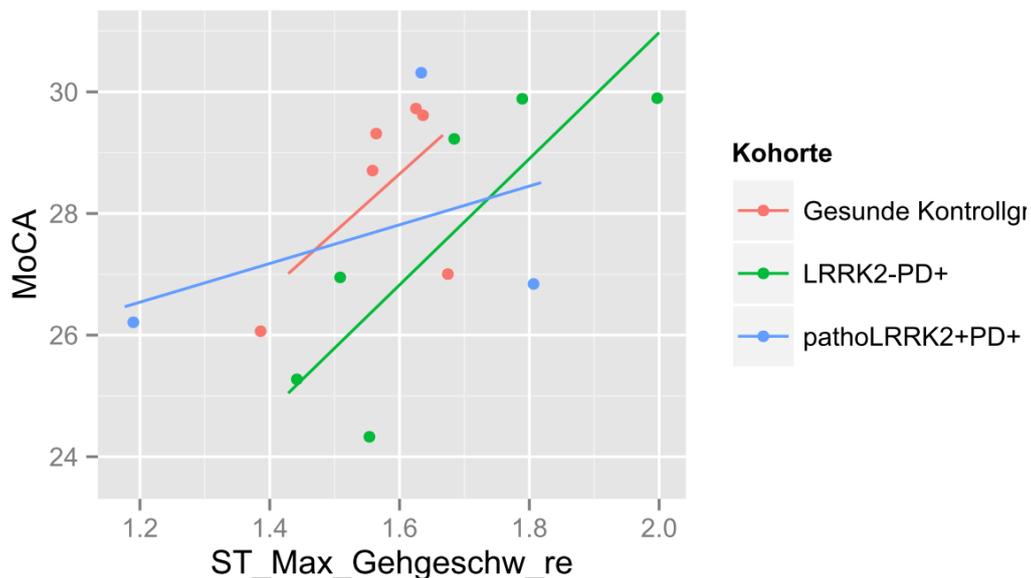


Abb. 16: Gruppenspezifischer Zusammenhang zwischen MoCA und Single Task bei maximaler Gehgeschwindigkeit (rechts)

ST_Max_Gehgeschw_re = Single Task maximale Gehgeschwindigkeit bei Start mit dem rechten Bein, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, Kontrollgr. = Kontrollgruppe (n=6), *LRRK2*-PD+ = Parkinsonpatienten ohne *LRRK2*-Mutation (n=6), patho*LRRK2*+ PD+ = Parkinsonpatienten mit pathogenem *LRRK2*-Mutationsstatus (n=3)

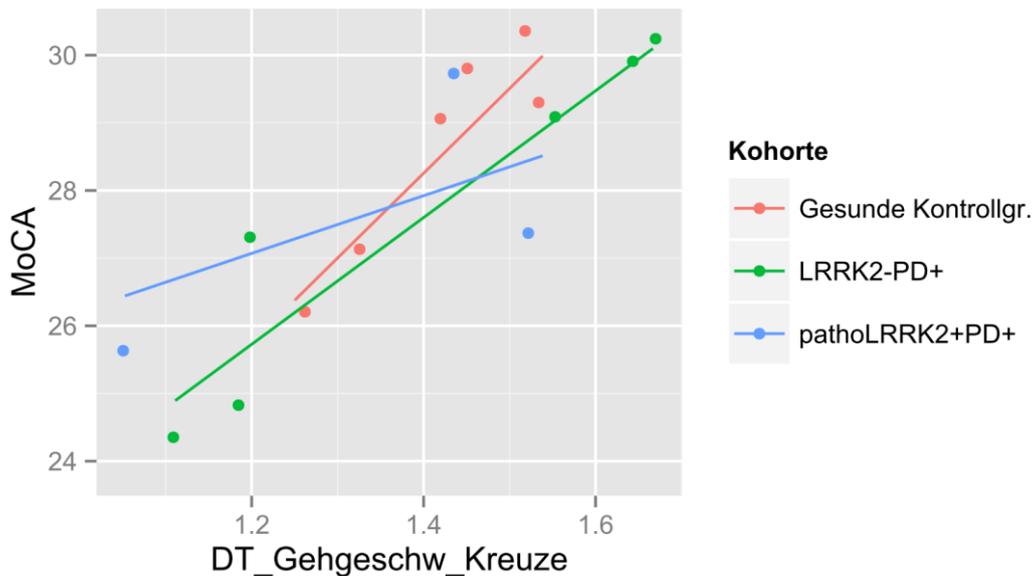


Abb. 17: Gruppenspezifischer Zusammenhang zwischen MoCA und Single Task bei maximaler Gehgeschwindigkeit (rechts)

DT_Gehgeschw_Kreuze = Dual Task Gehgeschwindigkeit beim Kreuze Setzen, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, Kontrollgr. = Kontrollgruppe (n=6), *LRRK2*-PD+ = Parkinsonpatienten ohne *LRRK2*-Mutation (n=6), patho*LRRK2*+ PD+ = Parkinsonpatienten mit pathogenem *LRRK2*-Mutationsstatus (n=3)

Abb. 15/Abb. 16/Abb. 17 demonstrieren, dass in allen drei signifikanten Merkmalen aus der Korrelationsanalyse der Fragestellung A3 ein ähnlich starker Zusammenhang zwischen den *LRRK2*-PD+ Probanden und den gesunden Kontrollen festgestellt werden konnte. Bei den patho*LRRK2*+ PD+ Studienteilnehmern stellte sich ein schwächerer Zusammenhang dar.

3.1.5 Fragestellung A 5: Welche Auswirkungen der Kognition werden auf Kosten des Dual Task beobachtet?

3.1.5.1 Demographische Daten

Die demographischen Daten entsprechen denen der Aufgabenstellung A 1.

3.1.5.2 Dual Task

Tabelle 12: Ergebnisse Single Task, Dual Task und Dual Task Costs

patho*LRRK2*+ PD+ = pathologischer *LRRK2*-Mutationsstatus mit Parkinsonerkrankung, *LRRK2*-PD+ = Parkinsonpatienten ohne *LRRK2*-Mutation, Kon = Kontrollen, angegebene Werte als Median (Range), p-Wert 1: Intergruppenvergleich *LRRK2*+ PD+ und *LRRK2*- PD+ nach Mann-Whitney-U, p-Wert 2: Gesamtgruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis-Test

Variable	patho <i>LRRK2</i> + PD+	<i>LRRK2</i> - PD+	p-Wert 1	Kon	p-Wert 2
Anzahl Probanden	3	6		7	
Single Task					
Gehen in Normalgeschwindigkeit links [m/s]	1,25 (1,00-1,67)	1,29 (1,18-1,54)	0,905	1,25 (1,18-1,43)	0,928
Gehen in Normalgeschwindigkeit rechts [m/s]	1,25 (1,00-1,82)	1,33 (1,18-1,67)	0,714	1,43 (1,25-1,54)	0,693
Gehen in Maximalgeschwindigkeit links [m/s]	1,67 (1,18-1,67)	1,60 (1,25-1,82)	0,905	1,54 (1,25-2,50)	0,975
Gehen in Maximalgeschwindigkeit rechts [m/s]	1,67 (1,18-1,82)	1,60 (1,43-2,00)	0,905	1,67 (1,43-2,50)	0,988
Geschwindigkeit Kreuze Setzen [1/s]	1,34 (1,28-2,46)	1,31 (1,23-2,29)	0,548	1,60 (1,07-2,00)	0,741
Geschwindigkeit Subtraktionen [1/s]	0,45 (0,29-0,50)	0,41 (0,19-0,71)	0,905	0,33 (0,19-0,53)	0,773
Mind. 1 Subtraktionsfehler [Anzahl (% der Kohorte)]	1 (33,33)	0 (0,00)		5 (71,43)	
Dual Task					
Gehgeschwindigkeit beim Kreuze Setzen [m/s]	1,43 (1,05-1,54)	1,36 (1,11-1,67)	0,548	1,43 (1,25-2,00)	0,717
Geschwindigkeit Kreuze Setzen beim Gehen [1/s]	1,21 (1,00-1,64)	1,23 (0,67-2,17)	0,905	1,40 (0,88-1,69)	0,499

Variable	patho <i>LRRK2</i> + PD+	<i>LRRK2</i> - PD+	p-Wert 1	Kon	p-Wert 2
Gehgeschwindigkeit bei Subtraktionen [m/s]	1,43 (0,87-1,54)	1,34 (1,18-1,67)	0,714	1,33 (1,00-2,00)	0,908
Geschwindigkeit Subtraktionen beim Gehen [1/s]	0,43 (0,29-0,54)	0,43 (0,07-0,67)	0,905	0,44 (0,15-0,71)	0,951
Mind. 1 Subtraktionsfehler [Anzahl (% der Kohorte)]	1 (33,33)	2 (33,33)		1 (14,29)	
Dual Task Costs					
Gehgeschwindigkeit beim Kreuze Setzen [%]	14,37 (11,02-15,38)	16,99 (7,78-27,92)	0,548	12,59 (0,00-20,36)	0,430
Geschwindigkeit Kreuze Setzen beim Gehen [%]	21,88 (9,02-33,33)	10,53 (-2,34-45,53)	0,381	13,48 (-2,50-17,76)	0,338
Gehgeschwindigkeit bei Subtraktionen [%]	15,38 (14,37-26,27)	15,44 (8,24-23,28)	0,548	20,00 (6,99-40,12)	0,759
Geschwindigkeit Subtraktionen beim Gehen [%]	-8,00 (-48,28-35,56)	-3,45 (-51,35-63,16)	0,905	-26,92 (-100,00-32,56)	0,585

Im Vergleich von PD+ Probanden zur Kontrollgruppe konnte in keinem Parameter der Dual Task Costs ein signifikanter Unterschied gemessen werden (siehe Tabelle 12).

Auch die patho*LRRK2*+ PD+ und die *LRRK2*- PD+ Probanden unterschieden sich hinsichtlich der Dual Task Costs nicht signifikant. Beide Gruppen verlangsamten bei den zusätzlichen kognitiven Anforderungen ihre Gehgeschwindigkeit und die Geschwindigkeit beim Kreuze Setzen. Die Subtraktionsgeschwindigkeit nahm hingegen bei der Dual Task Testung bei beiden Gruppen sogar zu, wobei die Prozentzahl der Patienten, die mindestens einen Rechenfehler machten, bei beiden Gruppen gleich war (33,33%).

3.2 Fragestellungen B

Die Fragestellungen beziehen sich auf die Kohorten patho*LRRK2*+ PD- und Kontrollen.

3.2.1 Fragestellung B 1: Gibt es Unterschiede hinsichtlich der quantitativen Motorik?

3.2.1.1 Demographische Daten

Tabelle 13: Demographische Daten

patho*LRRK2*+ PD- = pathologischer *LRRK2*-Mutationsstatus ohne Parkinsonerkrankung, Kon = Kontrollen, angegebene Werte als Median (Range), p-Wert: Intergruppenvergleich *LRRK2*+ PD- und Kon nach Mann-Whitney-U

Variable	patho <i>LRRK2</i> + PD-	Kon	p-Wert
Anzahl Probanden	5	9	
Alter bei Datenerhebung [Jahre]	54 (46;79)	57 (47;73)	0,606

In Tabelle 13 ist zu sehen, dass die patho*LRRK2*+ PD- Probanden zum Zeitpunkt der Messung in vergleichbarem Alter zu den gesunden Kontrollpersonen waren (p=0,606).

3.2.1.2 Klinische Daten der motorischen Symptome

UPDRS und Timed up and go Test

Tabelle 14: Ergebnisse UPDRS und Timed up and go Test

patho*LRRK2*+ PD- = pathologischer *LRRK2*-Mutationsstatus ohne Parkinsonerkrankung, Kon = Kontrollen, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, TUG = Timed up and go Test, angegebene Werte als Median (Range), p-Wert: Intergruppenvergleich *LRRK2*+ PD- und Kon nach Mann-Whitney-U

Variable	patho <i>LRRK2</i> + PD-	Kon	p-Wert
Anzahl Probanden	5	9	
UPDRS III [Punkte]	0 (0;4)	0 (0;1)	0,438
Gehgeschwindigkeit TUG normal/links [m/s]	0,75 (0,40-0,86)	0,67 (0,50-0,86)	0,364
Gehgeschwindigkeit TUG normal/rechts [m/s]	0,75 (0,46-0,86)	0,67 (0,60-0,75)	0,364
Betrag Seitendifferenz	0,00 (0,00-0,06)	0,00 (0,00-0,11)	0,364

Variable	patho <i>LRRK2</i> + PD-	Kon	p-Wert
Gehgeschwindigkeit TUG schnell/links [m/s]	1,00 (0,55-1,20)	0,86 (0,75-1,20)	0,606
Gehgeschwindigkeit TUG schnell/rechts [m/s]	1,00 (0,55-1,00)	0,86 (0,75-1,20)	0,898
Betrag Seitendifferenz	0,00 (0,00-0,20)	0,00 (0,00-0,25)	0,898

Wie in Tabelle 14 zu sehen, unterschieden sich die patho*LRRK2*+ PD- Studienteilnehmer im UPDRS III nicht signifikant von der Kontrollgruppe ($p=0,438$). Beim Timed up and go Test konnte in keinem Testteil ein signifikanter Unterschied zwischen den patho*LRRK2*+ PD- und der Kontrollgruppe gemessen werden, wobei die patho*LRRK2*+ PD- Studienteilnehmer tendenziell höhere Gehgeschwindigkeiten aufwiesen als die Kontrollgruppe.

Der Vergleich der Seitendifferenz ergab kein Anzeichen einer Seitenbetonung als möglicher Hinweis für eine beginnende Symptomatik (normale Gehgeschwindigkeit: $p=0,364$, schnelle Gehgeschwindigkeit: $p=0,898$).

Gleichgewichtstestung/ Sway

Tabelle 15: Gleichgewichtstestung auf der Schaumstoffmatte bei geschlossenen Augen

patho*LRRK2*+ PD- = pathologischer *LRRK2*-Mutationsstatus ohne Parkinsonerkrankung, Kon = Kontrollen, RMS = Root mean square, AP = antero-posterior, ML = medio-lateral, MA = Mean of the absolute, angegebene Werte als Median (Range), Angabe Stand auf der Schaumstoffmatte in [Anzahl] (Prozent), p-Wert: Intergruppenvergleich *LRRK2*+ PD- und Kon nach Mann-Whitney-U

Variable	patho <i>LRRK2</i> + PD-	Kon	p-Wert
Anzahl Probanden	4	6	
Stand auf der Schaumstoffmatte			
Semitandem <5cm	4	5	
[Anzahl (% der Kohorte)]	(100)	(83,33)	
Semitandem >5cm	0	1	
[Anzahl (% der Kohorte)]		(16,67)	
Parallel geschlossen	0	0	
[Anzahl (% der Kohorte)]			

Variable	patho <i>LRRK2</i> + PD-	Kon	p-Wert
Parallel offen [Anzahl (% der Kohorte)]	0	0	
Fläche			
Fläche [mm ²]	1820,31 (711,55-4076,47)	1814,98 (1166,34-24431,68)	0,914
Geschwindigkeit			
RMS AP [mm/s]	52,29 (39,62-80,48)	42,28 (31,25-114,59)	0,610
RMS ML [mm/s]	63,83 (43,76-100,80)	48,48 (27,70-131,57)	0,610
Beschleunigung			
MA RMS AP [mm/s ²]	15,82 (11,08-24,37)	15,72 (9,26-45,22)	0,914
MA RMS ML [mm/s ²]	18,41 (9,38-25,97)	20,56 (9,03-67,47)	0,762
MA RMS VEC	25,45 (15,64-32,71)	26,0 (12,94-81,22)	0,914
Ruckartigkeit der Ausgleichsbewegungen			
Jerk AP [m ² /s ⁵]	190,13 (98,14-292,06)	161,77 (50,21-1488,58)	0,762
Jerk ML [m ² /s ⁵]	116,78 (51,07-388,22)	335,95 (45,43-2174,16)	0,762

Fläche

Die Gleichgewichtstestung mit geschlossenen Augen zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die benötigte Fläche zwischen patho*LRRK2*+ PD- und der Kontrollgruppe (p=0,914).

Geschwindigkeit

Die Gleichgewichtstestung zeigte keine signifikanten Unterschiede bei der Geschwindigkeit der ausgleichenden Bewegungen zwischen patho*LRRK2*+ PD- und der Kontrollgruppe.

Beschleunigung

Bei der Gleichgewichtsmessung für den Parameter der Beschleunigung der Ausgleichsbewegungen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der patho*LRRK2*+ PD- Probanden und der Kontrollgruppe messbar.

Jerk

Die Ruckartigkeit der Ausgleichsbewegungen unterschied sich nicht signifikant zwischen patho*LRRK2*+ PD- Probanden und der Kontrollgruppe.

Geschwindigkeitstestung 20m Gang Single Task und Dual Task

Tabelle 16: Ergebnisse Single Task und Dual Task

patho*LRRK2*+ PD- = pathologischer *LRRK2*-Mutationsstatus ohne Parkinsonerkrankung, Kon = Kontrollen, angegebene Werte als Median (Range), p-Wert: Intergruppenvergleich *LRRK2*+ PD- und Kon nach Mann-Whitney-U

Variable	patho<i>LRRK2</i>+ PD-	Kon	p-Wert
Anzahl Probanden	4	6	
Single Task			
Gehen in Normalgeschwindigkeit links [m/s]	1,43 (1,34-1,54)	1,21 (1,18-1,43)	0,067
Gehen in Normalgeschwindigkeit rechts [m/s]	1,54 (1,33-1,54)	1,38 (1,25-1,54)	0,171
Betrag Seitendifferenz Normalgeschwindigkeit	0,15 (0,13-0,33)	0,00 (0,00-0,18)	0,042
Gehen in Maximalgeschwindigkeit links [m/s]	1,67 (1,54-1,67)	1,54 (1,25-1,67)	0,257
Gehen in Maximalgeschwindigkeit rechts [m/s]	1,82 (1,67-2,00)	1,60 (1,43-1,67)	0,019
Betrag Seitendifferenz Maximalgeschwindigkeit	0,11 (0,00-0,11)	0,11 (0,00-0,25)	0,648
Geschwindigkeit Kreuze Setzen [1/s]	2,07 (1,33-2,29)	1,53 (1,07-2,00)	0,114
Geschwindigkeit Subtraktionen [1/s]	0,48 (0,31-0,50)	0,35 (0,19-0,53)	0,476
Mind. 1 Subtraktionsfehler [Anzahl (% der Kohorte)]	2 (50)	4 (66,67)	

Variable	patho <i>LRRK2+</i> PD-	Kon	p- Wert
Dual Task			
Gehgeschwindigkeit beim Kreuze Setzen [m/s]	1,54 (1,43-2,00)	1,43 (1,25-1,54)	0,171
Geschwindigkeit Kreuze Setzen beim Ge- hen [1/s]	1,69 (1,07-2,00)	1,47 (0,88-1,69)	0,352
Gehgeschwindigkeit bei Subtraktionen [m/s]	1,44 (1,18-1,67)	1,29 (1,00-1,43)	0,352
Geschwindigkeit Subtraktionen beim Ge- hen [1/s]	0,32 (0,29-0,75)	0,39 (0,15-0,71)	0,914
Mind. 1 Subtraktionsfehler [Anzahl (% der Kohorte)]	1 (33,33)	1 (16,67)	

Die Messung der Gehgeschwindigkeit zeigte unter Single Task Bedingungen bei normaler Gehgeschwindigkeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den patho*LRRK2+* PD- Studienteilnehmern und der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 16). Bei maximaler Gehgeschwindigkeit und Start mit dem rechten Bein war die patho*LRRK2+* PD- Gruppe signifikant schneller, als die Kontrollgruppe ($p=0,019$). Insgesamt wiesen die patho*LRRK2+* PD- Probanden tendenziell höhere Gehgeschwindigkeiten auf, die jedoch meist nicht signifikant wurden. Bei der Kontrollgruppe wurde im Single Task häufiger mindestens ein Subtraktionsfehler gemacht, als bei den patho*LRRK2+* PD- Probanden. Im Dual Task kamen hingegen im Verhältnis weniger Subtraktionsfehler bei der Kontrollgruppe als bei der patho*LRRK2+* PD- Gruppe vor.

Es konnte bei Normalgeschwindigkeit ein signifikanter Unterschied der Seitendifferenz zwischen *LRRK2+* PD- Probanden und der Kontrollgruppe gemessen werden ($p=0,042$). Dies könnte ein Hinweis auf die Entwicklung einer einseitigen Symptomatik sein (siehe Kapitel 4 Diskussion). Bei Maximalgeschwindigkeit konnte dagegen kein signifikanter Unterschied in der Seitendifferenz zwischen den beiden Gruppen gemessen werden ($p=0,648$).

3.2.2 Fragestellung B 2: Unterscheiden sich die Studiengruppen hinsichtlich der Kognition?

Bei der Fragestellung B2 handelt es sich um eine veränderte Gruppenzusammensetzung zu denen der Fragestellungen B1 und B3-B5, da die Testung der Kognition im Gegensatz zu den motorischen Messungen bei allen Studienteilnehmern durchgeführt werden konnte. Aus diesem Grund werden die für die Fragestellung relevanten demographischen Daten im Folgenden aufgeführt.

3.2.2.1 Demographische Daten

Tabelle 17: Demographische Daten

patho*LRRK2*+ PD- = pathologischer *LRRK2*-Mutationsstatus ohne Parkinsonerkrankung, Kon = Kontrollen, angegebene Werte als Median (Range), p-Wert : Intergruppenvergleich *LRRK2*+ PD- und Kon nach Mann-Whitney-U

Variable	patho <i>LRRK2</i> + PD-	Kon	p-Wert
Anzahl	7	8	
Alter bei Datenerhebung [Jahre]	50 (46;79)	52,5 (47;65)	0,463

Wie aus Tabelle 17 ersichtlich, befanden sich die Probanden bei der Datenerhebung in ähnlichem Alter (p=0,463).

3.2.2.2 Nicht-motorische Symptome

Tabelle 18: Ergebnisse Nicht-motorische Symptome

patho*LRRK2*+ PD- = pathologischer *LRRK2*-Mutationsstatus ohne Parkinsonerkrankung, Kon = Kontrollen, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, BDI = Beck Depressions Inventar, MoCA = Montreal Cognitive Assessment , TMT = Trail Making Test, angegebene Werte als Median (Range), p-Wert: Intergruppenvergleich *LRRK2*+ PD- und Kon nach Mann-WhitneyU

Variable	patho <i>LRRK2</i> + PD-	Kon	p-Wert
Anzahl Probanden	7	8	
BDI [Punkte]	1,5 (0;6)	2,5 (0;12)	0,573
MoCA [Punkte]	30 (26;30)	29 (26;30)	0,613
TMT A [s;Fehler]	34 (19;67); 0 (0;0)	35,5 (23;40) 0 (0;0)	0,955; 1,000
TMT B [s;Fehler]	70 (40;190); 0 (0;4)	70 (49;84); 0 (0;2)	0,867; 0,955
Ratio TMT B/A	2,42 (1,43;5,59)	1,89 (1,36;3,65)	0,779

Die patho*LRRK2*+ PD- Studienteilnehmer unterschieden sich in keinem Test zur Erfassung der kognitiven Leistung signifikant von der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 18).

3.2.3 Fragestellung B 3: Besteht bei den Probanden ein Zusammenhang zwischen der Kognition und der Motorik?

Tabelle 19: Korrelation zwischen kognitiven und motorischen Parametern

MoCA = Montreal Cognitive Assessment, TMT = Trail Making Test, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, TUG = Timed up and go Test, RMS = Root mean square, AP = antero-posterior, ML = medio-lateral, MA = Mean of the absolute, p-Wert und Spearmans Rangkorrelationskoeffizient der Gruppen patho*LRRK2*+ PD- und Kontrollen

		MoCA	Ratio TMT B/A
UPDRS III [Punkte]	Korrelationskoeffizient	0,239	-0,521
	p-Wert	0,410	0,056
	Anzahl Probanden	14	14
Gehgeschwindigkeit TUG normal / links [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,572	0,163
	p-Wert	0,033	0,578
	Anzahl Probanden	14	14
Gehgeschwindigkeit TUG normal / rechts [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,613	0,205
	p-Wert	0,020	0,481
	Anzahl Probanden	14	14
Gehgeschwindigkeit TUG schnell / links [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,631	-0,023
	p-Wert	0,015	0,938
	Anzahl Probanden	14	14
Gehgeschwindigkeit TUG schnell / rechts [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,430	0,217
	p-Wert	0,125	0,457
	Anzahl Probanden	14	14
Fläche [mm²]	Korrelationskoeffizient	0,330	-0,418
	p-Wert	0,321	0,201
	Anzahl Probanden	11	11
RMS AP [mm/s]	Korrelationskoeffizient	-0,052	0,000
	p-Wert	0,879	1,000
	Anzahl Probanden	11	11

		MoCA	Ratio TMT B/A
RMS ML [mm/s]	Korrelationskoeffizient	0,472	-0,127
	p-Wert	0,143	0,709
	Anzahl Probanden	11	11
MA RMS AP [mm/s²]	Korrelationskoeffizient	0,090	0,082
	p-Wert	0,793	0,811
	Anzahl Probanden	11	11
MA RMS ML [mm/s²]	Korrelationskoeffizient	0,165	-0,027
	p-Wert	0,627	0,937
	Anzahl Probanden	11	11
MA RMS VEC	Korrelationskoeffizient	0,198	0,018
	p-Wert	0,559	0,958
	Anzahl Probanden	11	11
Jerk AP [m²/s⁵]	Korrelationskoeffizient	0,006	0,155
	p-Wert	0,847	0,650
	Anzahl Probanden	11	11
Jerk ML [m²/s⁵]	Korrelationskoeffizient	0,241	0,009
	p-Wert	0,476	0,979
	Anzahl Probanden	11	11
Gehen in Normalgeschwindigkeit links [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,237	0,356
	p-Wert	0,483	0,283
	Anzahl Probanden	11	11
Gehen in Normalgeschwindigkeit rechts [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,326	0,106
	p-Wert	0,328	0,756
	Anzahl Probanden	11	11
Gehen in Maximalgeschwindigkeit links [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,564	0,010
	p-Wert	0,071	0,977
	Anzahl Probanden	11	11
Gehen in Maximalgeschwindigkeit rechts [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,318	0,206
	p-Wert	0,341	0,544
	Anzahl Probanden	11	11

		MoCA	Ratio TMT B/A
Gehgeschwindigkeit beim Kreuze Setzen [m/s]	Korrelationskoeffizient	0,210	-0,066
	p-Wert	0,535	0,847
	Anzahl Probanden	11	11
Gehgeschwindigkeit bei Sub- traktionen [m/s]	Korrelationskoeffizient	-0,128	0,050
	p-Wert	0,707	0,883
	Anzahl Probanden	11	11

Tabelle 19 zeigt, dass eine signifikante Korrelation zwischen dem kognitiven Parameter MoCA und den motorischen Parametern Timed up and go Test bei normaler Gehgeschwindigkeit und Start mit dem linken Bein (Korrelationskoeffizient=0,572, $p=0,033$), normaler Gehgeschwindigkeit und Start mit dem rechten Bein (Korrelationskoeffizient=0,613, $p=0,020$) und bei schneller Gehgeschwindigkeit und Start mit dem linken Bein (Korrelationskoeffizient=0,631, $p=0,015$) gemessen werden konnte.

Zwischen dem kognitiven Parameter Ratio TMT B/A und den motorischen Parametern konnte wie in Aufgabenstellung A3 keine signifikante Korrelation gemessen werden.

3.2.4 Fragestellung B 4: Ist der Zusammenhang zwischen Kognition und Motorik mutationspezifisch?

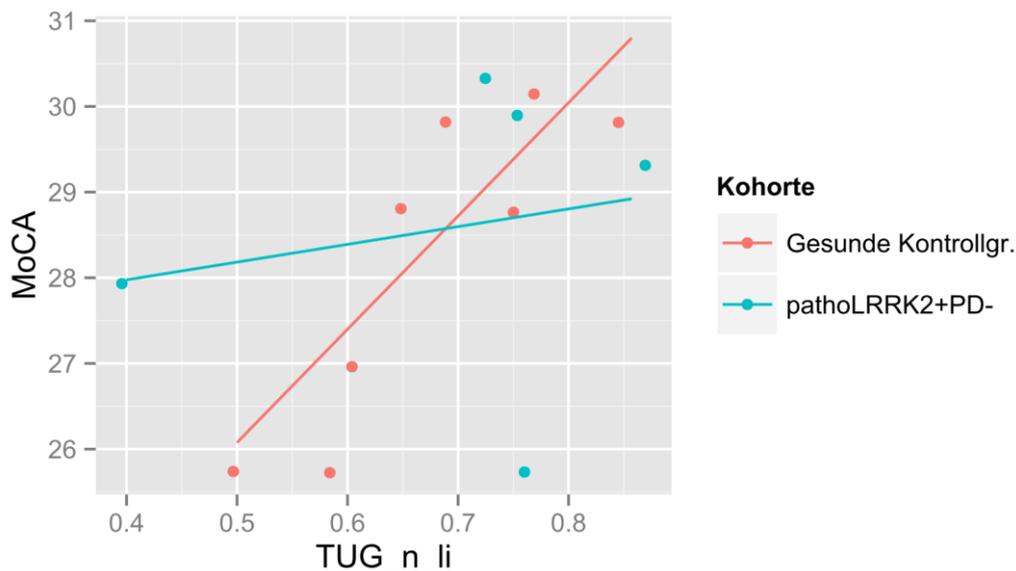


Abb. 18 Gruppenspezifischer Zusammenhang der signifikanten Merkmale aus Fragestellung B3

TUG_n_li = Timed up and go Test mit normaler Gehgeschwindigkeit und Start mit dem linken Bein, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, Kontrollgr. = Kontrollgruppe (n=8), pathoLRRK2+ PD- = pathologischer *LRRK2*-Mutationsstatus ohne Parkinsonerkrankung (n=5)

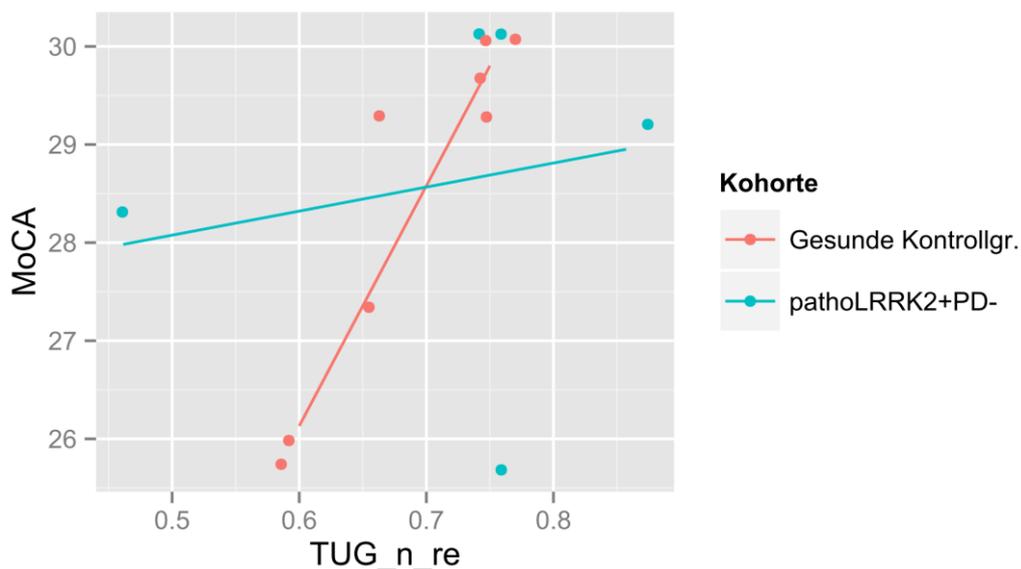


Abb. 19 Gruppenspezifischer Zusammenhang der signifikanten Merkmale aus Fragestellung B3

TUG_n_re = Timed up and go Test mit normaler Gehgeschwindigkeit und Start mit dem rechten Bein, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, Kontrollgr. = Kontrollgruppe (n=8), pathoLRRK2+ PD- = pathologischer *LRRK2*-Mutationsstatus ohne Parkinsonerkrankung (n=5)

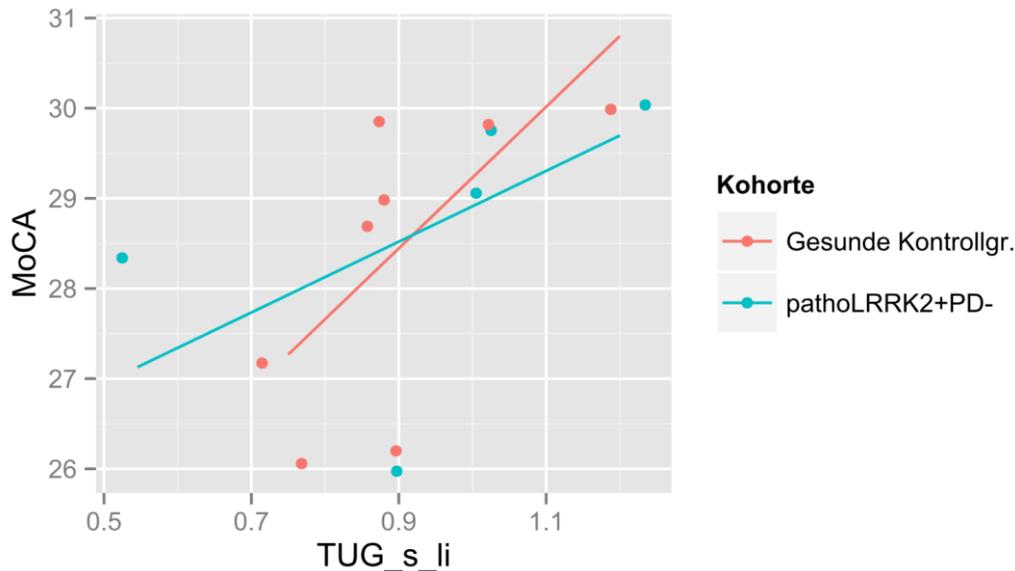


Abb. 20 Gruppenspezifischer Zusammenhang der signifikanten Merkmale aus Fragestellung B3

TUG_s_li = Timed up and go Test mit schneller Gehgeschwindigkeit und Start mit dem linken Bein, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, Kontrollgr. = Kontrollgruppe (n=8), pathoLRRK2+ PD- = pathologischer LRRK2-Mutationsstatus ohne Parkinsonerkrankung (n=5)

Wie aus Abb. 18/Abb. 19/Abb. 20 ersichtlich, stellte sich ein schwächerer Zusammenhang zwischen den signifikant korrelierenden Merkmalen bei den LRRK2+ PD- Probanden als bei der Kontrollgruppe dar. Es ist eine große Streuung der Daten mit enormen Ausreißern sichtbar.

3.2.5 Fragestellung B 5: Welche Auswirkungen der Kognition werden auf Kosten des Dual Task beobachtet?

Tabelle 20: Ergebnisse Single Task, Dual Task und Dual Task Costs

pathoLRRK2+ PD- = pathologischer LRRK2-Mutationsstatus ohne Parkinsonerkrankung, Kon = Kontrollen, angegebene Werte als Median (Range), p-Wert: Intergruppenvergleich LRRK2+ PD- und Kon nach Mann-Whitney-U

Variable	pathoLRRK2+ PD-	Kon	p-Wert
Anzahl Probanden	4	6	
Single Task			
Gehen in Normalgeschwindigkeit links [m/s]	1,43 (1,34-1,54)	1,21 (1,18-1,43)	0,067
Gehen in Normalgeschwindigkeit rechts [m/s]	1,54 (1,33-1,54)	1,38 (1,25-1,54)	0,171

Variable	pathoLRRK2+ PD-	Kon	p-Wert
Gehen in Maximalgeschwindigkeit links [m/s]	1,67 (1,54-1,67)	1,54 (1,25-1,67)	0,257
Gehen in Maximalgeschwindigkeit rechts [m/s]	1,82 (1,67-2,00)	1,60 (1,43-1,67)	0,019
Geschwindigkeit Kreuze Setzen [1/s]	2,07 (1,33-2,29)	1,53 (1,07-2,00)	0,114
Geschwindigkeit Subtraktionen [1/s]	0,48 (0,31-0,50)	0,35 (0,19-0,53)	0,476
Mind. 1 Subtraktionsfehler [% der Kohorte]	2 (50)	4 (66,67)	
Dual Task			
Gehgeschwindigkeit beim Kreuze Setzen [m/s]	1,54 (1,43-2,00)	1,43 (1,25-1,54)	0,171
Geschwindigkeit Kreuze Setzen beim Gehen [1/s]	1,69 (1,07-2,00)	1,47 (0,88-1,69)	0,352
Gehgeschwindigkeit bei Subtraktionen [m/s]	1,44 (1,18-1,67)	1,29 (1,00-1,43)	0,352
Geschwindigkeit Subtraktionen beim Gehen [1/s]	0,32 (0,29-0,75)	0,39 (0,15-0,71)	0,914
Mind. 1 Subtraktionsfehler [% der Kohorte]	1 (33,33)	1 (16,67)	
Dual Task Costs			
Gehgeschwindigkeit beim Kreuze Setzen [%]	11,58 (0,00-21,43)	10,19 (0,00-20,36)	0,762
Geschwindigkeit Kreuze Setzen beim Gehen [%]	17,95 (12,66-19,55)	8,47 (-2,50-17,76)	0,114
Gehgeschwindigkeit bei Subtraktionen [%]	18,43 (15,38-35,16)	18,87 (6,99-40,12)	0,762
Geschwindigkeit Subtraktionen beim Gehen [%]	18,85 (-50,00-35,42)	13,46 (-100,00-32,56)	0,315

Hinsichtlich der Dual Task Costs konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den patho*LRRK2*+ PD- Probanden und der Kontrollgruppe festgestellt werden (siehe Tabelle 20). Beide Gruppen wurden sowohl in ihrer Gehgeschwindigkeit, als auch in ihrer Geschwindigkeit bei der Durchführung der zusätzlichen Aufgabe langsamer, wobei die patho*LRRK2*+ PD- Probanden durchschnittlich eine stärkere Verlangsamung beim Kreuze Setzen zeigten.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse der Fragestellungen A

Die Fragestellungen beziehen sich auf die Kohorten patho*LRRK2*+ PD+, *LRRK2*- PD+ und Kontrollen.

4.1.1 Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung A 1: Gibt es Unterschiede hinsichtlich der quantitativen Motorik?

Die Fähigkeit des Gehens besteht aus einem komplexen Zusammenspiel von motorischen und höheren kognitiven Leistungen. Sowohl in der Prodromalphase als auch im Verlauf einer Parkinsonerkrankung können Störungen dieses Zusammenspiels auftreten und zu Gangauffälligkeiten oder auch Stürzen führen. Sie können unter anderem durch die Messung der quantitativen Motorik, welche Aussagen über die Gangstabilität zulässt, erkannt werden. Insbesondere in der Verbindung mit der Erhebung der kognitiven Leistungsfähigkeit kann untersucht werden, ob Veränderungen auf kognitiver Ebene, motorischer Ebene oder beiden Ebenen vorliegen. Die quantitative Analyse des Gangbildes ist sowohl für einen Erkenntnisgewinn bezüglich der Prodromalphase als auch zur Risikoabschätzung von Sturzereignissen im Krankheitsverlauf sinnvoll und wurde daher, auch in der Korrelation mit der Kognition, in dieser Arbeit untersucht. Die quantitative Motorik wurde anhand des UPDRS III, Timed up and go Test, der Gleichgewichtsmessung mit geschlossenen Augen auf einer Schaumstoffmatte und der Messung der Gehgeschwindigkeit bei 20m Gehen in Normalgeschwindigkeit und 20m Gehen in Maximalgeschwindigkeit (sowohl unter Single Task als auch unter Dual Task Bedingungen) evaluiert.

In der Auswertung des UPDRS III erzielten die *LRRK2*+ PD+ Probanden signifikant bessere Werte als die *LRRK2*- PD+ Probanden ($p=0,002$). Dies ist besonders interessant vor dem Hintergrund, dass die *LRRK2*+ Parkinsonpatienten zum Untersuchungszeitpunkt im Median vier Jahre länger erkrankt waren als die *LRRK2*- Patienten. Dieses Ergebnis bestätigt die gängige Annahme, dass

eine Mutation im *LRRK2* Gen eher mit einem benigneren Krankheitsverlauf assoziiert ist [66,73,79].

Es wurde bei den durchgeführten Untersuchungen zur quantitativen Motorik zwischen Parkinsonpatienten mit und ohne *LRRK2*-Mutationsstatus und den gesunden Kontrollpersonen nur im Untertest des Timed up and go (TUG) bei schneller Gehgeschwindigkeit und Start mit dem rechten Bein ein signifikanter Unterschied gemessen ($p=0,037$). Allerdings wurde in der Auswertung ausschließlich die benötigte Zeit, die für den jeweiligen Untertest des TUG benötigt wurde, und keine Gleichgewichtsparameter, berücksichtigt. Eine Auswertung der Gleichgewichtsdaten des Accelerometers, beispielweise des Gleichgewichtsparameters Jerk, konnte bei dem verwendeten Gerät für den TUG nicht durchgeführt werden. Eine Studie mit 17 Parkinsonpatienten und 15 gesunden Kontrollen hatte 2010 ebenfalls als Ergebnis keine Signifikanz bei der Auswertung der benötigten Zeit für den TUG gemessen, jedoch erreichten die Unterschiede zwischen der parkinsonerkrankten und der gesunden Studiengruppe bei verschiedenen Gleichgewichtsparametern der Accelerometermessung eine deutliche Signifikanz [116]. Dies spricht für eine höhere Aussagekraft der Auswertung der Accelerometerdaten als für die ausschließliche Auswertung der benötigten Zeit des TUG. Die vorliegende Arbeit unterstützt folglich die These mehrerer Studien [116,117], dass eine reine zeitbasierte Auswertung des TUG keine sichere Unterscheidung zwischen Parkinsonpatienten und Kontrollen leisten kann.

Vorangegangene Studien konnten bei der Gehgeschwindigkeit von Parkinsonpatienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen signifikante Unterschiede nachweisen. Allerdings wurden dabei sehr unterschiedliche Studiendesigns verwendet: 10m Gang mit zusätzlichen motorischen Aufgaben, Gehen auf dem Laufband und Gehen im häuslichen Umfeld [118-120]. In der vorliegenden Studie konnten diese Unterschiede beim 20m Gang in unterschiedlichen Gehgeschwindigkeiten nicht bestätigt werden. Weder in den Gehgeschwindigkeitsmessungen unter Single Task Bedingungen noch unter der erhöhten Belastung des Dual Task konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den erkrankten und gesunden Studiengruppen gemessen werden.

Überraschenderweise ergab die Berechnung der Seitendifferenz bei den Gangtestungen keine signifikanten Unterschiede zwischen Parkinsonpatienten und der Kontrollgruppe. Da die Seitenbetonung der Symptomatik ein gängiges Merkmal der Parkinsonerkrankung ist, wäre eine signifikante Änderung beim Start der Testungen mit der betroffenen Seite zu erwarten gewesen. Vor allem bei den *LRRK2+* PD+ Probanden ist dieses Ergebnis bemerkenswert, da sie trotz der längeren Erkrankungsdauer ihre motorische Beeinträchtigung offenbar gut kompensieren können. Mögliche Erklärungen sind, dass die Parkinsonpatienten medikamentös gut eingestellt waren und daher ein flüssiger Gang möglich war, dass die Patienten bereits beidseitig Symptome aufwiesen oder dass die Tests nicht sensitiv genug für die Aufdeckung einer Seitenbetonung sind.

Auch bei der anspruchsvollen Aufgabe des Stands mit geschlossenen Augen auf einer Schaumstoffmatte konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den erkrankten Studienteilnehmern und den gesunden Studienteilnehmern aufgezeigt werden. Dies scheint wenig nachvollziehbar, da Parkinsonpatienten regelmäßig posturale Instabilität aufweisen [121,122]. Die untersuchten Parkinsonpatienten befanden sich mit einem Median von 2.0 allerdings in eher moderaten Hoehn und Yahr Stadien. Die Studie von Maetzler et al. aus dem Jahr 2012 konnte unter ähnlichen Testbedingungen für die Gleichgewichtstestung anhand der Schaumstoffmatte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Parkinsonpatienten und Kontrollen feststellen [123]. Sie fanden dabei jedoch heraus, dass Hochrisikopersonen für eine Parkinsonerkrankung unter erschwerten Bedingungen (mit geschlossenen Augen auf der Schaumstoffmatte) signifikant veränderte Werte zu den anderen Studiengruppen aufwiesen (s. Beantwortung der Aufgabenstellung B1). Eine weitere Studie konnte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen 24 Parkinsonpatienten und 20 gesunden Kontrollen bei ruhigem Stand mit geschlossenen Augen, allerdings auf einer festen Unterlage, nachweisen [124]. Es ist möglich, dass Parkinsonpatienten im Bewusstsein ihrer Gleichgewichtsproblematik bereits Übungen zur Stabilisierung des Gleichgewichts durchführen und dieser Trainingseffekt zu vergleichbaren Gleichgewichtsmessungen wie bei der gesunden Kontrollgruppe

führt. Dagegen sind die gesunden Probanden, die keine Gleichgewichtsprobleme im Alltag haben, wahrscheinlich ohne irgendeine Art von speziellem Training sehr selten komplexen Gleichgewichtsübungen ausgesetzt und somit nicht auf Herausforderungen dieser Art vorbereitet [123]. Die Annahme der Durchführung von Gleichgewichtsübungen im Vorfeld wurde in dieser Studie nicht erfasst und bleibt somit hypothetisch. Allerdings waren die Parkinsonpatienten, die an der Studie teilnahmen, bereits über einen längeren Zeitraum an die Neurologischen Klinik Tübingen angebunden und wurden bei ihren jährlichen Kontrollterminen regelmäßig auf die Wichtigkeit von Übungen zur Verbesserung des Gleichgewichts hingewiesen.

Möglicherweise konnten auch kaum signifikante Unterschiede bei den apparativen Untersuchungen der Motorik zwischen den Parkinsonpatienten und ihrer Kontrollgruppe gemessen werden, da sich motorisch stark beeinträchtigte Probanden nicht in der Lage sahen, die Messungen, die mittels Accelerometer erhoben wurden, durchzuführen. Wenn die Gehfähigkeit so stark eingeschränkt war, dass eine Rollstuhlpflicht bestand, waren die Messungen von vornherein nicht möglich, andere Patienten brachen die Messung nach kurzer Zeit wegen körperlicher Überforderung ab, um Verletzungen zu vermeiden. Dadurch kam es in den Gruppen der *LRRK2*- PD+ und *LRRK2*+ PD+ zu einer positiven Verzerrung der Ergebnisse. Die Probanden, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit stark auffällige Werte aufgewiesen hätten, flossen somit aus Gründen der Patientensicherheit nicht in die Auswertung ein.

4.1.2 Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung A 2: Unterscheiden sich die Studiengruppen hinsichtlich der Kognition?

Insgesamt zeigten sich in der kognitiven Testung mittels MoCA und TMT keine signifikanten Unterschiede in den Kohorten. Dies lässt annehmen, dass patho*LRRK2*+ Parkinsonpatienten einen positiveren Krankheitsverlauf bezüglich der Kognition aufweisen, da sie, trotz längerer Erkrankungsdauer und ähnlicher Altersverteilung zu *LRRK2*- PD+ Patienten, die gestellten Aufgaben ohne signifikante Unterschiede bewältigten. Auch von der altersentsprechenden Kontrollgruppe unterschieden sich die PD+ Patienten in ihrer erreichten Punktezahl

nicht signifikant. Die Annahme eines benigneren Krankheitsverlaufs bei patho*LRRK2*+ Patienten bezüglich der Kognition wird durch vorhergehende Erhebungen der in Tübingen durchgeführten *LRRK2*-Studie sowie weiteren internationalen Studien gestützt [66,73,79]. Eine zusätzliche Erklärungsmöglichkeit für das gute Abschneiden der Mutationsträger im *LRRK2* Gen wäre, dass die patho*LRRK2*+ Parkinsonpatienten, im Bewusstsein der Bedeutung ihres Mutationsstatus, mit größerem Einsatz und höherer Leistungsbereitschaft die gestellten Aufgaben bearbeiteten.

Eine Depression muss als möglicher Einflussfaktor in der Beurteilung der Kognition beachtet werden. Bereits mehrfach wurde ein Zusammenhang zwischen Depression und einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit beschrieben [125,126]. Sowohl *LRRK2*- PD+ Patienten, als auch patho*LRRK2*+ Parkinsonpatienten wiesen zwar im Median keine pathologischen Werte >12 Punkte im BDI-II auf, bei Betrachtung der Minimal- und Maximalwerte fiel allerdings eine Häufung pathologischer Werte bei den parkinsonerkrankten Gruppen auf (s. Abb. 14). Insgesamt lagen die Werte der Parkinsonpatienten beim BDI-II durchschnittlich in einem höheren Wertebereich als bei der Kontrollgruppe. Insbesondere die patho*LRRK2*+ Parkinsonpatienten wiesen vermehrt und stärker erhöhte Werte im BDI-II auf. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen vorhergehender Studien, die ebenso ein gehäuftes Vorkommen von depressiver Symptomatik bei *LRRK2*+ Parkinsonpatienten feststellen konnten [80,127]. Eine Interpretation dieser Werte wäre möglicherweise, dass Mutationen im *LRRK2*+ Gen dominant vererbt werden, wenn auch mit unvollständiger Penetranz, und betroffene Patienten somit damit rechnen müssen, dass sie die Mutation an ihre Nachkommen weitervererbt haben. Dieses Wissen könnte zu einer Art Schuldgefühl führen, was ein Auslöser oder auch bereits Merkmal einer Depression darstellen kann. Obwohl die patho*LRRK2*+ PD+ Probanden die höchsten Werte im BDI-II und die längste Krankheitsdauer aufwiesen, erreichten sie ebenso gute Werte in der kognitiven Testung wie die zu vergleichenden Kohorten.

Umgekehrt lässt sich im Allgemeinen auch ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Depressionsrate aufgrund einer zunehmenden kognitiven Dysfunktion

feststellen [128]. Da bei den getesteten Patienten der vorliegenden Studie noch keine größeren kognitiven Defizite messbar waren und die Rate an depressiver Symptomatik insgesamt gering war, unterstützen die Messungen die Erkenntnis dieses Zusammenhangs.

4.1.3 Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung A3: Besteht bei den Probanden ein Zusammenhang zwischen der Kognition und der Motorik?

Die Auswertung der Korrelation zwischen dem kognitiven Parameter MoCA und den motorischen Parametern ergab teilweise signifikante Zusammenhänge. Eine Korrelation konnte bei besonders herausfordernden Aufgaben festgestellt werden: Beim 20m Gehen in Maximalgeschwindigkeit, sowohl beim Start mit dem linken als auch mit dem rechten Bein, und bei der Gehgeschwindigkeit während der zusätzlichen Anforderung des Kreuze Setzens. Vorangegangene Studien konnten bereits ebenso einen Zusammenhang zwischen kognitiven Herausforderungen und dem Abschneiden in motorischen Tests belegen [120,129]. In diesen Studien wurden allerdings die Hayling und Brixton Tests und nicht der MoCA zur kognitiven Testung verwendet.

Die Korrelationsanalyse mit der Ratio TMT B/A als kognitiven Parameter ergab keine signifikanten Unterschiede. Hobert et al. konnten 2011 in ihrer Auswertung der TREND-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration) mit 686 Probanden mit und ohne Risikofaktoren für eine Parkinson- oder Alzheimererkrankung ebenfalls keine Korrelation zwischen TMT und der Gehgeschwindigkeit beim Single Task und nur wenige Korrelationen zwischen TMT und einzelnen Dual Task Untertests messen [108]. Es konnte allerdings ein Zusammenhang zwischen einem weniger guten Ergebnis bei den TMTs und der veränderten Priorisierung bei der Dual Task Testung zugunsten der kognitiven Komponente festgestellt werden. So machte die Studiengruppe, die bei den TMTs verhältnismäßig schlecht abgeschnitten hatte, weniger Rechenfehler bei der erschwerten Dual Task Testung auf Kosten der Ganggeschwindigkeit und vor allem auf Kosten der Gangstabilität [108]. Die InCHIANTI Studie mit 926 Studienteilnehmern ohne neurologische Erkrankung

konnte hingegen eine Assoziation zwischen Probanden mit einer schlechten Ratio TMT B/A und langsameren Gehgeschwindigkeiten bei komplexen motorischen Anforderungen feststellen [130].

4.1.4 Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung A4: Falls ja, ist dieser Zusammenhang mutationsspezifisch?

Es konnte in allen signifikant korrelierenden Merkmalen ein stärkerer Zusammenhang bei den Kohorten der *LRRK2*- PD+ Studienteilnehmer und der gesunden Kontrollpersonen festgestellt werden als bei den patho*LRRK2*+ PD+ Studienteilnehmern. Allerdings lässt sich aufgrund der geringen Anzahl und der ausgeprägten Streuung der Ergebnisse der patho*LRRK2*+ PD+ Probanden bei dieser Auswertung leider keine valide Aussage über die Rolle einer Mutation im *LRRK2* Gen im Zusammenhang mit den korrelierenden Merkmalen treffen.

4.1.5 Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung A5: Welche Auswirkungen der Kognition werden auf Kosten des Dual Task beobachtet?

Die Aufmerksamkeit spielt eine große Rolle bei der Sturzgefährdung von Parkinsonpatienten. Die Dual Task Testung untersucht, wie sich die gleichzeitige Durchführung von zwei Aufgaben auswirkt.

Dual Task Costs beschreiben die Anpassung bei der gleichzeitigen Durchführung von zwei Anforderungen im Vergleich zur Durchführung der beiden Anforderungen getrennt voneinander. Es geht somit um die Frage nach dem Aufgabenteil, der unter der doppelten Aufgabenstellung priorisiert wird. Die Dual Task Testung wurde bei maximaler Gehgeschwindigkeit und der zusätzlichen Aufgabenstellung Kreuze-in-Boxen-Setzen bzw. Subtraktionen in Siebener-Schritten durchgeführt.

Vorangegangene Studien hatten gezeigt, dass gesunde Probanden ihren Gang an zusätzliche kognitive Aufgabenstellungen anpassten und eher die kognitive Aufgabe zugunsten eines sicheren Gangs vernachlässigten. Parkinsonpatienten setzten im Gegensatz dazu ihre Priorität nicht in der Gangsicherheit, sondern teilten ihre Aufmerksamkeit gleichmäßig zwischen der kognitiven Aufgabe und der Balance. Dies führte zu einer Beeinträchtigung beider Aufgaben und

somit zu einer vermehrten Sturzneigung [131-133]. Mirelman et al. konnten in einer Studie mit 50 G2019S Mutationsträgern und 50 parkinsonerkrankten Kontrollpersonen ohne Mutation im *LRRK2* Gen, die eine Minute lang einen 20m Gang je einmal in Normalgeschwindigkeit, unter Dual Task Bedingungen und in schneller Gehgeschwindigkeit entlang gingen, ebenfalls eine erhöhte Sturzneigung bei den Mutationsträgern feststellen [134]. In der vorliegenden Studie wurde kein signifikanter Unterschied in den Dual Task Costs zwischen den patho*LRRK2*+ und *LRRK2*- Parkinsonpatienten und der Kontrollgruppe gemessen. Alle Gruppen wurden sowohl in ihrer Gehgeschwindigkeit, wie auch in der Durchführung des Kreuze-in-Boxen-Setzen langsamer. Die Subtraktionsgeschwindigkeit nahm bei den Gruppen der *LRRK2*- Parkinsonpatienten und den Kontrollen unter Dual Task Bedingungen hingegen sogar zu. Die Anzahl der Subtraktionsfehler blieb bei den patho*LRRK2*+ Parkinsonpatienten unter Dual Task Bedingungen gleich, während er bei den *LRRK2*- Parkinsonpatienten leicht zunahm und dagegen bei der Kontrollgruppe sogar stark abnahm. Daraus lässt sich ableiten, dass sich die Kontrollgruppe bei der Testung mit gleichzeitigen Anforderungen vermehrt auf die kognitive Aufgabe konzentrierte. Dies zeigt auch ihr, im Vergleich mit den Parkinsonpatienten, höchster Wert der Dual Task Costs hinsichtlich der Gehgeschwindigkeit bei den Subtraktionen.

Wie bereits in 4.1.1 vermutet, wurden eventuell keine signifikanten Unterschiede gemessen, da die Patienten, die auffällige Werte gezeigt hätten, den Anforderungen der Accelerometermessungen physisch nicht gewachsen waren.

Die erneut gleichwertigen Ergebnisse der patho*LRRK2*+ PD+ Probanden in dieser Testung verdeutlichen, dass sich die Mutationsträger trotz längerer Erkrankungsdauer als die Parkinsonpatienten ohne Mutation immer noch in ähnlicher körperlicher Verfassung befanden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse der Fragestellungen B

Die Fragestellungen beziehen sich auf die Kohorten patho*LRRK2*+ PD- und Kontrollen.

4.2.1 Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung B1: Gibt es Unterschiede hinsichtlich der quantitativen Motorik?

Die quantitative Motorik wurde analog zur Fragestellung A1 gemessen.

Die Untersuchung der Motorik im Rahmen des UPDRS III, als Beurteilungsinstrument für die Schwere der motorischen Beeinträchtigung durch eine Parkinsonerkrankung, ergab bei den asymptomatischen Mutationsträgern sowie den gesunden Kontrollpersonen keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung.

Maetzler et al. fanden in ihrer Studie aus dem Jahr 2012 (siehe Kapitel 4.1.1) heraus, dass Hochrisikopersonen für eine Parkinsonerkrankung bei der Messung des Gleichgewichts anhand des Stands auf der Schaumstoffmatte mit geschlossenen Augen signifikant veränderte Werte zu den Kontrollen und auch den Parkinsonpatienten aufwiesen. Auffällig war die stärkere Ruckartigkeit (Jerk) sowie die Geschwindigkeit ihrer Ausgleichsbewegungen [123]. In der vorliegenden Studie konnte hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen patho*LRRK2*+ PD- Probanden und den Kontrollen bei den Messungen auf der Schaumstoffmatte festgestellt werden.

Auch beim Timed up and go Test konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Die Testung der axialen Motorik mittels Accelerometer und einer Gehstrecke von 20m wurde 2011 von Mirelman et al. mit patho*LRRK2*+ PD- Mutationsträgern durchgeführt. Sie fanden heraus, dass die Mutationsträger im Vergleich zu ihrer Kontrollgruppe größere Schwankungen in der Schrittgeschwindigkeit sowohl unter Single Task als auch in der Dual Task Bedingungen aufwiesen [135]. Bei der *LRRK2*-Studie konnte beim 20m Gang in verschiedenen Geschwindigkeitsstufen und dem Vergleich Single und Dual Task ein signifikanter Unterschied beim Gehen in Maximalgeschwindigkeit und Start mit dem rechten Bein festgestellt werden, wobei die patho*LRRK2*+ PD- Gruppe eine höhere Gehgeschwindigkeit aufwies als die Kontrollgruppe. Auch in den anderen Parametern

des Tests waren die patho*LRRK2*+ PD- Probanden im Median schneller, erreichten dabei allerdings keine Signifikanz.

Hier, wie in der gesamten Testung, verhält es sich möglicherweise so, dass die patho*LRRK2*+ Studienteilnehmer im Bewusstsein ihres risikoerhöhenden Mutationsstatus eine höhere Leistungsbereitschaft an den Tag legten, sich stärker auf die gestellten Anforderungen konzentrierten und eine höhere Motivation hatten, die Tests so gut wie möglich durchzuführen als es bei den *LRRK2*- Kontrollpersonen der Fall war. Die Studienteilnehmer der Studie von Mirelman et al. kannten zum Zeitpunkt der Testung ihren Mutationsstatus jedoch nicht. Möglicherweise sind die Ergebnisse dieser Studie daher weniger beeinflusst.

Da der Morbus Parkinson mit einer Seitenbetonung der Symptome assoziiert ist, wurden die Gehgeschwindigkeitswerte der beiden Studiengruppen auf eine Seitendifferenz beim Start der Aufgabe mit dem linken bzw. rechten Bein überprüft. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den patho*LRRK2*+ und den *LRRK2*- Studienteilnehmern beim 20m Gang in Normalgeschwindigkeit ($p=0,042$). Erwartungsgemäß hätte diese Seitendifferenz bei der erhöhten Anforderung des Ganges mit Maximalgeschwindigkeit ebenfalls oder sogar stärker beobachtet werden können, es konnte hier allerdings kein Unterschied in der Seitendifferenz gemessen werden. Daher muss offen bleiben, ob die gemessene Seitenbetonung in Normalgeschwindigkeit bereits als Frühzeichen für einen möglichen Erkrankungsbeginn bei den getesteten Probanden gewertet werden kann.

Andererseits wurde auch bei den motorischen Testungen zu den Fragestellungen A mit den bereits erkrankten Parkinsonpatienten keine Seitendifferenz gemessen. Dies spricht dafür, dass die durchgeführten Gehtests nicht sensitiv genug für eine Seitenbetonung der Symptome und daher als Früherkennungsmarker nicht verlässlich sind.

4.2.2 Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung B2: Unterscheiden sich die Studiengruppen hinsichtlich der Kognition?

Die Gruppe der patho*LRRK2*+ PD- sowie die Kontrollgruppe wiesen keine signifikanten Unterschiede bei der kognitiven Testung auf. Somit lässt sich bei den

Risikopatienten keine Aussage über die Wahrscheinlichkeit einer drohenden Parkinsonerkrankung anhand der kognitiven Tests treffen. Diese Erkenntnis wird auch durch eine Studie aus dem Jahr 2009 mit 14 asymptomatischen *LRRK2* Mutationsträgern und einer Studie aus dem Jahr 2013 mit 19 gesunden Mutationsträgern gestützt [136,137]. Da in Fragestellung A2 sogar die patho*LRRK2*+ PD+ Studienteilnehmer im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe kognitiv ebenso gute Leistungen erzielt hatten, war zu erwarten, dass die kognitive Testung kein Frühzeichen einer Parkinsonerkrankung für Risikopersonen darstellen würde.

Die Erfassung der Depressionsrate anhand des BDI-II zeigte bei den patho*LRRK2*+ PD- Probanden im Median sogar niedrigere Werte als bei der Kontrollgruppe. Eine Depression ist laut Studien mit einer etwa 2-3-fachen Erhöhung des Risikos einer Parkinsonerkrankung assoziiert [100,123], was gegen eine beginnende Parkinsonerkrankung bei den getesteten Mutationsträgern spricht. Das Bewusstsein ihres risikoerhöhenden Mutationsstatus scheint sich in dieser Gruppe nicht negativ auf das allgemeine psychische Befinden oder den Antrieb auszuwirken, wie man es, bei der erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Parkinsonerkrankung im Laufe des Lebens, erwartet hätte.

4.2.3 Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung B3: Besteht bei den Probanden ein Zusammenhang zwischen der Kognition und der Motorik?

Es konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen dem kognitiven Parameter MoCA und den motorischen Parametern Timed up and go Test bei normaler Gehgeschwindigkeit und Start mit dem linken Bein, normaler Gehgeschwindigkeit und Start mit dem rechten Bein und bei schneller Gehgeschwindigkeit und Start mit dem linken Bein gemessen werden. Ein besseres Abschneiden im MoCA ging mit einer schnelleren und damit besseren Durchführung der genannten motorischen Tests einher. Für die Ratio TMT B/A konnte allerdings analog zur Fragestellung A3 keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

Dieses Ergebnis unterstützt die These, dass die Messung der Motorik mittels Accelerometer nicht mit der Kognition zusammenhängt. Die InCHIANTI Studie von Ble et al. (s. 4.1.3) kam 2005 zu dem Schluss, dass kein Zusammenhang zwischen Kognition und einfachen motorischen Aufgaben wie dem Gehen in Normalgeschwindigkeit besteht, ein schlechtes kognitives Ergebnis jedoch mit einem schlechteren Abschneiden bei komplexen motorischen Anforderungen einhergeht [130].

4.2.4 Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung B4: Falls ja, ist dieser Zusammenhang mutationsspezifisch?

Es konnte in allen signifikant korrelierenden Merkmalen ein stärkerer Zusammenhang bei den gesunden Kontrollpersonen als bei den patho*LRRK2*+ PD-Studienteilnehmern festgestellt werden. Allerdings lässt sich aufgrund der geringen Anzahl der patho*LRRK2*+ PD- Probanden und der ausgeprägten Varianz der Ergebnisse bei dieser Auswertung leider keine valide Aussage über die Rolle einer Mutation im *LRRK2* Gen im Zusammenhang mit den korrelierenden Merkmalen treffen.

4.2.5 Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung B5: Welche Auswirkungen der Kognition werden auf Kosten des Dual Task beobachtet?

Wie in Fragestellung A5 beschrieben, wurden die Dual Task Costs für die simultan durchgeführten Anforderungen Gehen bei Maximalgeschwindigkeit und Kreuze-in-Boxen-Setzen bzw. Subtraktionen in Siebener-Schritten durchgeführt.

Bezüglich der Dual Task Costs konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der patho*LRRK2*+ PD- und der gesunden Kontrollgruppe gemessen werden. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass die patho*LRRK2*+ PD- Probanden im Vergleich zu allen anderen getesteten Gruppen der Studie die Subtraktionen unter Dual Task Bedingungen im Median am langsamsten durchführten. Außerdem subtrahierten die patho*LRRK2*+ PD- Probanden bei den Dual Task Costs langsamer statt schneller. Damit stellten sie die Subtraktionen zugunsten der Gangsicherheit zurück, was den Beobachtungen der Studien von Mirelman

et al. 2011 [135] und von Hobert et al. bei Risikoprobanden für Neurodegeneration widerspricht und dem Verhalten von gesunden Personen entspricht [108]. Jedoch verminderten in der vorliegenden Studie sowohl die asymptomatischen Mutationsträger als auch die gesunden Kontrollen unter Dual Task Bedingungen ihre Fehlerquote bei den Subtraktionen im Vergleich zum Single Task, was für eine erhöhte Aufmerksamkeit auf die kognitive Komponente bei erschwerten Bedingungen mit Simultananforderungen spricht.

4.3 Limitationen

Wie auch in den meisten veröffentlichten Studien zu *LRRK2* Mutationsträgern war auch in der vorliegenden Studie die Fallzahl sehr gering. Dies muss als Hauptdefizit gewertet werden, da dadurch kaum signifikante Unterschiede auftraten, beziehungsweise die Aussagekraft der Daten eingeschränkt ist.

Das Gleichgewichtsverhalten von Parkinsonpatienten und Risikopersonen wird seit einigen Jahren von verschiedenen Studien untersucht, wobei die Anzahl der Studien, die sich miteinander vergleichen lassen, begrenzt ist. Dies liegt vor allem an den unterschiedlichen Studiendesigns, die unterschiedliche Maßstäbe bei den Ein- und Ausschlusskriterien von Studienteilnehmern anwenden und mit unterschiedlichsten Instrumenten ähnliche, aber nicht gleiche Parameter messen. Dies zeigt sich besonders deutlich bei der Dual Task Testung, die weder eine bestimmte Gehstrecke vorgibt, noch einheitliche zusätzliche kognitive Anforderungen voraussetzt. So werden kaum vergleichbare Versuchsanordnungen durchgeführt. Zudem wird beispielweise bei der Accelerometermessung mit unterschiedlichen Geräten und verschiedenen Auswertungsstrategien gearbeitet. Dies führt teilweise zu widersprüchlichen Aussagen der verschiedenen Studien und erschwert die Vergleichbarkeit der erhobenen Daten. Zudem wurden zur Gang- und Gleichgewichtstestung bei asymptomatischen Mutationsträgern bisher kaum Studien veröffentlicht. Insgesamt handelt es sich bei den Studienteilnehmern mit pathogenem *LRRK2* Mutationsstatus der meisten Studien ausschließlich um Träger der Mutation p.G2019S, da diese am häufigsten vorkommt. Diese Gesamtsituation wurde für die Diskussion soweit möglich berücksichtigt.

4.4 Ausblick

Die vorliegende Studie zeigt, dass eine größere Anzahl von Studienteilnehmern für valide Aussagen über den prädiktiven Wert der durchgeführten Untersuchungen für die Früherkennung eines MP benötigt werden. Einheitlichere Messmethoden könnten die Vergleichbarkeit der erhobenen Daten der Forschungszentren weltweit erheblich verbessern und zur Evaluation von validen Frühmarkern führen. Es sollte in eine Vernetzung und Ausweitung der Untersuchungen von gesunden *LRRK2* Mutationsträgern als Hochrisikopersonen für einen MP investiert werden, da dies eine hohe Relevanz in der Erforschung der Entstehung der Erkrankung hat. Von daraus entstehenden Erkenntnissen würde eine Vielzahl von Menschen mit drohender Parkinsonerkrankung profitieren.

5 Zusammenfassung

Morbus Parkinson ist eine chronisch progrediente neurodegenerative Erkrankung, deren Prävalenz mit zunehmendem Alter stark ansteigt. Bisher ist die Erkrankung nicht kausal therapierbar und auch ihr Entstehungsmechanismus ist nicht genau geklärt. Die Bedeutung von genetischen Komponenten bei der Entstehung des Morbus Parkinson gewinnt allerdings zunehmend an Stellenwert. Die häufigsten Ursachen für eine monogenetische autosomal dominant vererbte Parkinsonerkrankung sind Mutationen im *LRRK2* Gen. Asymptomatische Träger bestimmter pathogener Mutationen im *LRRK2* Gen haben ein stark erhöhtes Risiko an Morbus Parkinson zu erkranken. Dem Auftreten von motorischen Symptomen geht nach aktuellem Kenntnisstand eine jahrelange Prodromalphase voraus. Durch die Untersuchung der asymptomatischen patho*LRRK2*+ Mutationsträger als Hochrisikopersonen wird versucht, valide Marker für eine drohende Parkinsonerkrankung zu ermitteln. Dies soll die Entwicklung neuroprotektiver Therapien für gefährdete Personen ermöglichen.

In dieser Arbeit wurden sowohl parkinsonerkrankte als auch asymptomatische Träger von pathogenen Mutationen im *LRRK2* Gen, sowie Parkinsonpatienten ohne Mutation im *LRRK2* Gen und gesunde Kontrollpersonen hinsichtlich der axialen Motorik und der Kognition untersucht. Ziel war eine genauere Phänotypisierung von *LRRK2*+ Parkinsonpatienten und die genaue Untersuchung von noch nicht an MP erkrankten Mutationsträgern mit der Frage nach Frühmarkern einer Parkinsonerkrankung. Die axiale Motorik wurde zum einen mittels UPDRS III beurteilt und zum anderen mit einem tragbaren Sensor gemessen, der im Lendenwirbelbereich der Probanden befestigt war, während die Probanden den TUG, eine 20m Gehstrecke unter Single und Dual Task Bedingungen sowie den Stand mit geschlossenen Augen auf einer Schaumstoffmatte absolvierten. Die kognitiven Leistungen wurden anhand des MoCA und des TMT, unter Berücksichtigung des BDI, überprüft.

Insgesamt konnte die Studie die Annahme eines etwas benigneren Krankheitsverlaufs bei patho*LRRK2*+ PD+ Patienten unterstützen, da die Patienten trotz längerer Erkrankungsdauer weder in den motorischen noch in den kognitiven Aufgabenstellungen schlechter abschnitten, als die *LRRK2*- PD+ Probanden.

Die patho*LRRK2*+ PD- Probanden unterschieden sich weder motorisch noch kognitiv in signifikantem Maß von ihrer Kontrollgruppe.

Eine Korrelation zwischen den kognitiven und den motorischen Tests konnte teilweise sowohl bei den PD+ Studiengruppen als auch bei den PD- Studiengruppen mit und ohne Mutation nachgewiesen werden, wobei aufgrund der geringen Größe der Studiengruppen keine Aussage über die Relevanz des Mutationsstatus der Patienten in diesem Zusammenhang möglich war.

Zu den Dual Task Costs bei der Durchführung des 20m Gangs in verschiedenen Gehgeschwindigkeiten und einer simultan durchgeführten kognitiven Aufgabe konnte für alle Studiengruppen außer den patho*LRRK2*+ PD- Probanden und ihrer Kontrollgruppe eine stärkere Konzentration auf die kognitive Aufgabe angenommen werden, da die Geschwindigkeit bei der Durchführung der Subtraktionen in Siebener-Schritten zu- statt abnahm. Diese beiden Studiengruppen verhielten sich hingegen wie die gesunden Probanden vorangegangener Studien, die die kognitive Aufgabe zugunsten der Gangstabilität vernachlässigten.

Zusammenfassend konnte weder die Testung der axialen Motorik noch die der Kognition eindeutige Hinweise auf eine drohende Parkinsonerkrankung bei den patho*LRRK2*+ PD- Probanden liefern. Da dies möglicherweise an der geringen Anzahl der Studienteilnehmer lag, wäre die Durchführung der Testungen longitudinal und mit höheren Fallzahlen nötig, um sich ein besseres Urteil über die Vorhersagekraft der verschiedenen Tests bilden zu können.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Modifizierte Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr, modifiziert nach [38]	7
Tabelle 2: Übersicht über die bisher bekannten Gene, die für monogenetischen Formen des MP verantwortlich sind	11
Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Braak zur neuropathologischen Charakterisierung des MP sowie der klinischen Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr (H & Y)	18
Tabelle 4: Untersuchungen der <i>LRRK2</i> -Studie	22
Tabelle 5: Demographische Daten und Hoehn und Yahr	35
Tabelle 6: Ergebnisse UPDRS und Timed up and go Test	36
Tabelle 7: Gleichgewichtstestung auf der Schaumstoffmatte bei geschlossenen Augen	37
Tabelle 8: Ergebnisse Single Task und Dual Task	40
Tabelle 9: Demographische Daten	42
Tabelle 10: Nicht-motorische Symptome	43
Tabelle 11: Korrelation zwischen kognitiven und motorischen Parametern	47
Tabelle 12: Ergebnisse Single Task, Dual Task und Dual Task Costs	52
Tabelle 13: Demographische Daten	54
Tabelle 14: Ergebnisse UPDRS und Timed up and go Test	54
Tabelle 15: Gleichgewichtstestung auf der Schaumstoffmatte bei geschlossenen Augen	55
Tabelle 16: Ergebnisse Single Task und Dual Task	57
Tabelle 17: Demographische Daten	59
Tabelle 18: Ergebnisse Nicht-motorische Symptome	59
Tabelle 19: Korrelation zwischen kognitiven und motorischen Parametern	60
Tabelle 20: Ergebnisse Single Task, Dual Task und Dual Task Costs	64

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Übersicht über die Hauptgruppen nicht-motorischer Symptome	4
Abb. 2:	Genetische Struktur und funktionelle Domänen des <i>LRRK2</i> Gens.....	12
Abb. 3:	Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra im Krankheitsverlauf des Morbus Parkinson, angelehnt an [44,67]	17
Abb. 4:	Braak-Stadien.....	18
Abb. 5:	Studienteilnehmer mit Testung der Kognition.....	24
Abb. 6:	Studienteilnehmer mit Accelerometermessung	24
Abb. 7:	Durchführung Timed up and go Test.....	26
Abb. 8:	Messung der funktionellen Reichweite	27
Abb. 9:	Durchführung der Gleichgewichtstestung.....	28
Abb. 10:	Durchführung Single- und Dual Task Testung, 1. Abschnitt.....	29
Abb. 11:	Durchführung Single- und Dual Testung, 2. Abschnitt.....	30
Abb. 12:	Testergebnisse MoCA.....	44
Abb. 13:	Testergebnisse Ratio TMT B/A	45
Abb. 14:	Testergebnisse BDI.....	46
Abb. 15:	Gruppenspezifischer Zusammenhang zwischen MoCA und Single Task bei maximaler Gehgeschwindigkeit (links)	50
Abb. 16:	Gruppenspezifischer Zusammenhang zwischen MoCA und Single Task bei maximaler Gehgeschwindigkeit (rechts)	50
Abb. 17:	Gruppenspezifischer Zusammenhang zwischen MoCA und Single Task bei maximaler Gehgeschwindigkeit (rechts)	51
Abb. 18:	Gruppenspezifischer Zusammenhang der signifikanten Merkmale aus Fragestellung B3.....	63
Abb. 19:	Gruppenspezifischer Zusammenhang der signifikanten Merkmale aus Fragestellung B3.....	63
Abb. 20:	Gruppenspezifischer Zusammenhang der signifikanten Merkmale aus Fragestellung B3.....	64

Literaturverzeichnis

1. Parkinson, J. (2002) *An essay on the shaking palsy. 1817.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 14(2): p. 223-36; discussion 222.
2. de Rijk, M.C., et al. (2000) *Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group.* Neurology. 54(11 Suppl 5): p. S21-3.
3. Nuytemans, K., et al. (2010) *Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update.* Hum Mutat. 31(7): p. 763-80.
4. Gasser, T. (2009) *Molecular pathogenesis of Parkinson disease: insights from genetic studies.* Expert Rev Mol Med. 11: p. e22.
5. Baldereschi, M., et al. (2000) *Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging.* Neurology. 55(9): p. 1358-63.
6. de Lau, L.M., et al. (2004) *Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study.* Neurology. 63(7): p. 1240-4.
7. <http://www.parkinson-gesellschaft.de/aktuelles/27-welt-parkinson-tag-am-11-april-2012.html> [Zugriff: 25.09.2013].
8. DeLong, M.R.J., Jorge L.; für die deutsche Ausgabe Funke, Andreas Daniel; Gaul, Charly (2009) *Idiopathisches Parkinson-Syndrom und andere extrapyramidale Bewegungsstörungen*, in *Harrisons Innere Medizin*, M.S. Dietel, N.; Zeitz, M., Editor, ABW Wissenschaftsverlag GmbH: Berlin. p. 3152-3164.
9. Hughes, A.J., et al. (1992) *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 55(3): p. 181-4.
10. Postuma, R.B. and J. Montplaisir (2009) *Predicting Parkinson's disease - why, when, and how?* Parkinsonism Relat Disord. 15 Suppl 3: p. S105-9.
11. Ringendahl, H. and T. Sierla (1997) *[Freezing phenomenon in Parkinson disease].* Fortschr Neurol Psychiatr. 65(10): p. 435-45.
12. Koller, W.C., B. Vetere-Overfield, and R. Barter (1989) *Tremors in early Parkinson's disease.* Clin Neuropharmacol. 12(4): p. 293-7.
13. Mendonca, D.A. and M.S. Jog (2008) *Tasks of attention augment rigidity in mild Parkinson disease.* Can J Neurol Sci. 35(4): p. 501-5.
14. Kim, S.D., et al. (2013) *Postural instability in patients with Parkinson's disease. Epidemiology, pathophysiology and management.* CNS Drugs. 27(2): p. 97-112.
15. Bloem, B.R., et al. (2004) *Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena.* Mov Disord. 19(8): p. 871-84.

16. Melzer, I., N. Benjuya, and J. Kaplanski (2004) *Postural stability in the elderly: a comparison between fallers and non-fallers*. Age Ageing. 33(6): p. 602-7.
17. Horak, F.B. (2006) *Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls?* Age Ageing. 35 Suppl 2: p. ii7-ii11.
18. Woollacott, M. and A. Shumway-Cook (2002) *Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research*. Gait Posture. 16(1): p. 1-14.
19. Louis, E.D., et al. (1999) *Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease*. Arch Neurol. 56(3): p. 334-7.
20. Chastan, N., et al. (2008) *Discordance between measured postural instability and absence of clinical symptoms in Parkinson's disease patients in the early stages of the disease*. Mov Disord. 23(3): p. 366-72.
21. Barone, P., et al. (2009) *The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease*. Mov Disord. 24(11): p. 1641-9.
22. Barbosa, E.R. (2013) *Non-motor symptoms in Parkinson's disease*. Arq Neuropsiquiatr. 71(4): p. 203-4.
23. Muller, B., et al. (2013) *Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord.
24. Chaudhuri, K.R. and A.H. Schapira (2009) *Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment*. Lancet Neurol. 8(5): p. 464-74.
25. Aarsland, D. and M.W. Kurz (2010) *The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease*. Brain Pathol. 20(3): p. 633-9.
26. Dujardin, K., et al. (2013) *The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord. 19(3): p. 300-5.
27. Hoops, S., et al. (2009) *Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease*. Neurology. 73(21): p. 1738-45.
28. Barone, P. (2011) *Treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease*. Eur J Neurol. 18 Suppl 1: p. 11-5.
29. Schrag, A., M. Jahanshahi, and N. Quinn (2000) *What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease?* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 69(3): p. 308-12.
30. Riedel, O., et al. (2010) *Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease*. J Neurol. 257(7): p. 1073-82.
31. Svetel, M., et al. (2012) *Hallucinations in Parkinson's disease: cross-sectional study*. Acta Neurol Belg. 112(1): p. 33-7.
32. Verbaan, D., et al. (2007) *Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease*. Neurology. 69(4): p. 333-41.

33. Kurtis, M.M., C. Rodriguez-Blazquez, and P. Martinez-Martin (2013) *Relationship between sleep disorders and other non-motor symptoms in Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord*. 19(12): p. 1152-5.
34. Louter, M., et al. (2012) *Recognition and diagnosis of sleep disorders in Parkinson's disease*. *J Neurol*. 259(10): p. 2031-40.
35. Haehner, A., et al. (2009) *Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study*. *Parkinsonism Relat Disord*. 15(7): p. 490-4.
36. Alvarez, M.V. and P.M. Grogan (2012) *Hyposmia in Parkinson's disease*. *Psychiatry Clin Neurosci*. 66(4): p. 370.
37. Hoehn, M.M. and M.D. Yahr (1967) *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. *Neurology*. 17(5): p. 427-42.
38. Goetz, C.G., et al. (2004) *Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations*. *Mov Disord*. 19(9): p. 1020-8.
39. Mahlknecht, P., M. Schocke, and K. Seppi (2010) *[Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using MRI]*. *Nervenarzt*. 81(10): p. 1168-79.
40. Haller, S., et al. (2013) *Differentiation between Parkinson disease and other forms of Parkinsonism using support vector machine analysis of susceptibility-weighted imaging (SWI): initial results*. *Eur Radiol*. 23(1): p. 12-9.
41. Becker, G., et al. (1995) *Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography*. *Neurology*. 45(1): p. 182-4.
42. Gaenslen, A., et al. (2008) *The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study*. *Lancet Neurol*. 7(5): p. 417-24.
43. Berg, D., et al. (2011) *Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons*. *Arch Neurol*. 68(7): p. 932-7.
44. Berg, D. (2009) *Transcranial ultrasound as a risk marker for Parkinson's disease*. *Mov Disord*. 24 Suppl 2: p. S677-83.
45. Antonini, A. and R. DeNotaris (2004) *PET and SPECT functional imaging in Parkinson's disease*. *Sleep Med*. 5(2): p. 201-6.
46. Eshuis, S.A., et al. (2009) *Direct comparison of FP-CIT SPECT and F-DOPA PET in patients with Parkinson's disease and healthy controls*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 36(3): p. 454-62.
47. Wilson, J.A. and W.J. MacLennan (1989) *Review: drug-induced parkinsonism in elderly patients*. *Age Ageing*. 18(3): p. 208-10.
48. Stern, Y. (1990) *MPTP-induced parkinsonism*. *Prog Neurobiol*. 34(2): p. 107-14.
49. Friedman, J.H. (1989) *Progressive parkinsonism in boxers*. *South Med J*. 82(5): p. 543-6.
50. Casals, J., T.S. Elizan, and M.D. Yahr (1998) *Postencephalitic parkinsonism--a review*. *J Neural Transm*. 105(6-7): p. 645-76.

51. Glass, P.G., et al. (2012) *The clinical features of pathologically confirmed vascular parkinsonism*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 83(10): p. 1027-9.
52. Dauer, W. and S. Przedborski (2003) *Parkinson's disease: mechanisms and models*. Neuron. 39(6): p. 889-909.
53. Hilker, R.B., R. (2011) *Bewegungsstörungen*, in *Lehrbuch Neurologie*, M.S. Sitzer, H., Editor, Urban&Fischer Verlag: München. p. 241-271.
54. Duyckaerts, C., V. Sazdovitch, and D. Seilhean (2010) [*Update on the pathophysiology of Parkinson' disease*]. Bull Acad Natl Med. 194(7): p. 1287-303; discussion 1303-4.
55. Del Tredici, K., et al. (2002) *Where does parkinson disease pathology begin in the brain?* J Neuropathol Exp Neurol. 61(5): p. 413-26.
56. Braak, H., et al. (1999) *Extensive axonal Lewy neurites in Parkinson's disease: a novel pathological feature revealed by alpha-synuclein immunocytochemistry*. Neurosci Lett. 265(1): p. 67-9.
57. Riederer, P., et al. (1989) *Transition metals, ferritin, glutathione, and ascorbic acid in parkinsonian brains*. J Neurochem. 52(2): p. 515-20.
58. Parker, W.D., Jr. and R.H. Swerdlow (1998) *Mitochondrial dysfunction in idiopathic Parkinson disease*. Am J Hum Genet. 62(4): p. 758-62.
59. Noyce, A.J., et al. (2012) *Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease*. Ann Neurol. 72(6): p. 893-901.
60. Vanitallie, T.B. (2008) *Parkinson disease: primacy of age as a risk factor for mitochondrial dysfunction*. Metabolism. 57 Suppl 2: p. S50-5.
61. Lerche, S., et al. (2013) *Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease*. J Neurol.
62. Wilk, J.B. and T.L. Lash (2007) *Risk factor studies of age-at-onset in a sample ascertained for Parkinson disease affected sibling pairs: a cautionary tale*. Emerg Themes Epidemiol. 4: p. 1.
63. Elbaz, A., et al. (2000) *Parkinson's disease, smoking, and family history*. EUROPARKINSON Study Group. J Neurol. 247(10): p. 793-8.
64. Bene, R., et al. (2009) *Parkinson's disease*. Acta Clin Croat. 48(3): p. 377-80.
65. Elbaz, A., et al. (1999) *Familial aggregation of Parkinson's disease: a population-based case-control study in Europe*. EUROPARKINSON Study Group. Neurology. 52(9): p. 1876-82.
66. Healy, D.G., et al. (2008) *Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study*. Lancet Neurol. 7(7): p. 583-90.
67. Brockmann, K., Berg, D. (2014) *Diagnosis of Parkinson`s Disease*, in *Parkinson Disease and Other Movement Disorders*, E. Wolters, Baumann, C., Editor, VU University Press: Amsterdam, Netherlands. p. 229-241.
68. Funayama, M., et al. (2002) *A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1*. Ann Neurol. 51(3): p. 296-301.
69. Zimprich, A., et al. (2004) *Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology*. Neuron. 44(4): p. 601-7.

70. Greggio, E. (2012) *Role of LRRK2 kinase activity in the pathogenesis of Parkinson's disease*. *Biochem Soc Trans.* 40(5): p. 1058-62.
71. Gasser, T. (2007) *Update on the genetics of Parkinson's disease*. *Mov Disord.* 22 Suppl 17: p. S343-50.
72. van der Veegt, J.P., et al. (2009) *Imaging the impact of genes on Parkinson's disease*. *Neuroscience.* 164(1): p. 191-204.
73. Paisan-Ruiz, C. (2009) *LRRK2 gene variation and its contribution to Parkinson disease*. *Hum Mutat.* 30(8): p. 1153-60.
74. Lesage, S. and A. Brice (2009) *Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors*. *Hum Mol Genet.* 18(R1): p. R48-59.
75. Fujioka, S., Wszolek, Z. (2014) *Genetic Parkinsonism*, in *Parkinson Disease and Other Movement Disorders*, E. Wolters, Baumann, C., Editor, VU University Press: Amsterdam, Netherlands. p. 321-361.
76. Goldwurm, S., et al. (2007) *Evaluation of LRRK2 G2019S penetrance: relevance for genetic counseling in Parkinson disease*. *Neurology.* 68(14): p. 1141-3.
77. Sierra, M., et al. (2013) *Olfaction and imaging biomarkers in premotor LRRK2 G2019S-associated Parkinson disease*. *Neurology.* 80(7): p. 621-6.
78. Aasly, J.O., et al. (2005) *Clinical features of LRRK2-associated Parkinson's disease in central Norway*. *Ann Neurol.* 57(5): p. 762-5.
79. Brockmann, K., et al. (2011) *Clinical and brain imaging characteristics in leucine-rich repeat kinase 2-associated PD and asymptomatic mutation carriers*. *Mov Disord.* 26(13): p. 2335-42.
80. Marras, C., et al. (2011) *Phenotype in parkinsonian and nonparkinsonian LRRK2 G2019S mutation carriers*. *Neurology.* 77(4): p. 325-33.
81. West, A.B., et al. (2007) *Parkinson's disease-associated mutations in LRRK2 link enhanced GTP-binding and kinase activities to neuronal toxicity*. *Hum Mol Genet.* 16(2): p. 223-32.
82. Hasegawa, K., et al. (2009) *Familial parkinsonism: study of original Sagami-hara PARK8 (I2020T) kindred with variable clinicopathologic outcomes*. *Parkinsonism Relat Disord.* 15(4): p. 300-6.
83. Birkmayer, W. and O. Hornykiewicz (1961) *[The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia]*. *Wien Klin Wochenschr.* 73: p. 787-8.
84. Pirtosek, Z. (2009) *'Bad guys' among the antiparkinsonian drugs*. *Psychiatr Danub.* 21(1): p. 114-8.
85. Riederer, P. and G. Laux (2011) *MAO-inhibitors in Parkinson's Disease*. *Exp Neurobiol.* 20(1): p. 1-17.
86. Haasio, K. (2010) *Toxicology and safety of COMT inhibitors*. *Int Rev Neurobiol.* 95: p. 163-89.
87. Talati, R., et al. (2009) *Pharmacologic treatment of advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of COMT inhibitors and MAO-B inhibitors*. *Parkinsonism Relat Disord.* 15(7): p. 500-5.

88. Hubsher, G., M. Haider, and M.S. Okun (2012) *Amantadine: the journey from fighting flu to treating Parkinson disease*. *Neurology*. 78(14): p. 1096-9.
89. Obeso, J.A., et al. (1997) *Surgical treatment of Parkinson's disease*. *Baillieres Clin Neurol*. 6(1): p. 125-45.
90. Montgomery, E.B., Jr. (1999) *Deep brain stimulation reduces symptoms of Parkinson disease*. *Cleve Clin J Med*. 66(1): p. 9-11.
91. Rhee, Y.H., et al. (2011) *Protein-based human iPS cells efficiently generate functional dopamine neurons and can treat a rat model of Parkinson disease*. *J Clin Invest*. 121(6): p. 2326-35.
92. Langston, J.W. (2005) *The promise of stem cells in Parkinson disease*. *J Clin Invest*. 115(1): p. 23-5.
93. Cholewa, J., M. Boczarska-Jedynak, and G. Opala (2013) *Influence of physiotherapy on severity of motor symptoms and quality of life in patients with Parkinson disease*. *Neurol Neurochir Pol*. 47(3): p. 256-62.
94. Russell, J.A., et al. (2010) *Targeted exercise therapy for voice and swallow in persons with Parkinson's disease*. *Brain Res*. 1341: p. 3-11.
95. Berg, D. (2007) *Ultrasound in the (premotor) diagnosis of Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord*. 13 Suppl 3: p. S429-33.
96. Koller, W.C. (1992) *When does Parkinson's disease begin?* *Neurology*. 42(4 Suppl 4): p. 27-31; discussion 41-8.
97. Agid, Y. (1991) *Parkinson's disease: pathophysiology*. *Lancet*. 337(8753): p. 1321-4.
98. Tolosa, E. and C. Pont-Sunyer (2011) *Progress in defining the premotor phase of Parkinson's disease*. *J Neurol Sci*. 310(1-2): p. 4-8.
99. Henderson, J.M., et al. (2003) *Olfactory deficits and sleep disturbances in Parkinson's disease: a case-control survey*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 74(7): p. 956-8.
100. Berg, D., et al. (2013) *Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities*. *Lancet Neurol*. 12(5): p. 514-24.
101. Tolosa, E., et al. (2009) *Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease*. *Neurology*. 72(7 Suppl): p. S12-20.
102. Lees, A.J., J. Hardy, and T. Revesz (2009) *Parkinson's disease*. *Lancet*. 373(9680): p. 2055-66.
103. Braak, H., et al. (2002) *Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages)*. *J Neurol*. 249 Suppl 3: p. III/1-5.
104. Braak, H., et al. (2004) *Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology*. *Cell Tissue Res*. 318(1): p. 121-34.
105. Halliday, G., Murphy, K., Cartwright, H. (2014) *Pathology of Parkinson's Disease*, in *Parkinson Disease and Other Movement Disorders*, E. Wolters, Baumann, C., Editor, VU University Press: Amsterdam, Netherlands. p. 303-320.

106. (2003) *The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations*. *Mov Disord*. 18(7): p. 738-50.
107. <https://www.mcroberts.nl/products/movemonitor/dynaport> [Zugriff: 13.03.2014].
108. Hobert, M.A., et al. (2011) *Poor trail making test performance is directly associated with altered dual task prioritization in the elderly--baseline results from the TREND study*. *PLoS One*. 6(11): p. e27831.
109. Lindemann, U., et al. (2010) *Clinical and dual-tasking aspects in frequent and infrequent fallers with progressive supranuclear palsy*. *Mov Disord*. 25(8): p. 1040-6.
110. Gill, D.J., et al. (2008) *The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease*. *Mov Disord*. 23(7): p. 1043-6.
111. Nasreddine, Z.S., et al. (2005) *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment*. *J Am Geriatr Soc*. 53(4): p. 695-9.
112. Crowe, S.F. (1998) *The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test*. *J Clin Psychol*. 54(5): p. 585-91.
113. Gallassi, R., A. Morreale, and P. Pagni (2001) *The relationship between depression and cognition*. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*. 7: p. 163-71.
114. Beck, A.T., et al. (1996) *Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients*. *J Pers Assess*. 67(3): p. 588-97.
115. Hautzinger, M. (1991) *[The Beck Depression Inventory in clinical practice]*. *Nervenarzt*. 62(11): p. 689-96.
116. Weiss, A., et al. (2010) *Can an accelerometer enhance the utility of the Timed Up & Go Test when evaluating patients with Parkinson's disease?* *Med Eng Phys*. 32(2): p. 119-25.
117. Zampieri, C., et al. (2010) *The instrumented timed up and go test: potential outcome measure for disease modifying therapies in Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 81(2): p. 171-6.
118. Bond, J.M. and M. Morris (2000) *Goal-directed secondary motor tasks: their effects on gait in subjects with Parkinson disease*. *Arch Phys Med Rehabil*. 81(1): p. 110-6.
119. Stolze, H., et al. (2001) *Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 70(3): p. 289-97.
120. Rochester, L., et al. (2004) *Attending to the task: interference effects of functional tasks on walking in Parkinson's disease and the roles of cognition, depression, fatigue, and balance*. *Arch Phys Med Rehabil*. 85(10): p. 1578-85.
121. Ebersbach, G. and M. Gunkel (2011) *Posturography reflects clinical imbalance in Parkinson's disease*. *Mov Disord*. 26(2): p. 241-6.

122. Maetzler, W., I. Liepelt, and D. Berg (2009) *Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers*. *Lancet Neurol.* 8(12): p. 1158-71.
123. Maetzler, W., et al. (2012) *Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease*. *PLoS One.* 7(3): p. e32240.
124. Marchese, R., M. Bove, and G. Abbruzzese (2003) *Effect of cognitive and motor tasks on postural stability in Parkinson's disease: a posturographic study*. *Mov Disord.* 18(6): p. 652-8.
125. Sachs-Ericsson, N., et al. (2005) *The influence of depression on cognitive decline in community-dwelling elderly persons*. *Am J Geriatr Psychiatry.* 13(5): p. 402-8.
126. Starkstein, S.E., et al. (1992) *A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 55(5): p. 377-82.
127. Johansen, K.K., et al. (2011) *Subclinical signs in LRRK2 mutation carriers*. *Parkinsonism Relat Disord.* 17(7): p. 528-32.
128. Chagas, M.H., et al. (2014) *Depression increases in patients with Parkinson's disease according to the increasing severity of the cognitive impairment*. *Arq Neuropsiquiatr.* 72(6): p. 426-9.
129. Rochester, L., et al. (2008) *Walking speed during single and dual tasks in Parkinson's disease: which characteristics are important?* *Mov Disord.* 23(16): p. 2312-8.
130. Ble, A., et al. (2005) *Executive function correlates with walking speed in older persons: the InCHIANTI study*. *J Am Geriatr Soc.* 53(3): p. 410-5.
131. Bloem, B.R., et al. (2006) *The "posture second" strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease*. *J Neurol Sci.* 248(1-2): p. 196-204.
132. Hausdorff, J.M., J. Balash, and N. Giladi (2003) *Effects of cognitive challenge on gait variability in patients with Parkinson's disease*. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 16(1): p. 53-8.
133. Beauchet, O., et al. (2007) *'Faster counting while walking' as a predictor of falls in older adults*. *Age Ageing.* 36(4): p. 418-23.
134. Mirelman, A., et al. (2013) *Fall risk and gait in Parkinson's disease: the role of the LRRK2 G2019S mutation*. *Mov Disord.* 28(12): p. 1683-90.
135. Mirelman, A., et al. (2011) *Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation*. *Ann Neurol.* 69(1): p. 193-7.
136. Lohmann, E., et al. (2009) *A clinical, neuropsychological and olfactory evaluation of a large family with LRRK2 mutations*. *Parkinsonism Relat Disord.* 15(4): p. 273-6.
137. Thaler, A., et al. (2013) *Neural correlates of executive functions in healthy G2019S LRRK2 mutation carriers*. *Cortex.*

Anhang

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

1. Sprache

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

2. Gesichtsausdruck

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

3. Ruhetremor

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

4. Aktions- oder Haltungstremor (rechte und linke Hand)

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

5. Rigidität (Nacken, rechte und linke, obere und untere Extremität) Prüfung bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten ohne Berücksichtigung des Zahnradphänomens.

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

6. Finger Tapping (rechts und links)

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

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

7. Handbewegungen (recht und linke Hand)

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

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

8. Schnelle, wechselnde Handbewegungen (rechts und links)

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

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

9. Agilität der Beine (rechts und links)

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

10. Aufstehen vom Stuhl

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

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

11. Haltung

- 0 Normal aufrechte Haltung.
- 1 Nicht ganz aufrechte, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei älteren Menschen normal sein.
- 2 Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, ist möglicherweise leicht zur Seite geneigt.

- 3 Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; ist möglicherweise mäßig zur Seite geneigt.
- 4 Schwer vornüber gebeugte Haltung extrem unnatürlichen Ausmaßes.

12. Gang

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

13. Posturale Stabilität

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

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

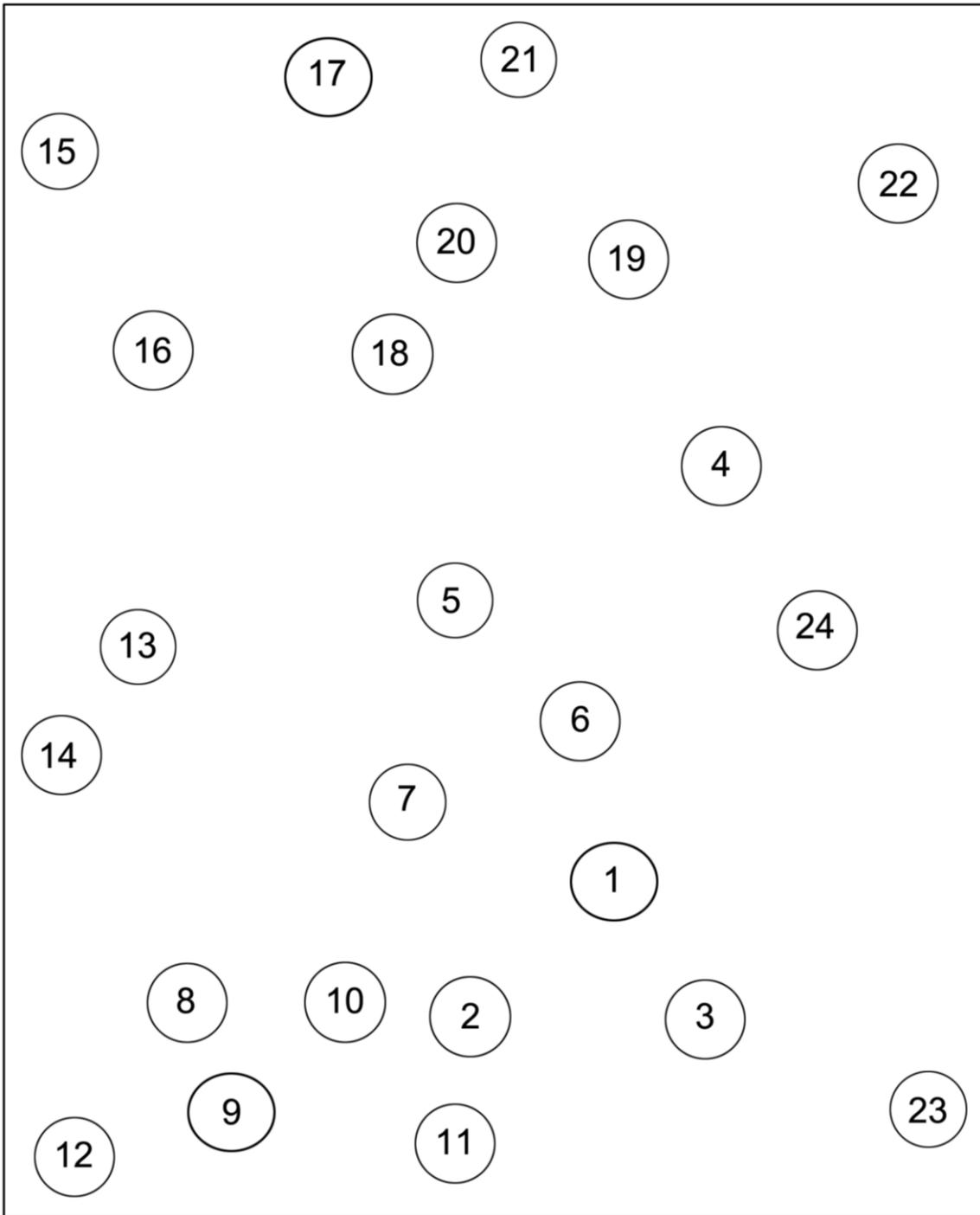
14. Allgemeine Bradykinesie und Hypokinesie

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

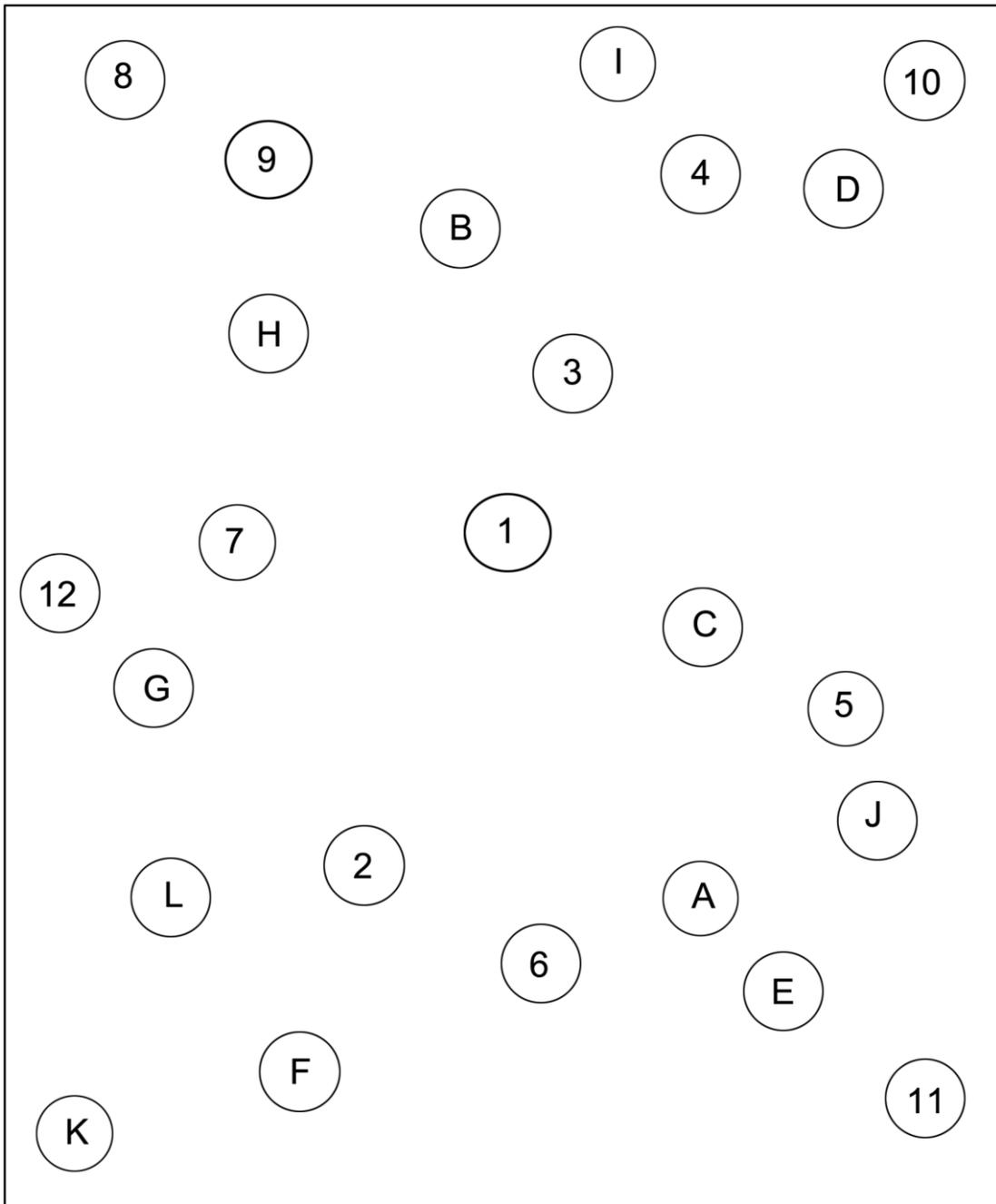
- 0 Keine.
- 1 Minimale Verlangsamung, Bewegungskraft wirkt bedächtig; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise geringeres Amplitudenausmaß.
- 2 Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind; oder Abnahme des Bewegungsausmaßes (Amplitude).
- 3 Mäßige Verlangsamung,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

- 4 Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder deutlich kleinere Bewegungsamplitude.

Trail Making Test A



Trail Making Test B



Becks Depressions Inventar – II (BDI-II)

Dieser Fragebogen besteht aus 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen, einschließlich heute, gefühlt haben. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Bitte achten Sie darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage Ankreuzen. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

1. Traurigkeit

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin oft traurig.
- 2 Ich bin ständig traurig.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalten kann.

2. Pessimismus

- 0 Ich bin nicht mutlos, was meine Zukunft angeht.
- 1 Ich bin mutloser als früher, was meine Zukunft angeht.
- 2 Ich glaube nicht, dass sich meine Lage verbessert.
- 3 Ich habe das Gefühl, dass es keine Hoffnung gibt für meine Zukunft und es nur noch schlimmer wird.

3. Frühere Misserfolge

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe öfter versagt als ich sollte.
- 2 Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Misserfolge.
- 3 Ich fühle mich persönlich als totaler Versager.

4. Verlust von Freude

- 0 Ich habe so viel Freude wie immer an den Dingen, die mir Spaß machen.
- 1 Ich habe nicht mehr so viel Freude an den Dingen wie früher.
- 2 Ich habe sehr wenig Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben.

- 3 Ich habe keine Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben.

5. Schuldgefühle

- 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle.
- 1 Ich habe bei vielen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen, Schuldgefühle.
- 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle.
- 3 Ich habe ständig Schuldgefühle.

6. Gefühle, bestraft zu werden

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu werden.
- 1 Ich habe das Gefühl, dass ich vielleicht für etwas bestraft werde.
- 2 Ich glaube, dass ich für etwas bestraft werde.
- 3 Ich habe das Gefühl, für etwas bestraft zu werden.

7. Abneigung gegen sich selbst

- 0 Meine Gefühle mir gegenüber sind die gleichen geblieben.
- 1 Ich habe das Vertrauen in mich verloren.
- 2 Ich bin von mir selbst enttäuscht.
- 3 Ich mag mich nicht.

8. Selbstvorwürfe

- 0 Ich bin mir selbst gegenüber nicht kritischer als sonst und mache mir nicht mehr Vorwürfe als sonst.
- 1 Ich bin mir selbst gegenüber kritischer als früher.
- 2 Ich mache mir Vorwürfe für alle meine Fehler.
- 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert.

9. Selbstmordgedanken oder -wünsche

- 0 Ich denke nie daran, mich umzubringen.
- 1 Ich habe Selbstmordgedanken, aber ich würde sie nicht ausführen.
- 2 Ich möchte mich umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Möglichkeit hätte.

10. Weinen

- 0 Ich weine nicht mehr als früher.
- 1 Ich weine mehr als früher.
- 2 Ich weine wegen jeder Kleinigkeit.
- 3 Mir ist nach Weinen zumute, aber ich kann nicht.

11. Unruhe

- 0 Ich bin nicht unruhiger oder erregter als sonst.
- 1 Ich bin unruhiger oder erregter als sonst.
- 2 Ich bin so unruhig oder erregt, dass es schwer ist, mich nicht zu bewegen.
- 3 Ich bin so unruhig oder erregt, dass ich ständig in Bewegung bleiben oder etwas tun muss.

12. Interesselosigkeit

- 0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder anderen Tätigkeiten nicht verloren.
- 1 Ich bin weniger an anderen Menschen oder Dingen interessiert als vorher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen oder Dingen zum größten Teil verloren.
- 3 Es ist schwer, für Irgendetwas Interesse aufzubringen.

13. Entschlussunfähigkeit

- 0 Ich treffe Entscheidungen etwa so leicht wie immer.
- 1 Ich fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.
- 2 Ich habe viel größere Schwierigkeiten, Entscheidungen zu treffen, als früher.
- 3 Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen.

14. Wertlosigkeit

- 0 Ich fühle mich nicht wertlos.
- 1 Ich halte mich nicht für so wertvoll und nützlich wie früher.
- 2 Ich habe das Gefühl, weniger wert zu sein als andere Menschen.
- 3 Ich habe das Gefühl, völlig wertlos zu sein.

15. Verlust an Energie

- 0 Ich habe so viel Energie wie immer.
- 1 Ich habe weniger Energie als früher.
- 2 Ich habe nicht genügend Energie, sehr viel zu tun.
- 3 Ich habe nicht genügend Energie, irgendetwas zu tun.

16. Veränderungen der Schlafgewohnheiten

- 0 Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht geändert.
- 1a Ich schlafe etwas mehr als sonst.
- 1b Ich schlafe etwas weniger als sonst.
- 2a Ich schlafe viel mehr als sonst.
- 2b Ich schlafe viel weniger als sonst.
- 3a Ich schlafe die meiste Zeit des Tages.
- 3b Ich wache 1-2 Stunden zu früh auf und kann dann nicht mehr einschlafen.

17. Reizbarkeit

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin reizbarer als sonst.
- 2 Ich bin viel reizbarer als sonst.
- 3 Ich bin ständig reizbar.

18. Veränderungen des Appetits

- 0 Mein Appetit hat sich nicht verändert.
- 1a Mein Appetit ist etwas kleiner als sonst.
- 1b Mein Appetit ist etwas größer als sonst.
- 2a Mein Appetit ist viel kleiner als vorher.
- 2b Mein Appetit ist viel größer als vorher.
- 3a Ich habe überhaupt keinen Appetit.
- 3b Ich habe ständig großen Hunger.

19. Konzentrationsschwierigkeiten

- 0 Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer.
- 1 Ich kann mich nicht so gut konzentrieren wie sonst.
- 2 Es fällt mir schwer, mich sehr lange auf etwas zu konzentrieren.
- 3 Ich kann mich auf gar nichts mehr konzentrieren.

20. Müdigkeit

- 0 Ich bin nicht müder als sonst.
- 1 Ich werde schneller müde als sonst.
- 2 Ich bin für viele Dinge, die ich früher getan habe, zu müde.
- 3 Ich bin für die meisten Dinge, die ich früher getan habe, zu müde.

21. Verlust des Interesses an Sex

- 0 Ich habe in der letzten Zeit keine Veränderungen meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1 Ich habe weniger Interesse am Sex als früher.
- 2 Ich habe jetzt viel weniger Interesse am Sex als früher.
- 3 Ich habe das Interesse am Sex völlig verloren.

Erklärung zum Eigenanteil

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Thomas Gasser, Prof. Dr. Daniela Berg und Dr. Kathrin Brockmann. Ich führte im Zeitraum von April 2012 bis April 2013 im Wechsel mit einer weiteren Doktorandin nach Einarbeitung durch Dr. Kathrin Brockmann und Studienassistentin Tanja Heger alle nicht-ärztlichen Messungen bei den Patienten durch:

Parkinsonspezifische Untersuchung der Motorik

- Testung der Feinmotorik mithilfe des PEG-Board, Finger-tapping Test
- Messung der axialen Motorik mittels Accelerometer: Timed up and go Test, funktionelle Reichweite, Gleichgewichtstest, Single- und Dual Task-Tests

Parkinsonspezifische Untersuchung der nicht-motorischen Symptome

- Testung des Riechvermögens anhand von University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) und Sniffin Sticks
- Depressionsfragebögen: Beck Depressions Inventar (BDI), Geriatrische Depressionsskala (GDS)
- Fragebogen zu REM-Schlafstörungen, Parkinson´s Disease Sleeping Scale (PDSS)
- Fragebogen zur autonomen Funktion (SCOPA-AUT)

Die ärztlichen Untersuchungen wurden von Dr. Kathrin Brockmann durchgeführt, die auch die ärztliche Ansprechperson während des Versuchsablaufs war. Daten, die vor April 2012 erhoben wurden, wurden mir von der Abteilung für neurodegenerative Erkrankungen der Universitätsklinik Tübingen zur Verfügung gestellt. Die statistische Auswertung erfolgte unter Anleitung von Dr. Kathrin Brockmann durch Dr. Kathrin Brockmann und mich.

Die Dissertation wurde von Frau Prof. Dr. Daniela Berg betreut. Darüber hinaus war Dr. Kathrin Brockmann meine Ansprechpartnerin.

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

Tübingen, den

Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit hat eine Vielzahl von Menschen beigetragen, denen ich gerne meinen Dank aussprechen möchte.

Frau Prof. Dr. Daniela Berg danke ich herzlich für die Überlassung dieses interessanten Themas und für die freundlichen und effektiven Treffen, die die Richtung meiner Dissertation bestimmt und neue Impulse gegeben haben.

Ich bedanke mich besonders bei Dr. med. Kathrin Brockmann für die Betreuung in allen Stadien dieser Arbeit, von der unkomplizierten Zusammenarbeit während der Datenerhebung bis zur Unterstützung in allen Fragen bei der Datenauswertung und schriftlichen Ausarbeitung.

Zudem danke ich allen Studienteilnehmern für ihre Teilnahme, die teilweise mit erheblichem persönlichem Aufwand verbunden war. Ferner gilt mein Dank allen weiteren Personen, die an der Studie beteiligt waren, insbesondere Ina Posner für die Koordination der Untersuchungstermine.

Im Besonderen möchte ich mich bei Tanja Heger bedanken, die mir stets eine große Hilfe in allen technischen und organisatorischen Belangen war und mit der problemlose Absprachen und eine angenehme und nette Zusammenarbeit möglich war.

Ebenso möchte ich mich bei Markus Hobert für die ausführliche Beratung bedanken, die mir bei der Auswertung der Accelerometerdaten sehr geholfen hat.

Darüber hinaus möchte ich Samuel für die zeitaufwendige und geduldige Unterstützung in der Auswertung und Darstellung der Daten meinen Dank aussprechen. Ohne ihn wäre mancher Knoten in meinem Kopf ungelöst geblieben.

Ich möchte Jörg für seine hingebungsvolle und ausdauernde Hilfe in allen EDV-Fragen Dank sagen, ebenso wie meinen Eltern und Freunden, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ganz besonderer Dank gilt Jakob, der mich vom Beginn bis zum Ende dieser Arbeit durch alle Lebenslagen begleitet, mich immer bestärkt und mir zu jedem Zeitpunkt geholfen hat.

Zuletzt danke ich Lara, dass sie mir kurz nach ihrer Geburt genügend Zeit zum Vollenden dieser Arbeit gelassen hat.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Annegret Elena Merk, geb. Leuser
Geburtsdatum, -ort 26.08.1985, Ulm

Schulbildung

09/1996 - 06/2005 Wieland-Gymnasium Biberach a.d. Riß
21.06.2005 Allgemeine Hochschulreife

Freiwilliges Soziales Jahr

01/2006 – 08/2006 Kreisklinik Biberach a.d. Riß

Berufsausbildung

10/2006 - 09/2009 Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin
an der Akademie für Gesundheitsberufe des Universitätsklinikums Ulm
23.09.2009 Staatliche Prüfung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin

Hochschulstudium

10/2009-11/2016 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
06.09.2011 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
16.04.2015 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
17.11.2016 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung