

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

**Kognitives Leistungsprofil von Patienten
mit Morbus Parkinson**

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

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

vorgelegt von Anne Feseker, geb. Vogel

aus

Tübingen

2013

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Daniela Berg
2. Berichterstatter: Professor Dr. Thomas Leyhe

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.0	Morbus Parkinson	1
1.0.1	Symptomatik	1
1.0.2	Epidemiologie	2
1.0.3	Pathogenese.....	2
1.1	Morbus Parkinson und kognitive Defizite.....	3
1.1.1	Demenz	4
1.1.1.1	Epidemiologie	5
1.1.1.2	Risikofaktoren.....	6
1.1.1.3	Pathogenese	7
	Neurotransmitter	7
	Genetik.....	8
	Pathologische Korrelate.....	8
	Metabolismus.....	9
1.1.1.4	Diagnostik.....	9
	Level-I-Testung	9
	Level-II-Testung	10
	Erfassung neuropsychiatrischer Symptome	10
1.1.1.5	Therapie	11
1.1.2	Mild Cognitive Impairment.....	13
1.1.2.1	Epidemiologie	16
1.1.2.2	Risikofaktoren.....	16
1.1.2.3	Pathogenese	17
	Genetik.....	17
	Pathologische Korrelate.....	17
1.1.2.4	Diagnostik.....	17
1.1.2.5	Therapie und Prophylaxe	18
1.1.3	Kognitives Leistungsprofil von Parkinsonpatienten	19
1.1.3.1	Betroffene kognitive Funktionen.....	20
	Exekutivfunktionen.....	20

Aufmerksamkeit	20
Gedächtnis	21
Instrumentelle Funktionen.....	21
1.1.3.2 Heterogenität	21
1.1.4 Verlaufsprofil und Früherkennung der dementiellen Entwicklung	21
1.1.4.1 Studienlage.....	22
1.1.4.2 Diagnostische Probleme.....	23
1.1.4.3 Probleme bei Interpretation	32
1.2 Fragestellung	33
2 Methoden	34
2.0 Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom.....	34
2.1 Material	34
2.1.1 Neurologische Untersuchung	34
2.1.2 Neuropsychologische Testung	35
2.1.2.1 Neuropsychologische Screeningverfahren.....	35
2.1.2.2 Berliner Apraxie Test.....	36
2.1.2.3 Wechsler Memory Scale - Logisches Gedächtnis.....	37
2.1.2.4 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Plus.....	37
2.1.2.5 Trail Making Test.....	39
2.1.2.6 Tower of London.....	40
2.1.2.7 Nürnberger Altersinventar	40
2.1.2.8 Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung - Objekterkennung	41
2.1.2.9 Testbatterie zu Aufmerksamkeitsprüfung	42
2.1.3 Vom Patienten auszufüllender Fragebogen	43
2.1.3.1 Beck-Depressions-Inventar	43
2.1.3.2 Nürnberger-Alters-Aktivitäts-Skala	43
2.1.3.3 Parkinson's Disease Questionnaire.....	44
2.1.4 Vom Angehörigen auszufüllender Fragebogen	44
2.1.4.1 Nürnberger-Alters-Beobachtungs-Skala.....	44
2.1.4.2 Neuropsychiatric Inventory	45

2.2	Klassifikation kognitiver Einschränkungen.....	45
2.2.1	PD-D-Klassifikation.....	45
2.2.2	MCI-Klassifikation.....	46
2.3	Untersuchungsablauf.....	47
2.4	Statistik.....	48
2.4.1	Faktorenanalyse.....	48
2.4.2	Validierung und interne Konsistenzprüfung.....	49
2.4.3	Prävalenzen.....	49
2.4.4	Statistische Methoden bei Profilvergleichen.....	49
2.5	Beitrag der Doktorandin.....	50
3	Ergebnisse.....	51
3.0	Charakteristika der Stichprobe.....	51
3.1	Multivariate Analyse: Faktorenanalyse.....	51
3.1.1	Interne Konsistenzprüfung.....	51
3.1.2	Finale Zusammensetzung der Domänen.....	52
3.2	Prävalenzen.....	54
3.2.1	MCI-Prävalenz bei unterschiedlichen cut-off Werten.....	54
3.2.2	MCI-Subtypen-Prävalenz bei unterschiedlichen cut-off Werten ..	55
3.3	Profilvergleiche.....	58
3.3.1	Vergleich der Gruppen PD-N und PD-MCI.....	58
	Demographische Merkmale und klinische Parameter.....	58
	Alltagsbeeinträchtigung, Lebensqualität und Verhalten.....	58
	Kognition.....	59
	Konsistente Unterschiede.....	59
3.3.2	Vergleich der Gruppen PD-MCI und PD-D.....	61
	Demographische Merkmale und klinische Parameter.....	61
	Alltagsbeeinträchtigung, Lebensqualität und Verhalten.....	61
	Kognition.....	61
	Konsistente Unterschiede.....	62
3.3.3	Vergleich der Gruppen PD-N und PD-D.....	64
	Demographische Merkmale und klinische Parameter.....	64
	Alltagsbeeinträchtigung, Lebensqualität und Verhalten.....	64

Kognition.....	65
Konsistente Unterschiede.....	65
4 Diskussion.....	67
4.0 Faktorenanalyse.....	67
4.1 Prävalenzen.....	69
4.1.1 Mild Cognitive Impairment.....	69
4.1.2 Mild Cognitive Impairment-Subtypen.....	70
4.2 Profilvergleiche.....	71
4.2.1 Vergleich der Gruppen PD-N und PD-MCI.....	71
4.2.2 Vergleich der Gruppen PD-MCI und PD-D.....	72
4.2.3 Vergleich der Gruppen PD-N und PD-D.....	73
4.2.4 Fazit der Profilvergleiche.....	73
4.3 Limitationen.....	74
4.4 Ausblick.....	74
5 Zusammenfassung.....	76
6 Literaturverzeichnis.....	78
7 Veröffentlichungen.....	86
8 Abbildungsverzeichnis.....	87
9 Anhang.....	88
9.0 Patientenfragebogen.....	88
9.1 Angehörigenfragebogen.....	98
9.2 Arztfragebogen.....	107
9.3 Neuropsychologischer Anamnesebogen.....	117
Danksagung.....	121

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimerdemenz
α	alpha
BAXT	Berliner Apraxie Test
BDI	Becks Depressionsinventar
BNT	Boston Naming Test
β	beta
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CERAD-Plus	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Plus
COMT	Chatechol-O-Methyltransferase
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4. Ausgabe)
FDG	Fluorodeoxyglukose
ICD-10	International Classification of Diseases (10. Revision)
LBD	Lewy-Body-Demenz
L-DOPA	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
MAPT	Mikrotubulin-assoziierte Tau-Protein
MCI	Mild Cognitive Impairment
mdMCIa	mehrdimensional amnestisches Mild Cognitive Impairment
mdMCIa	mehrdimensional nichtamnestisches Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assesment
NAA	Nürnbergger-Alters-Aktivitätsskala
NAB	Nürnbergger-Alters-Beobachtungs-Skala
NAI	Nürnbergger Altersinventar
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPI	Neuropsychiatric Inventory
PANDA	Parkinson neuropsychometric dementia assessment
PD	Morbus Parkinson
PD-D	parkinsonassoziierte Demenz
PD-MCI	Morbus Parkinson mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen

PD-N	Morbus Parkinson mit unauffälliger Kognition
PDQ	Parkinson's Disease Questionnaire
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIGD	posturale instability gait disorder
PR	Prozentrang
REM	Rapid Eye Movement
SD	Standardabweichung
sdMCIa	eindimensional amnestisches Mild Cognitive Impairment
sdMCIa	eindimensional nichtamnestisches Mild Cognitive Impairment
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TL-D	Tower of London – deutsche Fassung
TMT	Trail Making Test
TMT-A	Trail Making Test Teil A
TMT-B	Trail Making Test Teil B
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
UPDRS	Unified Parkinson´s Disease Rating Scale
VOSP	Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung
WMS-R	Wechsler Memory Scale- revidierte Fassung

1 Einleitung

1.0 Morbus Parkinson

Bereits in ayurvedischen Schriften um 1000 – 1500 v. Chr. und in Schriften von Ärzten aus der griechischen Antike um 300 – 100 v. Chr. finden sich fragmentarische Beschreibungen, die auf eine Parkinsonerkrankung hinweisen. Die erste ausführliche Beschreibung dieser Erkrankung stammt aus dem Jahr 1817, als der Londoner Arzt und Paläontologe James Parkinson (1755-1824) seinen „Essay on the shaking palsy“ (Abhandlung über die Schüttellähmung) veröffentlichte. In diesem beschrieb er anhand von sechs Patientenfällen umfassend die Kardinalsymptome und Verlaufsstadien der später nach ihm benannten Krankheit [1].

Der französische Pathologe Eduard Brissaud (1852 – 1909) war der erste, der eine Pathologie in der Substantia nigra als mögliches neuroanatomisches Korrelat der Symptome vermutete. Diese Vermutung konnte 1919 in neuropathologischen Untersuchungen bestätigt werden [2-4].

Der Durchbruch in der Behandlung gelang 1961 mit der Einführung von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA), nachdem 1960 der Dopaminmangel in der Substantia nigra als Ursache für die motorische Symptomatik entdeckt wurde [5].

1.0.1 Symptomatik

Morbus Parkinson (PD) ist eine langsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die durch die Symptomtrias Rigor, Tremor und Akinese, sowie durch posturale Instabilität bei gestörten Halte- und Stellreflexen gekennzeichnet ist. Der Beginn der Kardinalsymptome Rigor, Tremor und Akinesie erfolgt immer asymmetrisch, wobei die Gewichtung der Symptome variiert. Dabei wird klinisch eine Unterteilung in den Tremordominanztyp, den Äquivalenztyp und den akinetisch-rigiden Typ vorgenommen [6]. Die weit verbreitete Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr ermöglicht es dem Kliniker, den Schweregrad der Erkrankung in fünf Stadien einzuteilen [7].

Häufig sind vegetative Begleitsymptome wie Obstipation, Miktionsstörung, Sialorrhö und Seborrhö. Zudem sind Riechstörungen und Rapid Eye Movement (REM)-Schlafstörungen keine seltenen Phänomene.

Zu den häufigsten parkinsonassoziierten psychiatrischen Störungen gehören Depressionen (37% bis 45% der PD-Patienten), eine Demenz (30%) bzw. leichte kognitive Beeinträchtigungen und Psychosen (20%). Halluzinationen kommen bei 25 - 40 % aller Patienten vor, sind teilweise medikamentös bedingt und meist visueller Natur [3, 8-10].

Von diesem idiopathischen Parkinsonsyndrom werden sekundäre (z.B. medikamentös oder toxisch bedingte) und atypische Parkinsonsyndrome (z.B. Multi-system-Atrophie, progressive supranukleäre Blickparese oder Lewy-Körperchen-Demenz) abgegrenzt [3].

1.0.2 Epidemiologie

Morbus Parkinson ist nach der Alzheimerdemenz (AD) die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Die Inzidenz in Europa und Nordamerika wird auf 20/100.000 geschätzt, die Prävalenz beträgt 200/100.000 in der Gesamtbevölkerung der Industrieländer. Dabei nimmt die Prävalenz von 12,5/100.000 bei den 40- bis 44-Jährigen auf 2.000-3.000/100.000 bei den über 65-Jährigen zu [6, 11].

Da sowohl Prävalenz als auch Inzidenz mit zunehmendem Alter steigen, gewinnt dieses Krankheitsbild auf Grund der demographischen Entwicklung in der westlichen Welt zunehmend an Bedeutung.

1.0.3 Pathogenese

Die motorischen Defizite sind auf eine fortschreitende Degeneration dopaminergener Neurone der Substantia nigra mit konsekutivem striatalen Dopaminmangel zurückzuführen. Dabei wird die Erkrankung erst manifest, wenn bereits ca. 60% der dopaminergen Neuronen untergegangen sind [3, 12, 13]. Neuro-pathologisch findet man eosinophile Zytoplasmainschlüsse - sogenannte Lewy-bodies. Diese bestehen u.a. aus strukturell veränderten Neurofilamenten und fehlerhaft gefaltetem, fibrillärem alpha (α)-Synuclein [14, 15]. Sowohl Lewy-Bodies als auch weitere nicht Parkinson-typische aber häufig mit der

Parkinsonerkrankung assoziierte neuropathologische Veränderungen wie A-beta (β)-Plaques oder tau-Protein-Ablagerungen sind jedoch nicht nur auf die Substantia nigra beschränkt, sondern finden sich in weiten Teilen des zentralen und, wie neuere Untersuchungen belegen, auch des peripheren und autonomen Nervensystems [16-21].

Die Ätiologie des Morbus Parkinson ist noch nicht geklärt. Man geht aktuell von einer multifaktoriellen Genese aus. Dabei sollen Alterungsprozesse, genetische Faktoren, oxidativer Stress durch Störungen der mitochondrialen Atmungskette, Toxine, Proteinaggregation, Apoptose, Entzündungsreaktionen und Umweltfaktoren eine Rolle spielen [6]. Nach heutigem Kenntnisstand sind 5 – 8% der idiopathischen Parkinsonsymptome monogenetisch bedingt [22].

1.1 Morbus Parkinson und kognitive Defizite

In seinem „Essay on the Shaking Palsy“ ging Parkinson davon aus, dass die von ihm beschriebene Krankheit lediglich die Motorik betreffe, jedoch „die Sinne und der Intellekt unbeeinträchtigt“ bleiben [1]. Heute ist bekannt, dass Parkinsonpatienten neben den motorischen häufig auch unter nicht-motorischen Symptomen leiden [23, 24].

Eine große Rolle im Leben von Parkinsonpatienten spielen dabei kognitive Beeinträchtigungen, von denen mindestens 75% der Patienten im Laufe ihrer Erkrankung betroffen sind, und die mit einer deutlichen Mortalitätssteigerung einhergehen [25-27].

Das Störungsbild der kognitiven Leistungseinbußen bei PD-Patienten ist heterogen, ein einheitliches Bild der mit Morbus Parkinson assoziierten Demenz existiert im Gegensatz zur AD nicht [28].

Der Beginn der dementiellen Entwicklung ist schleichend, die Beschwerden nehmen progredient zu (Muslimovic, Schmand et al. 2007; Maetzler, Liepelt et al. 2009). Im Kontinuum der sich vergrößernden kognitiven Defizite werden zwei Schweregrade der Erkrankung abgegrenzt: Zum einen das Vollbild einer Demenz, zum anderen ein mit dem Begriff „Mild Cognitive Impairment (MCI)“ umschriebenes Stadium leichter kognitiver Beeinträchtigungen, die nicht ausgeprägt genug für die Diagnosestellung einer Demenz sind [29, 30]. Man geht

davon aus, dass MCI bei einigen Patienten das Vorstadium einer Demenz darstellt, dies trifft jedoch nicht auf alle Patienten zu. Bis heute ist es noch nicht gelungen, diejenigen, bei denen sich aus dem MCI eine Demenz entwickelt von den Patienten zu unterscheiden, bei denen die leichten kognitiven Auffälligkeiten nicht eine Vorstufe der Demenz sind.

1.1.1 Demenz

Laut den diagnostischen Leitlinien der 10. Revision der International Classification of Diseases (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation sollte eine Demenz diagnostiziert werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind: Es liegen nachweisbare Verschlechterungen sowohl der Gedächtnisfunktion als auch des Denkvermögens vor, durch welche die Aktivitäten des täglichen Lebens deutlich beeinträchtigt werden [31].

In der vierten Ausgabe des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) wird für die Diagnose einer Demenz das Vorliegen von Gedächtniseinbußen (Kriterium A1), sowie zusätzlich das Bestehen einer Aphasie, Apraxie, Agnosie oder einer Störung der Exekutivfunktionen (Kriterium A2) gefordert. Beide Kriterien müssen zum Einen zu einer Reduktion der sozialen oder beruflichen Leistungsfähigkeit führen und zum Anderen im zeitlichen Verlauf eine Verschlechterung erfahren haben [32].

Allerdings werden weder in der ICD-10 (F02.3) noch im DSM-IV (Code für PD-D: 294.1) spezifische diagnostische Kriterien für die Demenz im Rahmen einer Parkinsonerkrankung definiert.

Laut DSM-IV ist das Hauptmerkmal einer Parkinson-Demenz (PD-D), dass die kognitiven Defizite eine direkte pathophysiologische Folge einer PD sind. Als Kennzeichen werden eine Verlangsamung von Motorik und Kognition, eine Störung der Exekutivfunktionen sowie eine Beeinträchtigung im Erinnern von Gedächtnisinhalten genannt [32].

Laut ICD-10 liegt eine PD-D dann vor, wenn die dementielle Entwicklung im Verlauf einer Parkinsonerkrankung stattfindet. Für eine PD-D charakteristische klinische Merkmale konnten laut ICD-10 noch nicht beschrieben werden [31].

Ein Expertenkomitee, das sich mit der Ausarbeitung klinischer PD-D-Diagnosekriterien befasste, veröffentlichte seine Ergebnisse im Jahr 2007 [10]. Nach Emre und Mitarbeitern (2007) soll eine PD-D diagnostiziert werden, wenn die in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien erfüllt sind.

Tabelle 1: Parkinsondemenz-Diagnosekriterien (modifiziert nach Emre 2007)

- 1) Diagnose eines **Morbus Parkinson** nach den UK Brain Bank Kriterien
- 2) **Dementielles Syndrom** mit schleichendem Beginn und langsamer Progression, Beginn bei bereits bestehendem Morbus Parkinson. Diagnosestellung auf Grund von Krankheitsverlauf, klinischer und mentaler Untersuchung nach folgenden Kriterien:
 - a. Kognitive Beeinträchtigungen in **mehr als einer Domäne**, die eine
 - b. **Verschlechterung gegenüber dem prämorbidem kognitiven Level** darstellen,
 - c. und schwer genug sind, um die **Alltagsfunktion** (soziale, berufliche oder persönliche Belange) unabhängig von motorischen oder autonomen Symptomen zu beeinträchtigen.

Diese Kriterien entsprechen weitgehend den im ICD-10 und DSM-IV genannten Diagnosekriterien einer Demenz, eine Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion ist nach diesen Kriterien im Unterschied zu ICD-10- und zu DSM-IV-Kriterien jedoch nicht zwingend gefordert.

Für die problematische Abgrenzung einer PD-D von einer Demenz mit Lewy-Bodies (DLB) und hat sich im Forschungskontext die „1-Jahr-Regel“ etabliert [33]. Danach gilt eine Demenz als mit Morbus Parkinson assoziiert, wenn die Diagnose „Morbus Parkinson“ bereits gestellt wurde und der Beginn der motorischen Defizite bei Beginn der dementiellen Entwicklung mindestens ein Jahr zurückliegt. Ist der Zeitraum zwischen dem Auftreten motorischer Symptome und der Entwicklung einer Demenz kürzer, oder liegt der Beginn der kognitiven Problematik vor dem Auftreten der motorischen Symptome, spricht man von einer „Demenz mit Lewy-Bodies“ [10, 34].

1.1.1.1 Epidemiologie

Die geschätzte Prävalenz einer PD-D in der Allgemeinbevölkerung liegt bei den über 65-jährigen bei 0,3 – 0,5% und ist damit mindestens halb so hoch wie die Prävalenz einer AD, bei der die Prävalenzrate bei den über 65-jährigen bei ca. 0,6% liegt [26, 35].

Die Inzidenz einer Demenz beträgt bei Parkinsonpatienten in etwa 100 auf 1000 Patientenjahre, dies entspricht einem jährlichen Risiko von PD-Patienten von

10% an einer Demenz zu erkranken [26]. Die Prävalenz einer Demenz bei Parkinsonpatienten liegt bei rund 30% [36]. Die kumulative Prävalenz der Patienten, die die Diagnosestellung um mindestens 10 Jahre überleben liegt bei 75% [26]. Gegenüber der Normalbevölkerung haben Parkinsonpatienten ein vier- bis sechsfach erhöhtes Risiko an einer Demenz zu erkranken [10].

Weitere psychiatrische Erkrankungen sind unter Patienten mit bestehender PD-D weit verbreitet. So wird die Prävalenz einer Depression bei PD-D mit mindestens 13%, bei Parkinsonpatienten ohne Demenz mit mindestens 9% angegeben [10]. Die Prävalenzrate für Halluzinationen wird bei PD-D-Patienten sogar mit 45-65% angegeben, im Gegensatz zu 25-40% bei nicht dementen PD-Patienten. Auch Verkennungen, Apathie und Stimmungsschwankungen kommen bei Patienten mit Parkinsondemenz öfter vor als bei PD-Patienten ohne Demenz [10].

1.1.1.2 Risikofaktoren

Es sind mehrere Risikofaktoren für eine nachlassende kognitive Leistungsfähigkeit bei PD-Patienten bekannt.

So sind Patienten mit hohem Alter sowie mit hohem Alter bei der PD-Erstdiagnose eher kognitiv beeinträchtigt als Patienten, bei denen PD in relativ jungem Alter diagnostiziert wird [37-39]. Dabei spielen möglicherweise auch zusätzliche, mit dem Alter zunehmende Pathologien wie vaskuläre oder AD-typische Veränderungen eine Rolle.

Auch haben Patienten mit ausgeprägten motorischen Symptomen ein erhöhtes Risiko für eine dementielle Entwicklung gegenüber motorisch wenig betroffenen Patienten [37, 38, 40]. Dabei lassen sich unterschiedlich starke Risiken in Abhängigkeit vom motorischen Subtyp feststellen: Patienten mit dem „posturale instability gait disorder“ (PIGD)-Subtyp, bei dem die motorischen Symptome Rigidität, posturale Instabilität und Gehstörungen überwiegen, haben gegenüber dem tremordominanten Typ ein erhöhtes Risiko für progrediente kognitive Störungen [40, 41]. In manchen Studien wurde jedoch ein bei Krankheitsbeginn bestehender Tremor als Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz gefunden [42]. Diese zunächst einmal widersprüchlich erscheinenden Ergebnisse könnten durch einen Wechsel des motorischen Typs während des

Krankheitsverlaufs erklärt werden. Dieser Wechsel vollzieht sich besonders häufig vom tremor-dominanten zum PIGD-Subtyp. Studienergebnisse von Alves und Mitarbeiter (2006) zeigen, dass Patienten mit einem persistierenden PIGD-Subtyp mit einem sehr hohen, und Patienten mit einem Wechsel vom tremor-dominanten zum PIGD-Subtyp mit hohem Risiko für eine dementielle Entwicklung behaftet sind [26, 43].

Parkinsonpatienten, die bereits bei der Diagnosestellung eine leichte kognitive Dysfunktion aufweisen, haben ebenfalls ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Demenz [44-46]. Gleiches scheint auch für PD-Patienten mit visuellen Halluzinationen [47] und für rauchende PD-Patienten zu gelten [48]. Auch diese Zusammenhänge sind wahrscheinlich durch zusätzliche Pathologien zu erklären.

1.1.1.3 Pathogenese

Neurotransmitter

Während man bis in die 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts von einer rein subkortikalen Pathogenese der Demenz ausging, weiß man heute, dass die oben beschriebene Pathologie der Substantia nigra die Entwicklung einer Demenz nicht ausreichend erklärt [49]. Zwar kommt es unter einer dopaminergen Medikation häufig zu einer Besserung der kognitiven Symptomatik, diese ist jedoch nicht bei allen Defiziten beobachtbar und lässt im zeitlichen Verlauf wieder nach [50]. Auch die Tatsache, dass sich eine Demenz hauptsächlich bei Patienten mit einer nicht rein dopaminerg bedingten motorischen Symptomatik wie Gang- und Haltungsschwierigkeiten findet, weist darauf hin, dass weitere Transmittersysteme in die dementielle Entwicklung involviert sein könnten [28, 50, 51].

So scheint eine cholinerge Dysfunktion im temporalen und frontalen Kortex mitverantwortlich für Gedächtniseinbußen zu sein [52, 53]. Pathologisch ursächlich ist vermutlich eine neuronale Degeneration des Nucleus basalis Meynert, der den Kortex cholinerg innerviert [54]. Gedächtnis, Aufmerksamkeit und frontale Funktionen scheinen bei einer cholinergen Unterversorgung betroffen zu sein [28, 51, 55].

Es gibt Hinweise, dass auch noradrenerge und serotinerge Defizite, möglicherweise auf Grund einer Pathologie des Nucleus coeruleus, zur Entwicklung einer Demenz bei Morbus Parkinson beitragen, und sich negativ auf Aufmerksamkeit und Stimmung auswirken [28].

Weiterhin wird ein quasi iatrogenetischer Aspekt der dementiellen Entwicklung diskutiert. So scheint eine dopaminerge Überdosierung zu Schwierigkeiten im Umlernen zu führen [56].

Genetik

Seit einigen Jahren werden auch genetische Risikofaktoren für die Demenzentwicklung erforscht. Williams-Gray und Mitarbeiter veröffentlichten 2009 eine Studie zum Einfluss des Genotyps auf unterschiedliche Kognitionsmuster aus der folgende Hypothese abgeleitet werden kann: Während das Gen für das Mikrotubulin-assoziierte Tau-Protein (MAPT) mit einem deutlich erhöhten Demenzrisiko einhergeht, hat das Gen für die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Einfluss auf die Entwicklung eines dysexekutiven Syndroms. Träger des MAPT H1/H1 Genotyp hatten in dieser Studie ein 12-fach erhöhtes Demenzrisiko und eine um 20% erhöhte Rate an transkribiertem repetitiven Tau-Protein. Der COMT val/val Genotyp war mit schlechteren Exekutivfunktionen in frühen Krankheitsstadien sowie mit einer schnelleren Demenzprogression assoziiert. Möglicherweise ist also die Entwicklung einer Demenz mit eher posterior kortikalen bis globalen Defiziten dopaminunabhängig und entwickelt sich auf Grund kortikaler Lewy-bodies, während ein dysexekutives Syndrom abhängig von der dopaminergen Aktivität im Frontalkortex ist und vom COMT Genotyp und der dopaminergen Medikation moduliert wird [57].

Pathologische Korrelate

Morphologisch sind bei PD-D Patienten Lewy-bodies nicht nur in der Substantia nigra, sondern auch im Kortex zu finden. Als pathologische Korrelate einer PD-D werden neben kortikalen Lewy-Bodies auch die für eine AD typischen β -Amyloid-Plaques und Tau-Protein diskutiert. Jedoch erwiesen sich α -Synuclein-haltige kortikale Lewy Bodies als sensitivere und spezifischere Marker und somit als bessere Indikatoren für eine PD-D als alzheimerartige Neuro-pathologien [58, 59].

Metabolismus

Außer pathologischen Veränderungen lassen sich auch metabolische Auffälligkeiten im Kortex dementer Parkinsonpatienten feststellen. Der kortikale Stoffwechsel kann dabei mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gemessen werden. In mehreren Studien konnte mit ¹⁸Fluorodeoxyglukose (FDG)-PET ein verringerter Stoffwechsel in mehreren kortikalen Bereichen dargestellt werden. Dabei waren u.a. der präfrontale, der parietale, der anguläre und der frontale Kortex betroffen [60-62].

Von diagnostischem Nutzen könnte sich in Zukunft ein von Liepelt-Scarfone und Kollegen entwickelter metabolischer Index erweisen. Dieser Quotient wird aus der FDG-Aufnahme in mehr und in weniger betroffenen kortikalen Regionen gebildet und korreliert in hohem Maß mit dem mittels Mini-Mental State Examination (MMSE) gemessenen Grad der kognitiven Beeinträchtigungen [63].

1.1.1.4 Diagnostik

Seit einigen Jahren besteht die Möglichkeit einer medikamentösen Behandlung einer PD-D. Deshalb ist eine frühzeitige Diagnosestellung von klinischer Bedeutung. Die Diagnostik stützt sich auf die Anwendung neuropsychologischer Tests. Weitere Untersuchungsmethoden wie z.B. Magnetresonanztomographie, Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT), PET oder Elektroenzephalographie erwiesen sich bislang als nicht spezifisch genug [10], auch wenn bestimmte Algorithmen vielversprechend sind (s.o.).

Seit 2007 existiert eine Empfehlung der Movement Disorder Society Task Force zur operationalisierten Diagnostik einer PD-D. Es werden Empfehlungen für eine klinische Screeninguntersuchung (Level-I-Testung) und für eine ausführliche neuropsychologische Diagnostik (Level-II-Testung) gegeben [64].

Level-I-Testung

Von der Movement Disorder Society Task Force wird zum Screening der globalen kognitiven Funktion der MMSE empfohlen [64]. Zusätzlich sollen die Aufgabe „Monate rückwärts aufzählen“ (fakultativ) sowie ein Test zur Wortflüssigkeit und der Uhrentest durchgeführt werden.

Eine PD-D soll diagnostiziert werden, wenn der Beginn der dementiellen Entwicklung nach dem Beginn der Parkinsonerkrankung liegt, ein MMSE-Gesamtscore < 26 vorliegt und zwei oder mehr der folgenden Bereiche Aufmerksamkeit, Exekutivfunktion, visuell-konstruktive Fähigkeit und Gedächtnis beeinträchtigt sind. Die kognitiven Defizite müssen dabei schwerwiegend genug sein, um Alltagsfunktionen zu beeinträchtigen [64].

Zur Erfassung der Alltagskompetenz können Fragen nach der Fähigkeit des Patienten, seine Finanzen zu regeln oder nach seinem Überblick über die verschiedenen einzunehmenden Medikamente mit Dosis und Zeitpunkt der Einnahme hilfreich sein. Da auch die motorische Symptomatik maßgeblich zur Einschränkung der Alltagskompetenz von Parkinsonpatienten beitragen kann, ist es wichtig, zwischen kognitiv und motorisch bedingten Einschränkungen der Alltagsfunktionen zu unterscheiden [64].

Level-II-Testung

Sofern Zweifel an der diagnostischen Einstufung bestehen, wird eine ausführliche neuropsychologische Diagnostik angeschlossen. Diese wird auch zu Studienzwecken oder zur klinischen Verlaufskontrolle angewandt [64].

Folgende Bereiche werden bei der Level-II-Testung untersucht: globale kognitive Funktion, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, instrumentelle Funktionen und neuropsychiatrische Symptome.

Obwohl eine Level-II-Testung von den Autoren auch zur Diagnosestellung einer PD-D in grenzwertigen Fällen empfohlen wird, werden im Gegensatz zur Level-I-Testung keine diagnostischen Kriterien zur Interpretation der Testergebnisse referiert [64].

Erfassung neuropsychiatrischer Symptome

Neuropsychiatrische Symptome sind sowohl unter dementen als auch unter nicht dementen Parkinsonpatienten außerordentlich häufig und haben starken Einfluss auf Kognition und Alltagskompetenz der Patienten [65].

Eine Pseudodemenz im Rahmen einer Depression stellt eine der wichtigsten Differentialdiagnose zur Demenz dar. Laut ICD-10 kennzeichnen nicht nur eine gedrückte Stimmung, Anhedonie, Interessenverlust und Antriebslosigkeit eine depressive Episode, sondern ebenso eine verminderte Konzentrationsfähigkeit

[31]. Somit kann die Stimmung des Patienten sowohl Alltagskompetenz als auch geistige Fähigkeiten beeinflussen. Eine Erhebung depressiver Symptome mittels klinischem Interview oder Selbstbeurteilungsverfahren ist deshalb in der Demenzdiagnostik unumgänglich.

Auch andere neuropsychiatrischen Symptome wie Apathie, Halluzinationen oder Psychose sind häufig und können Kognition und Alltagskompetenz beeinträchtigen [66, 67]. Sie sollten im Rahmen einer ausführlichen Diagnostik untersucht werden um eine Konfundierung zu vermeiden [64].

1.1.1.5 Therapie

Die aktuellen Möglichkeiten einer medikamentösen PD-D-Therapie beschränken sich auf das dopaminerge und das cholinerge Transmittersystem. Da die Medikation mit Dopamin den Sockel der Medikation bei Morbus Parkinson im Rahmen der motorischen Symptomkontrolle darstellt, richtet sich der Augenmerk der spezifischen Demenztherapie auf die in der AD etablierten Cholinesterasehemmer [28].

Als bisher einziges Antidementivum ist seit 2006 der Cholinesterasehemmer Rivastigmin europaweit zur PD-D-Therapie bei leichter und mittelgradiger Demenz zugelassen [68]. Es besteht Evidenz, dass durch die Anwendung vor allem in frühen Stadien der Demenz Verbesserungen von Kognition, Verhaltensauffälligkeiten und Alltagsfunktion erzielt werden können [69-71]. Ebenso scheinen die Cholinesterasehemmer Donepezil und Galantamine leichte positive Effekte auf die Kognition zu haben, beide sind jedoch auf Grund fehlender repräsentativen Studien oder wegen Hinweisen auf unerwünschte motorische Nebenwirkungen nicht zugelassen [28]. Erste Hinweise auf eine Verzögerung der dementiellen Entwicklung unter einer Medikation mit Amantadine liegen vor [72].

In einer Übersichtsarbeit konnte gezeigt werden, dass nur wenige randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudien vorliegen, die die Wirkung von Cholinesterasehemmern auf PD-D untersuchen. In diesen wurden nur geringe Effekte auf die Kognition nachgewiesen, wobei keine für PD-D spezifische Messinstrumente zum Einsatz kamen [73]. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit

einer Anwendung valider Messinstrumente zur Erfassung der Kognition bei Morbus Parkinson.

Zur Behandlung einer AD ist der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Inhibitor Memantine zugelassen. Über die Behandlungsergebnisse bei PD-D liegen allerdings widersprüchliche Daten vor, sodass bisher noch unzulängliche Evidenz über die Wirksamkeit von Memantine bei PD-D besteht [74-77].

Erste Therapieversuche mit dem Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin geben Hinweise auf eine positive Wirkung auf Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und Sprachgedächtnis [28, 78].

Prophylaktisch scheint sich die postmenopausale Östrogentherapie positiv auf die dementielle Entwicklung auszuwirken, jedoch sind die Wirkmechanismen bisher ungeklärt [79].

Neuropsychologische Therapie von Demenz beinhaltet kognitive Rehabilitation, kognitive Stimulation, kompensatorisches und restauratives kognitives Training sowie Psychoedukation [80]. Es liegen jedoch keine PD-spezifischen Evidenzstudien zur konservativen Behandlung einer PD-D vor. Bei AD-Patienten scheint kognitives Training zu einer Verbesserung der kognitiven Leistung in einigen Domänen (Lernen, Exekutivfunktion, Gedächtnis) zu führen [81]. Nach den S3-Leitlinien Demenzen können kognitives Training und kognitive Stimulation als Therapieformen bei leichten und mittelschweren Demenzen aller Ätiologien angeboten werden. Die beiden restaurativen kognitiven Trainingsverfahren Realitätsorientierung und Reminiszenztherapie können bei allen Schweregraden der Demenz angeboten werden [82].

Gute Evidenz besteht dafür, dass körperliche Aktivität die Kognition bei leichten bis mittelschweren Demenzformen verbessert [83, 84]. Auch sie kann nach S3-Leitlinien bei allen Schweregraden der Demenz angeboten werden.

An möglichen weiteren psychosozialen Interventionen bei Demenzen aller Ätiologien nennt die S3-Leitlinie Demenzen Ergotherapie, multisensorische Verfahren wie Snoezelen und angehörigenbezogene Interventionen [82].

1.1.2 Mild Cognitive Impairment

Diagnosekriterien zu leichten kognitiven Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson (PD-MCI) wurden 2012 von Litvan und Kollegen veröffentlicht [85]. Danach liegt eine PD-MCI vor, wenn die in Tabelle 2 genannten Kriterien erfüllt sind [85].

Tabelle 2: PD-MCI Diagnosekriterien (modifiziert nach Litvan und Kollegen 2012)

- 1) Diagnose eines **Morbus Parkinson** nach den Brain Bank Kriterien der englischen Parkinsongesellschaft [14].
- 2) Graduelle **Abnahme kognitiver Fähigkeiten** bei bestehendem Morbus Parkinson, die entweder vom Patienten oder Angehörigen berichtet oder vom Kliniker beobachtet werden.
- 3) Kognitive Defizite sind in einer **neuropsychologischen Testung** nachweisbar (s. 1.1.2.4).
- 4) Die kognitiven Defizite sind **nicht schwer genug**, um **Alltagsfunktionen** signifikant zu beeinflussen

Bisher liegen allerdings noch keine Validitätsstudien zu diesen Kriterien vor. Da diese Arbeit vor dem Zeitpunkt der Veröffentlichung angefertigt wurde, sind diese Kriterien in den folgenden Kapiteln nicht berücksichtigt.

Das Konzept MCI wurde 1997 von Ronald C. Petersen eingeführt [86]. Es beschreibt den Zustand von Patienten, deren kognitive Beeinträchtigung über die normalen kognitiven Veränderungen in höherem Alter hinausgehen, bei denen jedoch die Alltagskompetenz erhalten ist und somit eine Demenz nicht diagnostiziert werden kann.

Obwohl das Konzept eine kognitive Verschlechterung unabhängig von der Ätiologie beschreibt, wurden die Kriterien (s. Tabelle 3a) hauptsächlich zu Forschungszwecken bei AD entwickelt, bei der Gedächtniseinbußen die Kernsymptomatik darstellen. Um dieses Konzept auch bei der Erforschung anderer Krankheitsbildern sinnvoll verwenden zu können, wurden 2004 von einer internationalen Arbeitsgruppe eine Adaptation der von Petersen entwickelten Kriterien vorgenommen [87] (s. Tabelle 3b).

Tabelle 3a.: Ursprüngliche Diagnosekriterien für Mild Cognitive Impairment (nach Petersen 1997)

- (a) subjektive Gedächtniseinbußen,
- (b) normale Alltagsfunktion,
- (c) normale allgemeine kognitive Funktion,
- (d) Gedächtnisfunktion schlechter als für das Alter erwartet,
- (e) keine Demenz.

Tabelle 3b : Modifizierte Diagnosekriterien für Mild Cognitive Impairment der internationalen Arbeitsgruppe (nach Winblad et al. 2004)

- (a) Keine Demenz, aber auch nicht normal.
- (b) Kognitive Verschlechterung (Klagen des Patienten oder Angehörigen über kognitive Verschlechterung plus schlechtes objektives Ergebnis und/oder Verschlechterung in objektiven Tests).
- (c) Normale Alltagsfunktion, höchstens minimale Beeinträchtigung in komplexen instrumentalen Funktionen.

Somit ist das Konzept MCI auf Krankheitsbildern mit unterschiedlichen degenerativen, vaskulären, metabolischen, traumatischen oder psychiatrischen Ursachen anwendbar. Ein Flussdiagramm zur Klassifikation kognitiver Störungen bei Anwendung des Konzeptes MCI am Beispiel von PD zeigt Abbildung 1.

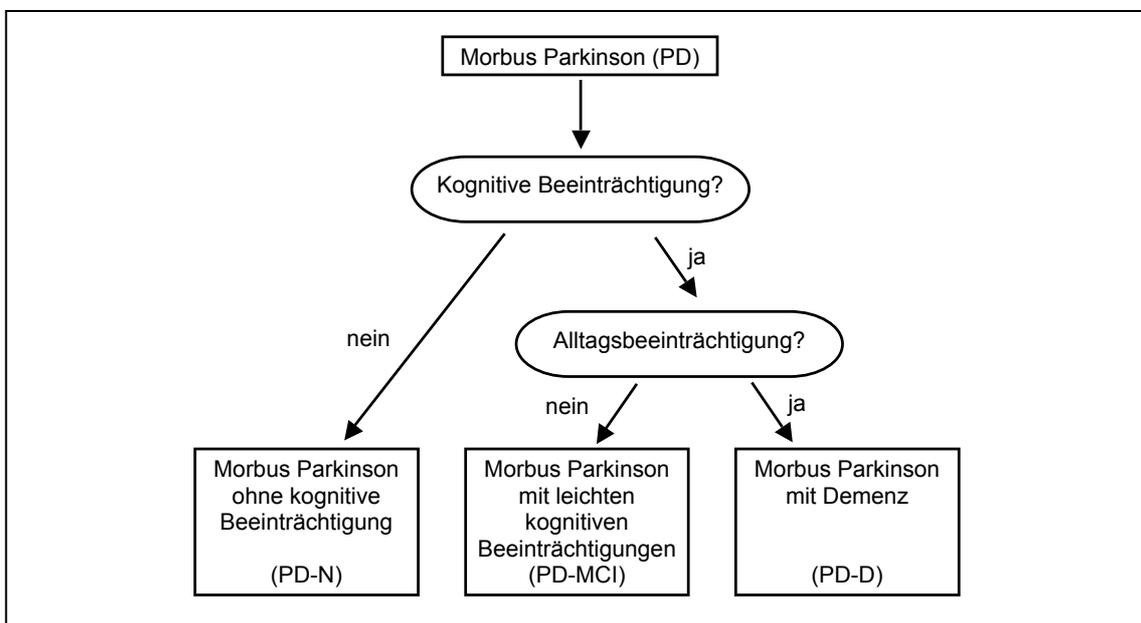


Abbildung 1: Klassifikation kognitiver Störungen bei Morbus Parkinson

Unter Praktikern ist die Diagnose MCI genau aus diesem Grund allerdings umstritten, da mit der Verschleierung der Ätiologie der Beginn einer spezifischen Therapie möglicherweise verzögert wird. In der Forschung herrscht jedoch Konsens über die Zweckmäßigkeit eines solchen Konzepts, zumal – wie in der vorliegenden Studie – zumeist krankheitsbildspezifisch geforscht wird [88].

Um innerhalb der MCI-Patienten Risikopatienten für die Entwicklung einer AD identifizieren zu können, schlug Petersen 2004 eine Klassifizierung von MCI in verschiedene Subtypen vor. Dazu werden Störungen mit Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion - sogenannte amnestische Störungen - von Störungen, bei

denen die Gedächtnisfunktion erhalten ist - sogenannten nichtamnestischen Störungen - unterschieden. Weiterhin wird zwischen Beeinträchtigungen in nur einem kognitiven Bereich und Beeinträchtigungen in mehreren Bereichen (sog. mehrdimensionale Störungen) differenziert. Es ergeben sich damit vier MCI-Subtypen (s. Abbildung 2).

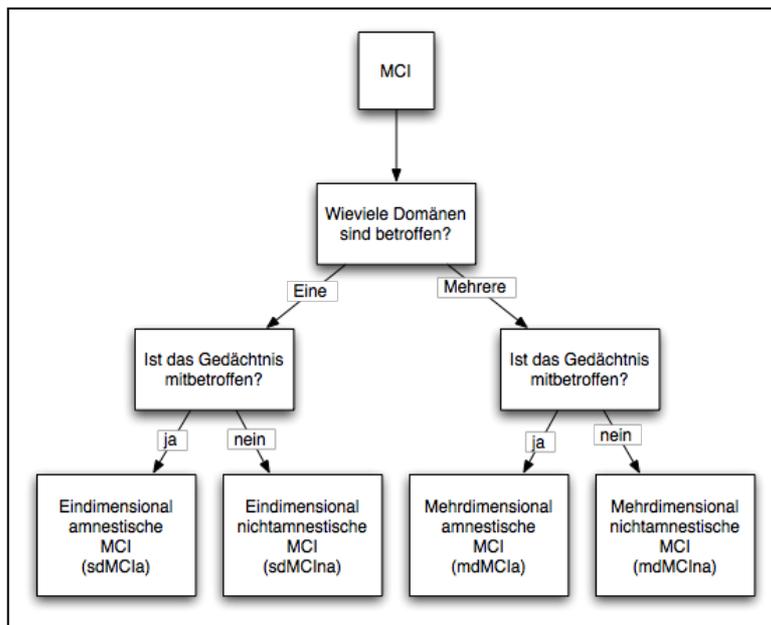


Abbildung 2: Klassifikation von Mild Cognitive Impairment (MCI) in vier Subtypen (modifiziert nach Petersen 2004).

Der Begriff „Domäne“ bezeichnet einen Bereich zusammengehörender kognitiver Funktionen. MCI = Mild Cognitive Impairment; sdMCla = eindimensional amnestische MCI / single domain amnesic MCI; sdMCIna = eindimensional nichtamnestische MCI / single domain nonamnesic MCI; mdMCla = mehrdimensional amnestische MCI / multiple domain amnesic MCI; mdMCIna = mehrdimensional nichtamnestische MCI / multiple domain nonamnesic MCI.

Petersen vermutet, dass MCI-Subtypen mit Gedächtnisbeteiligung und degenerativer Pathogenese Vorstufen einer AD darstellen, während nicht-amnestische Subtypen häufiger zu einem anderen Demenztyp konvertieren [89].

Leichte kognitive Beeinträchtigungen ohne wesentliche Alltagsbeeinträchtigung bei PD sind ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz. Das Risiko kognitiv leicht beeinträchtigter PD-Patienten, innerhalb der nächsten 4 Jahre eine Demenz zu entwickeln ist gegenüber kognitiv intakten Patienten um das dreifache erhöht [30, 44].

Im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung überwiegen bei PD-Patienten die nichtamnestischen Subtypen. Patienten mit PD-MCI sind verglichen mit kognitiv intakten Parkinsonpatienten älter, haben ein höheres Alter bei der Parkinson-Erstdiagnose, eine längere Krankheitsdauer und stärkere motorische Symptome. Außerdem sind sie depressiver und benutzen weniger Dopaminagonisten als PD-Patienten ohne MCI [90].

1.1.2.1 Epidemiologie

Je nach Angabe und Methodik der Untersuchung sind 20% bis fast 60% aller neu diagnostizierten Parkinsonpatienten leicht kognitiv beeinträchtigt [36, 38, 40]. Parkinsonpatienten sind bereits bei Diagnosestellung doppelt so häufig von einer leichten kognitiven Beeinträchtigung betroffen wie die gleichaltrige Normalbevölkerung [36]. Die MCI Prävalenz unter den nicht dementen Parkinsonpatienten liegt bei 17%-30% [91].

Prävalenzangaben zu den MCI-Subtypen werden mit 45%-62% für ein-dimensional nichtamnestische MCI (sdMCI_{na}), mit 3%-22% für mehr-dimensional nichtamnestische MCI (mdMCI_{na}), mit 22%-24% für ein-dimensional amnestische MCI (sdMCI_a) und mit 11% für mehrdimensional amnestische MCI (mdMCI_a) angegeben [30, 36].

1.1.2.2 Risikofaktoren

Einige der Risikofaktoren für die Entwicklung einer PD-D konnten in einer großen Multicenterstudie auch als Risikofaktoren für die PD-MCI-Entwicklung identifiziert werden. Auch hier scheinen Alter, Alter bei der PD-Erstdiagnose sowie eine längere Krankheitsdauer mit einem höheren Risiko für eine nachlassende kognitive Leistung assoziiert zu sein [90]. Ebenso sind eine schwerwiegendere motorische Betroffenheit und ein höheres Hoehn und Yahr Stadium Risikofaktoren für leichte kognitive Einbußen [24]. Eine höhere Depressivität sowie die Einnahme weniger Dopaminagonisten waren ebenfalls mit einem höheren Risiko für die Entwicklung eines MCI assoziiert. Innerhalb der verschiedenen MCI-Subtypen wurden keine Alters- oder Geschlechtsunterschiede gefunden, jedoch hatten mehrdimensional betroffene MCI-Patienten eine schwerwiegendere motorische Problematik als eindimensional betroffene Patienten [90]. In einer anderen Studie, die allerdings deutlich weniger Probanden umfasste, konnten

nicht alle dieser Risikofaktoren gefunden werden [30]. In einer großen Studie unter neudiagnostizierten PD-Patienten war der MMSE-Wert bei MCI-Patienten signifikant niedriger als bei kognitiv unauffälligen Patienten, weitere mit MCI assoziierten Faktoren konnten nicht identifiziert werden [36]. Daten zur MCI-Betroffenheit bei verschiedenen motorischen Typen liegen leider nicht vor.

1.1.2.3 Pathogenese

Leider existieren kaum Untersuchungen zur Pathogenese von PD-MCI. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass ähnliche Pathomechanismen – z.B. dopaminerge und cholinerge Unterfunktion - zur Genese von PD-MCI beitragen wie zur Entstehung einer PD-D [91].

Metabolismus

In FDG-PET Untersuchungen konnte bei Patienten mit PD-MCI ein reduzierter Stoffwechsel sowohl im präfrontalen, parietalen und okzipitalen Kortex als auch im Striatum festgestellt werden. Dabei scheint ein okzipitaler Hypometabolismus bereits früh im Krankheitsverlauf aufzutreten [92, 93].

Genetik

Wie bereits unter 1.1.1.3 berichtet, werden genetische Ursachen für kognitive Defizite bei Morbus Parkinson diskutiert [57].

Pathologische Korrelate

In der einzigen bisher veröffentlichten neuropathologischen Untersuchung von PD-MCI-Patienten wurde ein sehr heterogenes Muster der pathologischen Veränderungen gefunden. Dabei wurden hauptsächlich limbische und kortikale Lewy Bodies sowie Amyloidplaques gefunden. Es ist daher naheliegend, dass die pathologischen Veränderungen bei PD-MCI ähnlich derer bei PD-D sind, jedoch weniger schwer ausgeprägt [91, 94].

Ein neuronaler Abbau im Kortex und Subkortex findet sich bereits bei leicht kognitiv beeinträchtigten Patienten. Das Muster der Atrophie ist dabei sehr heterogen [95, 96].

1.1.2.4 Diagnostik

In den von Litvan und Kollegen publizierten Diagnosekriterien für PD-MCI (s.o.) werden Empfehlungen zur neuropsychologischen Testung gegeben. Analog zur

Diagnostik einer PD-D schlagen Litvan und Kollegen eine verkürzte (Level-I) und eine ausführliche (Level-II) Testung vor. Nach der Level-II-Testung kann eine Unterteilung in eindimensionale oder mehrdimensionale Subtypen vorgenommen werden, wobei die betroffenen Domänen genannt werden sollen [85].

Eine kognitive Beeinträchtigung liegt vor, wenn Defizite in einem für PD validierten Screeninginstrument oder in mindestens zwei neuropsychologischen Tests nachweisbar sind. Eine Testung soll als auffällig gewertet werden, wenn das Ergebnis ein bis zwei Standardabweichungen (SD) von der Norm abweicht, eine signifikante Verschlechterung der Ergebnisse in Folgeuntersuchungen beobachtbar ist, oder eine signifikante Verschlechterung vom geschätzten prä-morbiden Niveau vorliegt [85].

Dabei stellt die weitestgehend erhaltene Alltagskompetenz des Patienten den diskriminierenden Faktor zwischen PD-MCI und PD-D dar. Außerdem kann – anders als bei der Demenz - ein MCI bereits bei Vorliegen eines einzigen betroffenen Bereichs diagnostiziert werden.

1.1.2.5 Therapie und Prophylaxe

Neuroprotektive Behandlung für Parkinsonpatienten scheint momentan in greifbare Nähe zu rücken. Eine groß angelegte Studie konnte zeigen, dass eine Therapie mit Rasagilin die Verschlechterung der motorischen Symptome etwas verzögern kann. Eine Multicenterstudie konnte positive Auswirkungen von Rasagilin auf kognitive Fähigkeiten von PD-MCI Patienten aufzeigen [97, 98].

Obwohl eine Therapie mit Cholinesterasehemmern in diesem frühen Stadium der kognitiven Veränderung erfolgsversprechend sein könnte, sind spezifische Medikamente für die Behandlung von PD-MCI derzeit nicht zugelassen. Auch sind keine Studien zur Wirkung von Cholinesterasehemmern bei PD-MCI veröffentlicht.

Nach den S3-Leitlinien Demenzen besteht keine Evidenz für die Wirksamkeit pharmakologischer oder nichtpharmakologischer Therapien zur Risikoreduktion des Übergangs von MCI in eine Demenz [82].

Eine prophylaktische Wirkung gegen die Entwicklung von kognitiven Beeinträchtigungen zeigen offenbar körperliche und geistige Aktivität. In mehreren

Studien war die körperliche Fitness von Parkinsonpatienten mit besseren kognitiven Leistungen assoziiert [99].

Eine gute Schulbildung konnte ebenfalls als protektiver Faktor für die Entwicklung eines MCI bei PD identifiziert werden. Dieses Ergebnis geht einher mit einer Theorie der „kognitiven Reserve“ aktiver Menschen. Dabei wird angenommen, dass eine effektivere Nutzung neuronaler Netzwerke eine Verzögerung der klinischen Manifestation kognitiver Einbußen zur Folge hat [100, 101].

1.1.3 Kognitives Leistungsprofil von Parkinsonpatienten

Während das kognitive Leistungsprofil für AD gut bekannt ist, wurden für die Demenz bei Morbus Parkinson noch keine charakteristischen Merkmale in die ICD-10 aufgenommen. Im Gegensatz zu Alzheimerpatienten, die hauptsächlich unter Gedächtnis- und Orientierungsschwierigkeiten leiden, sind Parkinsonpatienten von ausgeprägteren Aufmerksamkeitsdefiziten betroffen [102, 103]. Neben der Aufmerksamkeit sind auch die Bereiche Exekutivfunktionen, Gedächtnis sowie instrumentelle Funktionen betroffen [38, 49, 104, 105].

Einen Überblick über die wesentlichen kognitiven Funktionen gibt Tabelle 4.

Zur Abgrenzung von MCI gegenüber einer Demenz ist nach ICD-10-Kriterien lediglich die Alltagsfähigkeit der Patienten relevant.

Tabelle 4: In der Literatur beschriebene kognitive Domänen und darin beinhaltete kognitive Funktionen (nach Liepelt-Scarfone und Kollegen 2012 [106])

Kognitive Domäne	Funktion	Symptomatik bei Beeinträchtigung
Exekutivfunktionen	Wortflüssigkeit, Aktivierung	Schwierigkeiten, Einfälle zu entwickeln / Ideen zu haben
	Konzeptualisierung/ Problemlösung	Schwierigkeiten im abstrakten Denken, Schwierigkeiten, einen Plan zu entwerfen und durchzuführen
	Verhaltenskontrolle	Schwierigkeiten, Verhaltensimpulse in Antwort auf Umweltreize zu kontrollieren
	Aufgabenwechsel	Schwierigkeiten, zwischen verschiedenen Aufgaben hin- und herzuwechseln
Aufmerksamkeit	Arbeitsgedächtnis	Schwierigkeiten, Informationen während des Denkprozesses zu behalten
	Geteilte Aufmerksamkeit, Antwortkontrolle	Schwierigkeiten, Antworten zu geben oder zu unterdrücken

Gedächtnis	Lernen	Probleme, Wissensinformationen zu konsolidieren
	Erinnern	Probleme, Wissensinformationen abzurufen
Instrumentelle Funktionen	Sprache	Wortfindungsstörungen, Satzverständnisschwierigkeiten
	Visuell-räumlich	Schwierigkeiten, visuell aufgenommene räumliche Zusammenhänge zu verstehen
	Visuell-konstruktiv	Schwierigkeiten, bei intakter Motorik Objekte zu zeichnen oder zu konstruieren
	Visuell-perzeptiv	Schwierigkeiten, visuell aufgenommene Informationen zu verarbeiten
	Praxis	Schwierigkeiten, bei intakter Motorik Bewegungen und Gestik korrekt durchzuführen

1.1.3.1 Betroffene kognitive Funktionen

Exekutivfunktionen

Klassischerweise geht eine parkinsonassoziierte Demenz mit einem dys-exekutiven Syndrom einher [107]. Dieses ist gekennzeichnet durch Planungs- und Organisationsschwierigkeiten sowie Schwierigkeiten bei der Regulation zielführenden Handelns. Die Patienten haben einen eingeschränkten Ideenfluss und somit Schwierigkeiten, ihr Wissen zu aktivieren. Sie werden kognitiv unflexibler und haben Schwierigkeiten, zwischen mehreren kognitiven Anforderungen hin- und herzuwechseln [49]. Abbildung 4 zeigt Teil B des Trail Making Tests (TMT-B), eines weit verbreiteten und validierten Instrument zur Erfassung exekutiver Funktionen [108].

Aufmerksamkeit

Aufmerksamkeit ist eng mit den Exekutivfunktionen verknüpft, und wird von manchen Autoren auch als eine solche angesehen [64] oder mit Exekutivfunktionen als eine Domäne zusammengefasst [90]. Rund 30 % der PD-D-Patienten leiden unter Aufmerksamkeitschwierigkeiten.

Messbar wird Aufmerksamkeit z.B. mit Hilfe der Reaktionszeit [10, 109]. Abbildung 5 zeigt die Instruktion eines Untertests der computergestützten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).

Gedächtnis

Unter Gedächtnisproblemen leiden ca. 70% der PD-D-Patienten [110]. Dies bezieht sich sowohl auf das verbale als auf das visuelle Gedächtnis, wobei die Informationsspeicherung weniger betroffen zu sein scheint als das Wiederabrufen [10].

Instrumentelle Funktionen

Des Weiteren sind visuell-räumliche, visuell-perzeptive und visuell-konstruktive Fähigkeiten betroffen. Die sprachlichen Fähigkeiten bleiben den Patienten weitgehend erhalten [10]. Abbildung 3 zeigt zwei gängige Tests zur Überprüfung komplex-visueller Funktionen bei der die Probanden eine vorgegebene Figur abzeichnen sollen, mit prototypischen Lösungsbeispielen.

1.1.3.2 Heterogenität

In der Literatur werden unterschiedliche Muster der kognitiven Beeinträchtigungen bei PD-D oder PD-MCI beschrieben. Einerseits wird über ein dys-exekutives Syndrom bei PD-MCI berichtet, das einer frontostriatalen Pathologie zugeschrieben wird („subkortikaler Typ“), andererseits über visuell-motorische und mnestiche Beeinträchtigungen, die eher auf einer extrastriatalen Pathologie im Frontal-, Temporal- und Parietallappen beruhen („kortikaler Typ“). Dies könnte an unterschiedliche Pathomechanismen der dementiellen Entwicklung bei Morbus Parkinson liegen [28, 40, 111].

1.1.4 Verlaufsprofil und Früherkennung der dementiellen Entwicklung

Während sich kognitive Fähigkeiten bei nicht-dementen Parkinsonpatienten nur langsam verschlechtern, konnte gezeigt werden, dass die kognitive Verschlechterung bei bereits dementen Parkinsonpatienten deutlich schneller verläuft [100, 112]. Da eine Behandlung mit Cholinesterasehemmern die dementielle Entwicklung zwar verlangsamen kann, durch die Therapie jedoch nur sehr geringe Verbesserungen der kognitiven Fähigkeiten erreicht werden, ist eine möglichst frühzeitige Erkennung der dementiellen Entwicklung von enormer klinischer Bedeutung.

Neuropsychologische Tests, die sensitiv auf Exekutivfunktionen reagieren, erwiesen sich in mehreren Studien von prädiktivem Wert bezüglich der Entwicklung einer PD-D [45, 46, 113]. Im Gegensatz dazu stehen Ergebnisse einer von Muslimovic und Kollegen durchgeführten Metaanalyse von 25 Longitudinalstudien zum Verlaufsprofil kognitiver Beeinträchtigungen bei nicht-dementen PD-Patienten. Dabei wurde eine geringe Verschlechterung in den Domänen visuokonstruktive Fähigkeiten und Gedächtnis aufgezeigt. Die globale kognitive Fähigkeit nahm ebenfalls leicht progredient ab. Interessanterweise wurden jedoch nur vernachlässigbar kleine Veränderungen in den Bereichen Sprache, Wortflüssigkeit, geistige Flexibilität, Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie visuoperzeptive Fähigkeiten gefunden. Dieses Ergebnis ist insofern erstaunlich, da man generell von einer merklichen Verschlechterung der Exekutivfunktionen im Laufe der Erkrankung ausgeht. Ein höheres Alter bei der Erstbefunderhebung, eine kürzere schulische Ausbildung sowie längere Beobachtungsintervalle waren von deutlicherer kognitiver Verschlechterung begleitet [100].

1.1.4.1 Studienlage

Man vermutet, dass PD-MCI das Initialstadium einer Parkinsonassoziierten Demenz darstellt [29]. Leider weisen die meisten Studien zu PD-MCI ein Querschnittsdesign auf, sodass zum Verlaufsprofil nur begrenzt Aussagen getroffen werden können (vergleiche Tabellen 5a-d).

In einer Longitudinalstudie zum Verlauf von PD-MCI entwickelten ca. 60% der PD-MCI-Patienten innerhalb von 4 Jahren eine Demenz, während es bei den kognitiv unbeeinträchtigten Patienten lediglich 20% waren. Ein eindimensional nichtamnestischer Subtyp (sdMCI_{na}) und die mehrdimensionalen Subtypen waren dabei mit deutlich höherem Risiko für die Demenzentwicklung behaftet als ein eindimensional amnestischer (sdMCI_a) Subtyp. Da nur relativ wenige Patienten eingeschlossen waren, müssen die Ergebnisse zum Risiko der verschiedenen Subtypen aber mit Vorsicht interpretiert werden [44].

Eine weitere Längsschnittuntersuchung an 33 Patienten zeigte, dass PD-MCI mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Beeinträchtigungen von Alltagsaktivitäten und globalem kognitiven Funktionsverlust assoziiert war [114].

In einer weiteren Longitudinalstudie waren ebenfalls Beeinträchtigungen von Exekutivfunktionen von prädiktivem Wert bezüglich der Entwicklung einer PD-D. Es ergab sich ein 88-fach erhöhtes Risiko für die Demenzentwicklung innerhalb von 3,5 Jahren, wenn die drei Merkmale reduzierte Wortflüssigkeit (weniger als 20 Wörtern in 90 Sekunden), Schwierigkeiten, die Fünfecke aus dem MMSE zu zeichnen und ein Alter ≥ 72 Jahre vorlagen [57].

Einen Überblick über die aktuelle Studienlage zu PD-MCI geben die Tabellen 5a-d (Stand Dezember 2011). Weitere Übersichten finden sich auch bei Litvan und Kollegen (2001) [115] sowie bei Tröster (2011) [116].

1.1.4.2 Diagnostische Probleme

Die aktuelle Unterteilung von MCI in verschiedene Subtypen basiert auf einer Einteilung, die 2004 für die Erforschung von Risikofaktoren für die Entwicklung einer AD eingeführt wurde. Die Unterscheidung amnestischer und nicht-amnestischer Subtypen spielt in dieser Einteilung eine zentrale Rolle. Kognitive Veränderungen bei Parkinsonpatienten betreffen eine Vielzahl von Domänen. Es stellt sich deshalb die Frage nach der Validität der Anwendung dieses Konzeptes bei der Erforschung von Risikofaktoren für die Entwicklung einer PD-D.

Für die Erfassung von Risikofaktoren ist eine möglichst vollständige Überprüfung der verschiedenen kognitiven Funktionen nötig. Um diese Funktionen zu bündeln, werden unabhängige kognitive Domänen angenommen, denen diese Funktionen zugeordnet werden. Wie aus den Tabellen 5a-d hervorgeht, besteht aktuell kein Konsens darüber, welche und wie viele unterschiedliche Domänen existieren. Auch die Zuordnung der kognitiven Funktionen zu den Domänen ist strittig. Beispielsweise differenzieren Janvin und Mitarbeiter (2003) nicht zwischen den Domänen Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen und ordnen die drei Untertests des Strooptests einer gemeinsamen Domäne Aufmerksamkeit / Exekutivfunktionen zu [24]. Demgegenüber rechnet Dalrymple-Alford (2011) die ersten beiden Untertests zur Domäne Aufmerksamkeit und den dritten Untertest zur Domäne Exekutivfunktionen [117]. In der Multicenterstudie von Aarsland und Mitarbeiter (2010) werden zur Einteilung der MCI-Subtypen drei Domänen angenommen. Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen werden dabei zu einer Domäne zusammengefasst, allerdings wer-

den die angewandten neuropsychologischen Testverfahren einer entsprechenden Subdomäne Aufmerksamkeit bzw. Exekutivfunktionen zugeordnet [90].

Caviness und Kollegen (2007) ordnen die Funktion Wortflüssigkeit dem Bereich Sprache zu [30], während sie von den meisten anderen Autoren als eine Exekutivfunktion angesehen wird (s. Tabellen 5a-c).

Um eine Überprüfung der verschiedenen theoretischen Annahmen vornehmen zu können sind datenbasierte Studien nötig. Untersuchungen, darüber, welche neuropsychologischen Testverfahren statistisch eine kognitive Domäne abbilden existieren jedoch kaum. Eine von Verleden und Mitarbeitern (2007) durchgeführte Faktorenanalyse ergab lediglich drei kognitive Domänen [118].

Auch eine statistische Überprüfung der internen Konsistenz der angenommenen Domänen - wie in einer Studie von Muslimovic und Kollegen (2005) - ist in der Literatur nicht üblich [38].

Tabelle 5a: Querschnittstudien über kognitive Dysfunktion bei Parkinsonpatienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (PD-MCI) im Vergleich zu Parkinsonpatienten mit normaler Kognition (PD-N). Signifikanz bei Vergleichen, sofern angegeben: # $p \geq 0,05$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. Studien mit nur einem Testverfahren (z.B. DRS, SCOPA, CASI) oder nur Screeninguntersuchungen sind ausgeschlossen. Stand der Literaturrecherche Dezember 2011. CANTAB = Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CASI = Cognitive Assessment Screening Instrument; CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; DRS = Dementia Rating Scale; MCI = Mild Cognitive Impairment; MMSE = Mini-Mental State Examination; SCOPA = Scales for Outcomes of Parkinson's disease Diary Card; WAIS = Wechsel Adult Intelligence Scale; WASI = Wechsel Abbreviated Scale of Intelligence; WMS = Wechsel Memory Scale; ⊗ = in der Studie liegt keine Zuordnung der Tests in Domänen vor

Studie	MCI Definition mit cut-off	Globale Funktion	Exekutivfunktionen	Aufmerksamkeit/ psychomotorische Schnelligkeit	Visuelle Fähigkeiten	Gedächtnis	Sprache
Aarsland et al. 2010 [90] (Multicenterstudie - in den verschiedenen Centern wurden unterschiedliche Tests angewandt)	Mind. 1,5 SD unterhalb Mittelwert der Kontrollgruppe in mind. einer Domäne (Gesamtwert, berechnet aus allen Tests einer Domäne)	MMSE**	DRS Aufmerksamkeit Initiation Stroop Test Phonetische Wortflüssigkeit Semantische Wortflüssigkeit Tower of London Gemeinsamkeiten Parkinson's disease Cognitive Rating Scale Wortflüssigkeit Daueraufmerksamkeit Arbeitsgedächtnis	Serial of 7s Cognitive Drug research Zahlenspanne Reaktionszeit Cancellation Test Zahlenspanne Corsi block span Trail Making Test Wortspanne	Judgement of line orientation Visual Object Space Perception Test Kubus Silhouette Fünfecke abzeichnen Rosen construction Benton Test matching Rey Osterrieth Copy Dementia Rating Scale Konstruktion Parkinson's disease Cognitive Rating Scale Uhrentest	Dementia Rating Scale Memory California Verbal Learning Test -II Unmittelbarer Abruf Verzögerter Abruf Cognitive Drug research Verzögertes Wörter Wiedererkennen Selective reminding test Abruf Wiedererkennen Hopkins Verbal Learning Test Judgement of line orientation Unmittelbarer Abruf Verzögerter Abruf Rey auditory verbal learning Test	
Caviness et al. 2007 [30]	Mind. 1,5 SD in mind. einem Test für Vergleich. Für MCI-Definition konsistentes Defizit (mind. 1,5 SD) in allen Tests einer Domäne	MMSE**	Stroop Interferenztest * Trail Making Test B **	WAIS-III Zahlenspanne vorwärts und rückwärts Trail Making Test A	Uhrentest ** Judgement of line orientation #	Auditory Verbal Learning Test Lernen * verzögerter Abruf **	Phonetische Wortflüssigkeit # Semantische Wortflüssigkeit #
Dalrymple-Alford et al. 2011 [117]	Mind. 1,5 SD unterhalb der Normwerte in mind. 2 Tests in mind. einer Domäne für Vergleich. Auswertungen liegen auch mit 11 weiteren Kriterien vor.		Semantische Wortflüssigkeit** Phonetische Wortflüssigkeit ** Kategorieflüssigkeit ** Kategorienwechsel ** Stroop Interferenztest ** Trail Making Test B **	Stroop Wörterlesen ** Farben benennen ** Zahlenspanne und rückwärts* Zahlen ordnen ** Map search ** Trail Making Test A **	Rey complex figure copy ** Judgement of line orientation** Fragmented letters #	California Verbal Learning Test (Kurzform) Lernen ** Abruf kurz verzögert** Abruf lang verzögert** Rey complex figure Abruf kurz verzögert# Abruf lang verzögert**	

Studie	MCI Definition mit cut-off	Globale Funktion	Exekutivfunktionen	Aufmerksamkeit/ psychomotorische Schnelligkeit	Visuelle Fähigkeiten	Gedächtnis	Sprache
Foltnie et al. 2004 [119] MCI (Tower of London) MCI (Figürliches Wiedererkennen) MCI (Tower of London + Figürliches Wiedererkennen)	Für Tower of London: <16/24 Rohpunkten. Für Figürliches Wiedererkennen: <1 SD unterhalb Mittelwert der Norm		<i>frontal</i> Tower of London ** Phonetische Wortflüssigkeit * Semantische Wortflüssigkeit ** Räumliches Wiedererkennen** Tower of London # Phonetische Wortflüssigkeit # Semantische Wortflüssigkeit # Räumliches Wiedererkennen # Tower of London** Phonetische Wortflüssigkeit ** Semantische Wortflüssigkeit ** Räumliches Wiedererkennen **		<i>temporal</i> Figürliches Wiedererkennen# Räumliches Wiedererkennen** Figürliches Wiedererkennen** Räumliches Wiedererkennen # Figürliches Wiedererkennen ** Räumliches Wiedererkennen **		
Janvin et al. 2003 [24]	Mind. 2,0 SD unterhalb Mittelwert der Kontrollgruppe	MMSE** DRS**	<i>Aufmerksamkeit/ Exekutivfunktionen</i> <i>Stroop Wörtest</i>		Judgement of line orientation	Benton Visual Retention Test	
Liepert-Scarfone et al. 2010 [120]	Mind. 1,0, 1,5 und 2,0 SD unterhalb Mittelwert einer Kontrollgruppe		Trail Making Test -B Tower of London Nürnberger Altersinventar Zahlenspanne Figurentest Berliner Apraxietest	TAP Phasische Aufmerksamkeit Go-Nogo	<i>Praxis und visuelle Funktionen</i> CERAD Konstruktive Praxis Konstruktive Praxis verzögerter Abruf Visual Object Space Perception Test Objektentscheidung	CERAD Wortliste memory Word list recal Wortliste Wiedererkennen Wortliste Intrusionen WMS-R Logisches Gedächtnis I & II	<i>Psychomotorische Geschwindigkeit und naming ability</i> CERAD Phonetische Wortflüssigkeit Boston Naming Test Trail Making Test - A
McKinlay et al. 2009 [121]	Cluster-Analyse	MMSE** DRS-II#	<i>Exekutivfunktionen/ Planung</i> Phonetische Wortflüssigkeit** Semantische Wortflüssigkeit* Kategoriewechsel** Uhrentest-I * Key search# Zoo map# Stroop Interferenztest Inhibition** Switching** CANTAB ID/ES* <i>Problem solving</i> Card sorting description** Matrix reasoning** Stockings of Cambridge* Tower Test#	<i>Arbeitsgedächtnis/ Aufmerksamkeit</i> Zahlenspanne vorwärts# Zahlenspanne rückwärts* Letter number sequencing* Reading Span# Spatial span* <i>Verarbeitungsgeschwindigkeit</i> Wörterlesen* Farben benennen**	Rey Osterrieth Figure I ** Line Orientation** Uhrentest-II**	Logisches Gedächtnis Unmittelbar# Verzögert# Paarassoziationslernen Unmittelbar# Verzögert# Auditory Abruf index* Rey Osterrieth Figure-II & III **	
Naismith et al. 2011 [122]	mind. 1,5 SD unterhalb vorhergesagtem IQ in mind. einer Domäne	MMSE#	Trail Making Test- B	<i>Arbeitsgedächtnis</i> WAIS Zahlenspanne Psychomotor speed Trail Making Test- A		WMS-III logisches Gedächtnis I & II	Phonetische Wortflüssigkeit Semantische Wortflüssigkeit

Studie	MCI Definition mit cut-off	Globale Funktion	Exekutivfunktionen	Aufmerksamkeit/ psychomotorische Schnelligkeit	Visuelle Fähigkeiten	Gedächtnis	Sprache
Sollinger et al. 2010 [123]	Klinisches Urteil		Trail Making Test- B "World" rückwärts buchstabieren	Trail Making Test A Zahlenspanne vorwärts	Judgement of line Orientation Fünfecke aus MMSE	CERAD Wortliste oder Hopkins Verbal Learning Test Revised MMSE 3 Dinge erinnern	Boston Naming Test Phonetische Wortflüssigkeit Semantische Wortflüssigkeit
Tedrus et al. 2009 [124] ⊗	Keine Angabe	MMSE*	Wortflüssigkeit#		Konstruktive Praxis* Abruf*	Wortliste Abruf* Wiedererkennen* Gedächtnis mit Wiederholung*	Boston Naming Test*
Villeneuve et al. 2011 [125]	Mind. 1,5 SD unterhalb des standardisierten Mittelwerts in mind. 2 Tests in mind. einer Domäne	DRS-2 MMSE	Aufmerksamkeit and Exekutivfunktionen WAIS-III Zahlenspanne Stroop Test Wörter lesen Interferenztest Trail Making Test B Phonetische Wortflüssigkeit Semantische Wortflüssigkeit		Rey-Osterieth figure WAIS-III Würfel zeichnen Uhrentest	Rey Auditory Verbal Learning Test unmittelbarer Abruf verzögerter Abruf wiedererkennen	
Wu et al. 2011 [126] ⊗	Mind. 1,5 SD unterhalb des Mittelwertes in mind. einer Domäne	MMSE	Stroop Test Interferenztest**	WAIS-III Zahlenspanne #	Uhrentest*	Rey Auditory Verbal Learning Test unmittelbarer Abruf** verzögerter Abruf**	

*Tabelle 5b: Querschnittstudien über kognitive Dysfunktion bei Parkinsonpatienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (PD-MCI) im Vergleich zu dementen Parkinsonpatienten (PD-D). Signifikanz bei Vergleichen, sofern angegeben: # $p \geq 0,05$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. Studien mit nur einem Testverfahren (z.B. DRS, SCOPA, CASI) oder nur Screeninguntersuchungen sind ausgeschlossen. Stand der Literaturrecherche Dezember 2011. CASI = Cognitive Assessment Screening Instrument; DRS = Dementia Rating Scale; MCI = Mild Cognitive Impairment; MMSE = Mini-Mental State Examination; SCOPA = Scales for Outcomes of Parkinson's disease Diary Card; WAIS = Wechsel Adult Intelligence Scale; ⊗ = in der Studie liegt keine Zuordnung der Tests in Domänen vor.*

Studie	MCI Definition mit cut-off	Globale Funktion	Exekutivfunktionen	Aufmerksamkeit/ psychomotorische Schnelligkeit	Visuelle Fähigkeiten	Gedächtnis	Sprache
Caviness et al. 2007 [30]	Mind. 1,5 SD in mind. einem Test für Vergleich. Für MCI-Definition konsistentes Defizit (mind. 1,5 SD) in allen Tests einer Domäne	MMSE **	Stroop Interferenztest # Trail Making Test B #	WAIS-III Zahlenspanne vorwärts Zahlenspanne rückwärts Trail Making Test –A	Uhrentest *	Auditory Verbal Learning Test Lernen * verzögerter Abruf **	Phonetische Wortflüssigkeit) # Semantische Wortflüssigkeit #
Dalrymple-Alford et al. 2010 [117]	Mind. 1,5 SD unterhalb der Normwerte in mind. 2 Tests in mind. einer Domäne für Vergleich. Auswertungen liegen auch mit 11 weiteren Kriterien vor.		Semantische Wortflüssigkeit** Phonetische Wortflüssigkeit ** Kategorieflüssigkeit ** Kategorien wechseln ** Stroop Interferenztest** Trail Making Test B**	Stroop Wörterlesen ** Farben benennen** Zahlenspanne vorwärts und rückwärts ** Zahlen ordnen ** Map search ** Trail Making Test A **	Rey complex figure copy ** Judgement of line orientation** Fragmentierte Buchstaben **	California Verbal Learning Test Short Form Lernen ** Kurze Verzögerung ** Lange Verzögerung ** Rey complex figure Kurze Verzögerung ** Lange Verzögerung**	
Tedrus et al. 2009 [124] ⊗	Keine Angabe	MMSE*	Wortflüssigkeit*		Konstruktive Praxis# Abruf#	Wörterliste Abruf# Wiedererkennen# Gedächtnis mit Wiederholung*	Boston Naming Test*

*Tabelle 5c: Querschnittstudien über kognitive Dysfunktion bei Parkinsonpatienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (PD-MCI) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Signifikanz bei Vergleichen, sofern angegeben: # $p \geq 0,05$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. Studien mit nur einem Testverfahren (z.B. DRS, SCOPA, CASI) oder nur Screeninguntersuchungen sind ausgeschlossen. Stand der Literaturrecherche Dezember 2011. CASI = Cognitive Assessment Screening Instrument; DRS = Dementia Rating Scale; MCI = Mild Cognitive Impairment; MMSE = Mini-Mental State Examination; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; SCOPA = Scales for Outcomes of Parkinson's disease Diary Card; WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale.*

Studie	MCI Definition mit cut-off	Globale Funktion	Exekutivfunktionen	Aufmerksamkeit/ psychomotorische Schnelligkeit	Visuelle Fähigkeiten	Gedächtnis	Sprache
Aarsland et al. 2009 [36] (early untreated PD)	Mind. 1,5 SD unterhalb des Mittelwerts in mind. einer Domäne (Gesamtwert, berechnet aus allen Tests einer Domäne)		Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen Semantische Wortflüssigkeit* MMSE Serial of 7* Stroop Test Interferenztest** Wörterlesen**		Visual Object Space Perception Test Kubus** Silhouetten*	California Verbal Learning Test-2 unmittelbar Abruf** kurz verzögerter Abruf lang verzögerter Abruf total **	
Dalrymple-Alford 2010 [127]	Mind. 1,5 SD unterhalb der Normwerte in mind. 2 Tests in mind. einer Domäne		Wortflüssigkeit Verben Buchstaben Kategorien Kategoriewechsel Stroop Interferenztest Trail Making Test B	Stroop Wörterlesen Farben benennen Zahlenspanne vorwärts und rückwärts Zahlen ordnen Map search Trail Making Test A	Rey complex figure copy Judgement of line orientation Fragmentierte Buchstaben	California Verbal Learning Test Short Form Rey complex figure Abruf	
Hoops et al. 2009 [128]	Mind. 1,5 SD unterhalb der Normwerte in mind. 2 Domänen	MoCa MMSE	Tower of London Stroop Wörtertest Farbe benennen Semantische Wortflüssigkeit	Zahlenspanne rückwärts	Würfel zeichnen	Hopkins Verbal Learning Test	
Kim et al. 2009 [129]	Mind. 1,5 SD unterhalb Mittelwert der Norm in mind. einer Domäne	MMSE (koreanische Version)	Phonetische Wortflüssigkeit	Zahlenspanne vorwärts	Rey complex Figurentest	Seoul Verbal Learning Test Verzögerter Abruf	Boston Naming Test (koreanische Version)
Mamikonyan et al. 2009 [104]	Mind. 1,5 SD unterhalb der Normwerte in mind. 2 Tests (1 für Aufmerksamkeit) in mind. einer Domäne	MMSE	Stroop Wörterlesen Farben benennen Semantische Wortflüssigkeit Tower of London	Zahlenspanne vorwärts und rückwärts		Hopkins Verbal Learning Test Abruf Retention Wiedererkennen Diskriminabilität	

Studie	MCI Definition mit cut-off	Globale Funktion	Exekutivfunktionen	Aufmerksamkeit/ psychomotorische Schnelligkeit	Visuelle Fähigkeiten	Gedächtnis	Sprache
Muslimovic et al. 2005 [38] (newly diagnosed PD vs healthy controls)	Mind. 2,0 SD unterhalb Mittelwert der Norm in mind. 3 Tests	MMSE	Modified Wisconsin Card Sorting Test Kategorieflüssigkeit Phonetische Wortflüssigkeit WAIS III Ähnlichkeiten Tower of London	Psychomotorische Geschwindigkeit WAIS-R Zahlen-Symbol-Test Trail Making Test-A Stroop Test Wörterlesen Farben benennen Aufmerksamkeit WAIS-R Zahlenspanne vorwärts und rückwärts Trail Making Test -B Stroop Test Interferenztest	Judgement of Line Orientation Test Groningen Intelligence Test spatial Test Uhrentest	Rey Auditory Verbal Learning Test Rivermead Behavioural Memory Test Logisches Gedächtnis Unmittelbar verzögert Wechsler Memory Scale-III Gesichter Wiedererkennen unmittelbar verzögert Visual Association Test	Boston Naming Test
Petrova et al. 2010 [130] (nur aMCI)	Mind 1,5 SD unterhalb Normwert in mind. einer Subscala des DRS.	MMSE# DRS**		Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen Zahlenspanne vorwärts# Zahlenspanne rückwärts** Trail Making Test-A** Trail Making Test-B* Modified Card Sorting Test* Stroop Interferenztest *	Visuell-räumliche Fähigkeiten und konstruktive Praxis Abzeichnen# Uhrentest #	Buschke free and cued Selective Reminding Test Freier Abruf** Abruf gesamt** Wiedererkennen# Freier verzögerter Abruf** Verzögerter Abruf gesamt*	Boston Naming Test# Semantische Wortflüssigkeit* Phonetische Wortflüssigkeit**

*Tabelle 5d: Längsschnittstudien über kognitive Dysfunktion bei Parkinsonpatienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (PD-MCI). Signifikanz bei Vergleichen, sofern angegeben: # $p \geq 0,05$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. Studien mit nur einem Testverfahren (z.B. DRS, SCOPA, CASI) oder nur Screeninguntersuchungen sind ausgeschlossen. Stand der Literaturrecherche Dezember 2011. CASI = Cognitive Assessment Screening Instrument; DRS = Dementia Rating Scale; MCI = Mild Cognitive Impairment; MMSE = Mini-Mental State Examination; SCOPA = Scales for Outcomes of Parkinson's disease Diary Card; ⊕ = in der Studie liegt keine vollständige Zuordnung der Tests in Domänen vor*

Studie	MCI Definition mit cut-off	Globale Funktion	Exekutivfunktionen	Aufmerksamkeit/ psychomotorische Schnelligkeit	Visuelle Fähigkeiten	Gedächtnis	Sprache
Janvin et al. 2006 [44] MCI (eindimensional amnestisch) MCI (eindimensional nicht-amnestisch) MCI (mehrdimensional)	Mind. 1,5 SD unterhalb des Mittelwerts der Kontrollgruppe in mind. einem Test	MMSE# DRS # MMSE# DRS # MMSE# DRS **	Stroop Wörtest # Stroop Wörtest ** Stroop Wörtest **		Judgement of line orientation # Judgement of line orientation ** Judgement of line orientation **	Benton visueller Merkfähigkeitstest # Benton visueller Merkfähigkeitstest # Benton visueller Merkfähigkeitstest **	
McKinlay et al. 2009 [121]	Clusteranalyse	DRS	<i>Exekutivfunktionen</i> Phonetische Wortflüssigkeit Semantische Wortflüssigkeit Kategorienwechsel Uhrentest-I <i>Problemlösung</i> WASI-Matrix Reasoning Subtest	<i>Arbeitsgedächtnis/ Aufmerksamkeit</i> Zahlenspanne vorwärts Zahlenspanne rückwärts Lesespanne	Rey Osterrieth Figuren Judgement of Line Orientation Uhrentest-II	Paarassoziationslernen Unmittelbar Verzögert Auditorischer Abruf (ohne Logisches Gedächtnis) Rey Osterrieth Figuren-II Abruf	
Liu et al. 2011 [131] ⊕	Keine Angabe zum cut-off. Beeinträchtigung in mind. einer Domäne	MMSE Mattis Dementia Scale	Frontal assessment battery Uhrentest	Zahlenspanne vorwärts und rückwärts Trail Making Test A Zahlen-Symbol-Test	Judgement of Line Orientation	12-Wörter-Test	Boston Naming Test Phonetische Wortflüssigkeit Semantische Wortflüssigkeit
Williams-Gray et al. 2007 [40] (3-Year follow up: MMSE Change/Year)	Mind. 1,0 (2,0 für Tower of London) SD unterhalb des Mittelwerts der Norm in mind. einem Test		<i>Frontal</i> Phonetische Wortflüssigkeit# Semantische Wortflüssigkeit* Tower of London* Räumliches Wiedererkennen#		<i>Temporal</i> Semantische Wortflüssigkeit* Figürliches Wiedererkennen# Parietal Tower of London* Fünfecke abzeichnen*		
Williams-Gray et al. 2009 [57] (5-Year follow up: MMSE Change/Year)	Mind. 1,0 (2,0 für Tower of London) SD unterhalb des Mittelwerts der Norm in mind. einem Test		<i>Frontal</i> Phonetische Wortflüssigkeit# Semantische Wortflüssigkeit* Tower of London# Räumliches Wiedererkennen#		<i>Temporal</i> Semantische Wortflüssigkeit* Figürliches Wiedererkennen# <i>Parietal</i> Tower of London# Pentagon copy*		

1.1.4.3 Probleme bei Interpretation

Aktuell existiert keine einheitlich angewandte Definition von PD-MCI. Um Aussagen über kognitive Fähigkeiten der Patienten treffen zu können, werden Testergebnisse üblicherweise mit einem Normwert – z.B. dem Median oder Mittelwert der Ergebnisse kognitiv unauffälliger Personen - verglichen. Dabei hängt die Interpretation der Testleistung, und somit die Diagnosestellung eines PD-MCI oder einer PD-D davon ab, welcher Unterschied zum Normwert noch als normal und welcher bereits als fehlerhaft angesehen wird. Weder in den 1999 von Petersen vorgeschlagenen MCI-Kriterien, die bei wissenschaftlichen Untersuchungen oft angewandt werden, noch in der ICD-10 wird jedoch ein standardisierter Grenzwert empfohlen. In den neu herausgegebenen Diagnosekriterien für PD-MCI wird als Grenzwertempfehlung 1,0 bis 2,0 SD unterhalb der Norm angegeben [85]. Eine 1994 von Levy vorgeschlagene MCI-Definition fordert kognitive Beeinträchtigungen, bei denen die Leistung in kognitiven Tests mindestens 1,0 SD von der Norm abweicht. Diese Forderung hat sich in der Literatur allerdings nicht durchgesetzt.

Üblicherweise angewandte Grenzwerte zur Diagnostik kognitiver Störungen bei PD sind 1,0 SD, 1,5 SD oder 2,0 SD unterhalb der Norm (s. Tabellen 5a-d). Dies bedeutet, dass Testergebnisse als auffällig gewertet werden, die schlechter sind als die Ergebnisse von 84%, 93% oder 98% der Normalbevölkerung. Dabei scheint es einen Trend zur Bevorzugung des 1,5 SD Kriteriums zu geben (siehe Tabellen 5a-d).

Weiterhin ist nicht standardisiert, in wie vielen Tests einer Domäne Auffälligkeiten vorliegen sollen, um eine Domäne als beeinträchtigt zu werten. Während von manchen Autoren ein einziger Test als diagnostisch ausreichend angesehen wird, wird von anderen eine Domäne erst dann als auffällig gewertet, wenn Auffälligkeiten in mehreren Tests vorliegen.

Auf dieser Grundlage stellt sich die Frage nach der Vergleichbarkeit unterschiedlicher Studienergebnisse, beispielsweise zu Merkmalen eines PD-MCI oder zu Risikofaktoren für die Konversion eines PD-MCI in ein PD-D.

1.2 Fragestellung

Umfassende Erhebungen des kognitiven Leistungsprofils von nicht dementen Parkinsonpatienten existieren in der Literatur kaum. Diese Daten sind jedoch wichtig, um Risikofaktoren leicht kognitiv beeinträchtigter Patienten für die Konversion in eine PD-D ermitteln zu können.

Da aktuell noch keine Leitlinien zur MCI-Diagnostik mit Empfehlungen zu diagnostischen Grenzwerten existieren, stellt sich die Frage ob Angaben in der Literatur auf dieser Basis miteinander vergleichbar sind. Dieser Fragestellung nachzukommen, war ein Ziel dieser Studie.

Anhand der Studienlage wurden folgende Fragen aufgeworfen:

- 1) Welche der angewandten neuropsychologischen Tests bilden **statistisch unabhängige kognitive Domänen** ab?
- 2) Wie unterscheiden sich die **Prävalenzangaben** zur Diagnose PD-MCI und der PD-MCI-Subtypen nach den modifizierten Petersen Kriterien in Abhängigkeit von unterschiedlichen cut-off Werten (1,0 SD/ 1,5 SD/ 2,0 SD) bei der Testauswertung?
- 3) Gibt es im **Profilvergleich** zwischen kognitiv unauffälligen, kognitiv leicht beeinträchtigten und dementen Parkinsonpatienten systematische quantitative oder qualitative Unterschiede?
Falls ja, werden diese moduliert durch den angewandten cut-off Wert?

2 Methoden

2.0 Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom

Es wurden 100 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom der Neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen rekrutiert.

Voraussetzung für die Studienteilnahme war ein Alter zwischen 50 und 80 Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchung. Nur Patienten mit Deutsch als Muttersprache wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Um einen Vergleich zwischen Fremd- und Eigenbewertung kognitiver Fähigkeiten vornehmen zu können, mussten die Patienten mindestens einmal pro Woche Kontakt zu einem Angehörigen haben. Der bevorzugte Angehörige konnte von den Patienten selber benannt werden.

Patienten, die auf Grund eines instabilen Gesundheitszustands nicht belastbar genug für die Untersuchung schienen, wurden nicht eingeschlossen. Weiterhin durften bei den Probanden keine weiteren Erkrankungen des zentralen Nervensystems vorliegen. Eine innerhalb des ersten Erkrankungsjahres auftretende Demenz legte das Vorliegen einer diffusen Lewy-Body-Demenz (LBD) nahe, so dass diese Patienten entsprechend der Consensus guideline for diagnosis LBD ebenfalls nicht eingeschlossen wurden [34]. Auch ein Alkohol- oder Drogenabusus in der Anamnese galt auf Grund einer möglichen konsekutiven Alkoholdemenz als Ausschlusskriterium.

Die Patienten wurden entsprechend der Deklaration von Helsinki informiert. Sowohl Patienten und als auch Angehörigen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Untersuchung. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Tübingen genehmigt (Projektnummer 172/2006V).

2.1 Material

2.1.1 Neurologische Untersuchung

Es wurden Patienten der Parkinsonambulanz und der Station der Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen des

Universitätsklinikums Tübingen (UKT) rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte im Rahmen der klinischen Routineversorgung der Patienten durch einen betreuenden neurologischen Assistenzarzt. Dieser Arzt führte auch die studienbedingte neurologische Untersuchung durch. Diese bestand aus der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [132] inklusive der Schwab and England Activities of Daily Living Scale [133] und dem Modified Hoehn and Yahr Staging [134]. Weiterhin wurden eine Medikamentenanamnese erhoben und die Symptome, der zeitliche Ablauf der Erkrankung und Vorerkrankungen des Patienten dokumentiert (siehe Anhang). Schließlich erfolgte eine Einschätzung zur Depressivität und Demenz. Die neurologische Untersuchung erfolgte verblindet zur anschließenden neuropsychologischen Testung.

2.1.2 Neuropsychologische Testung

Die neuropsychologische Untersuchung umfasste eine Anamneseerhebung (siehe Anhang) und 19 Untertests aus insgesamt 8 neuropsychologischen Testbatterien in folgender fester Reihenfolge: Berliner Apraxie Test (BAXT) [135], Logisches Gedächtnis I aus der Wechsler Memory Scale (WMS) [136], Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Plus (CERAD-Plus) [137], Logisches Gedächtnis II aus der WMS, deutsche Fassung des Tower of London (TL-D) [138], Figurentest und Zahlennachsprechen aus dem Nürnberger Altersinventar (NAI) [139], Objekterkennung aus der Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung (VOSP) [140], Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) [141], Alertness und Go/NoGo aus der TAP [142] (siehe auch Abbildung 7).

2.1.2.1 Neuropsychologische Screeningverfahren

Während der neuropsychologischen Untersuchung wurden die beiden Screeninguntersuchungen MMSE und PANDA angewandt.

Mini-Mental State Examination: Der MMSE ist ein weit verbreitetes orientierendes Screeninginstrument einer Demenz, das sich vor allem zur Schweregradsmessung einer mittlerem bis schwerem Demenz eignet [143]. In 22 kurzen Aufgaben werden die Bereiche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit,

Aufmerksamkeit, Sprache, Befolgen von Anweisungen und das Nachzeichnen einer Figur bewertet.

Die ersten 10 Fragen prüfen die Orientierung nach Ort und Zeit ab. Anschließend soll sich der Proband die drei Worte „Zitrone“, „Schlüssel“ und „Ball“ merken und zu einem späteren Zeitpunkt wieder erinnern. Er wird aufgefordert, das Wort „Preis“ rückwärts zu buchstabieren. Außerdem soll er eine Armbanduhr und einen Bleistift benennen, einen Satz nachsprechen, einen Satz aufschreiben und einen Satz lesen. Er soll einer komplexen Aufforderung nachkommen und zwei überlappende Fünfecke abzeichnen (siehe auch Abbildung 3).

Insgesamt kann eine Höchstpunktzahl von 30 Punkten erreicht werden. Allgemein gilt als Demenzkriterium ein Punktwert von weniger als 24, bei mehr als 26 Punkten werden keine kognitiven Leistungseinbußen angenommen.

Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment: Der PANDA ist ein Screeninginstrument zur Erfassung kognitiver Defizite, der speziell für Parkinsonpatienten entwickelt wurde. Er besteht aus fünf Untertests sowie einem kurzen Depressionsfragebogen. Geprüft werden die Bereiche Paarassoziationslernen inkl. verzögerter Abfrage, Wortflüssigkeit, räumliches Vorstellungsvermögen und Arbeitsgedächtnis. Für jede Aufgabe wird der vergebene Rohwert mittels einer Tabelle in alterskorrigierte transformierte Punkte umgerechnet. Insgesamt können maximal 30 Punkte vergeben werden. Ein Wert ab 18 Punkten wird als altersadäquate Leistung gewertet, bei einem Wert unter 15 gilt eine demenzielle Symptomatik als wahrscheinlich. In dieser Studie wurde der korrigierte Rohwert verwendet.

2.1.2.2 Berliner Apraxie Test

Der BAXT ist ein Instrument zur Messung der ideomotorischen und ideatorischen Apraxie, d.h. einer Störung bei der Durchführung komplexer zielgerichteter Handlungen. Es wurde der Abschnitt zur ideomotorischen Apraxie durchgeführt, in dem verschiedene Modalitäten einbezogen sind. In 6 Untertests wurde geprüft, ob der Proband in der Lage war, 5 alltagsnahe Bewegungen (z.B. eine Bewegung wie beim Zähneputzen) und 13 bedeutungslose Bewegungen (z.B. den Handrücken auf die Stirn legen) nach verbaler Auf-

forderung (18 Aufgaben), oder nach Präsentation von Abbildungen von Alltagsgegenständen (5 Aufgaben) durchzuführen, oder ob er die Bewegung imitieren konnte (18 Aufgaben). Zusätzlich wurde die Perzeption der Bewegungen geprüft. So sollte der Proband in 6 Aufgaben bei jeweils zwei dargebotene Bewegungen entscheiden, ob diese gleich (3 Aufgaben, Distraktoren) oder unterschiedlich (3 Aufgaben, Zielitems) waren. Jede richtige Bewegung bzw. Entscheidung wurde mit einem Punkt bewertet. Ein Wert von weniger als 32 von 41 wurde als ideomotorische Apraxie gewertet. In die weiteren Analysen wurde der Testrohwert einbezogen.

2.1.2.3 Wechsler Memory Scale - Logisches Gedächtnis

Der aus zwei Teilen bestehende Test „Logisches Gedächtnis“ ist Bestandteil der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale (WMS-R). Es handelt sich um einen Test der verbalen assoziativen Lernleistung bzw. des verbalen assoziativen Gedächtnis. Im ersten Teil „Logisches Gedächtnis I“ wird die unmittelbare Reproduktion, im zweiten Teil „Logisches Gedächtnis II“ die verzögerte Merkleistung geprüft.

Dem Probanden wurden zwei kurze Geschichten vorgelesen. Anschließend wurde er aufgefordert, die Geschichte so genau wie möglich wiederzugeben („Logisches Gedächtnis I“). Nach 30 Minuten sollte sich der Proband erneut an so viele Details wie möglich erinnern („Logisches Gedächtnis II“). Für die Bewertung existieren vordefinierte Abschnitte der Geschichte. Für jeden erwähnten Abschnitt wurde ein Punkt (max. 50 Punkte) vergeben. Für die Datenanalyse wurde der alterskorrigierte Indexwert herangezogen.

2.1.2.4 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Plus

Der CERAD-Plus besteht aus sieben Abschnitten, die komplett berücksichtigt wurden. Es werden Einbußen der im folgenden genannten Funktionen geprüft.

Verbale Flüssigkeit: Dieser Test untersucht Störungen in der verbalen Produktion, des semantischen Gedächtnis und der Sprache. Der Proband wurde aufgefordert, in einer Minute so viele Tiere wie möglich aufzuzählen. Jedes genannte Tier wurde mit einem Punkt bewertet.

Boston Naming Test: Der Boston Naming Test (BNT) prüft die Fähigkeit, gezeichnete Objekte sprachlich zu benennen. Dem Probanden wurden fünf häufig

im Alltag auftretende, fünf mittelhäufig im Alltag auftretende und fünf selten im Alltag auftretende Objekte als Zeichnungen präsentiert. Nach jeder dargebotenen Zeichnung sollten die dargestellten Objekte benannt werden. Jede richtige, innerhalb von 10 Sekunden gegebene Antwort wurde mit einem Punkt bewertet (Maximalwert 15 Punkte).

Wortliste lernen: Es wird die Fähigkeit untersucht, neu dargebotene Informationen zu erinnern. Dazu wurde der Proband aufgefordert, 10 definierte Wörter laut vorzulesen, und diese danach aus dem Gedächtnis wiederzugeben. Die Aufgabe wurde zweimal wiederholt, wobei die Wörter jedes Mal in einer anderen Reihenfolge dargeboten wurden. Jedes richtig erinnerte Wort wurde mit einem Punkt bewertet.

Figuren abzeichnen: Dieser Test prüft die konstruktive Praxis. Dem Probanden wurden geometrische Figuren gezeigt, die er abzeichnen sollte. Insgesamt wurden vier Figuren gezeigt, die an Komplexität zunahmen (siehe Abbildung 3).

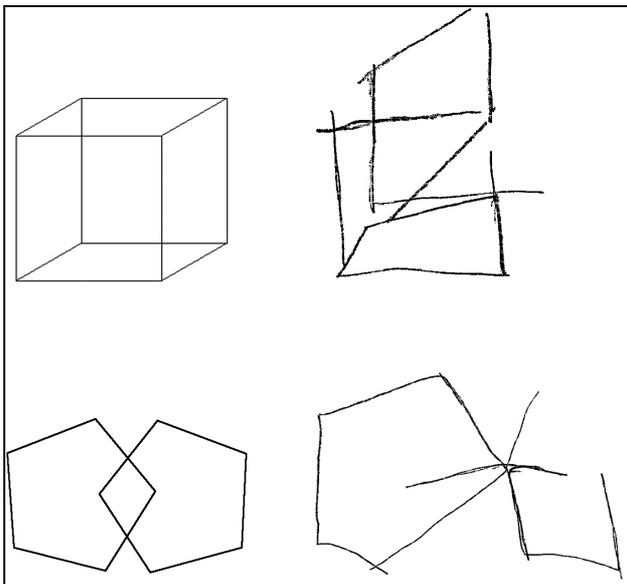


Abbildung 3: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease - Würfel abzeichnen und Mini Mental State Examination – Fünfecke abzeichnen mit Lösungsbeispielen

Jede Figur wurde je nach Komplexität mit bis zu vier Punkten bewertet, dabei wurde die Erfüllung vordefinierter Auswertungskriterien bewertet. Insgesamt konnten maximal 11 Punkte erreicht werden.

Wortliste abrufen: Der Proband wurde aufgefordert, sich an die 10 gelernten Wörter aus dem Untertest „Wortliste lernen“ zu erinnern. Jedes richtig erinnerte Wort wurde mit einem Punkt bewertet (maximale Punktzahl: 10).

Wortliste wiedererkennen: Aus 20 dargebotenen Wörtern sollte der Proband die 10 zuvor gelernten Wörter wiedererkennen. Jedes als bereits dargeboten erkannte Wort sowie jedes als noch nicht dargeboten erkannte Wort wurde mit einem Punkt bewertet. Für die Analysen wurde die Diskriminationsleistung verwendet. Diese setzt sich aus dem Verhältnis zwischen den korrekt erkannten Distraktoren und den korrekt erkannten Zielwörtern zusammen (Maximalwert: 100% der Wörter korrekt diskriminiert).

Die Rohwerte der einzelnen Abschnitte des CERAD-Plus gingen umgerechnet in alters- und bildungskorrigierte Prozentränge (PR) in die Datenanalyse ein.

2.1.2.5 Trail Making Test

Der Trail Making Test (TMT) wurde 2005 in die erweiterte Ausführung des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), den CERAD-Plus aufgenommen.

Der aus den zwei Teilen A (TMT-A) und B bestehende Test prüft Aufmerksamkeit, mentale Schnelligkeit und Flexibilität des Probanden. Im Teil B wird zusätzlich die Fähigkeit zur geteilten Aufmerksamkeit erfasst. Im Teil A sollte der Proband die Zahlen 1 bis 25 so schnell wie möglich mit dem Bleistift verbinden, dabei waren die Zahlen ungeordnet auf einem DIN A4-Blatt verteilt. Im Teil B sollten abwechselnd Zahlen (1 – 13) und Buchstaben (A – L) miteinander verbunden werden; auch diese waren ohne System auf dem Blatt angeordnet (s. Abbildung 4). Gemessen wurde die Zeit, die für das Verbinden benötigt wurde. Der Teil A wurde nach maximal 3 Minuten, der Teil B nach fünf Minuten Bearbeitungszeit abgebrochen (PR=0). Sowohl die benötigten Zeiten als auch der Quotient der beiden Zeiten (Teil B/ Teil A) gingen alters- und bildungskorreliert als PR in die Analyse ein.

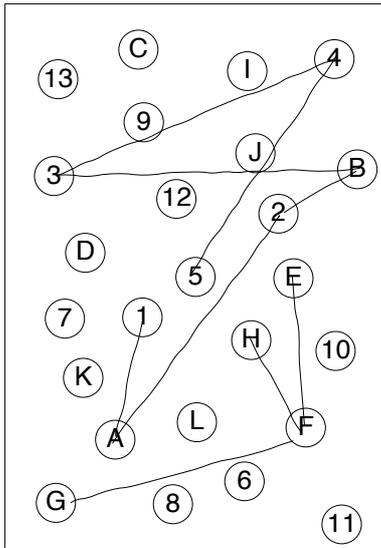


Abbildung 4 : Teil B des Trail Making Tests

2.1.2.6 Tower of London

Der TL-D überprüft das problemlösende Denken. Das Lösen der gestellten Probleme erfordert komplexe Planungsprozesse, die grundlegende Gedächtnisleistungen wie Kurzzeitgedächtnis, Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit als Voraussetzung haben. Auf einem Brett sind in einer Reihe drei unterschiedlich lange Stäbe befestigt, auf die jeweils eine, zwei oder drei Holzkugeln passen. Diese drei Holzkugeln in verschiedenen Farben sollen aus einer Ausgangs- in eine Zielkonfiguration gebracht werden, und zwar in einer vorgegebenen Anzahl von Zügen. Der Test besteht jeweils aus fünf 3-, 4-, 5- und 6-Zug-Aufgaben. Dabei steigt mit zunehmender Anzahl der Züge auch die Komplexität der Aufgabe. Mit dem Setzen der Kugeln soll erst begonnen werden, wenn der Proband meint, eine Lösung des Problems gefunden zu haben. Jedes Problem, das vom Probanden in der vorgegebenen Anzahl von Zügen gelöst wurde, wurde mit einem Punkt bewertet. Der Rohwert wurde mittels bildungs-spezifischer Normtabellen in einen Prozentrang (PR) umgerechnet.

2.1.2.7 Nürnberger Altersinventar

Das 1986 von Oswald und Fleischmann veröffentlichte NAI erfasst in 11 Untertests altersabhängige psychische Funktionen wie kognitive Leistung, allgemeine

Befindlichkeit, Alltagsaktivität und Pflegebedürftigkeit. Von den objektiven Leistungstests kamen bei unserer Untersuchung die Untertests Figurentest und Zahlennachsprechen zur Anwendung.

Figurentest: Mit dem Figurentest soll die visuelle Merkfähigkeit des Probanden erfasst werden. Dem Probanden wurde in 12 Einzelaufgaben jeweils eine geometrische Figur dargeboten, welche er sich 10 Sekunden lang so gut wie möglich einprägen sollte. Anschließend sollte er aus vier ähnlichen, d.h. entweder leicht entstellten oder gedrehten Figuren die ursprünglich dargebotene Figur herausuchen. Jede richtig gelöste Einzelaufgabe wurde mit einem Punkt bewertet. Die Summe aller vergebenen Punkte wurde als Rohwert mittels einer alters- und bildungskorrelierten Normwerttabelle in Prozentränge umgerechnet.

Zahlennachsprechen: Dieser Untertest des NAI erfasst die kurzfristige Merkleistung des Probanden. Dem Probanden wurden in 14 Einzelaufgaben Zahlenreihen vorgelesen. Diese bestanden aus zwei bis neun Zahlen. Bei den ersten sieben Einzelaufgaben wurde der Proband aufgefordert, die Zahlenreihe in der richtigen Reihenfolge nachzusprechen, bei den letzten sieben Einzelaufgaben sollte er die Zahlenreihe rückwärts wiedergeben. Die Anzahl der Punkte die für jede richtig wiedergegebene Zahlenreihe vergeben wurde, entsprach der Anzahl der Zahlen der jeweiligen Reihe. Die Summe aller vergebenen Punkte wurde als Rohwert mittels einer alters- und bildungskorrelierten Normwerttabelle in Prozentränge umgerechnet.

2.1.2.8 Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung - Objekterkennung

Die VOSP erfasst Defizite in der Objekt- und Raumwahrnehmung. Von den 8 Untertests kam in unserer Untersuchung der Untertest „Objekterkennung“ zur Anwendung. Mittels eines Screeningtests wurde vor Beginn des Tests die Testeignung überprüft (z.B. Defizit der Sehschärfe). Testergebnisse wurden nur nach einem unauffälligen Screeningtest gewertet.

Objekterkennung: Im Untertest Objekterkennung soll die Fähigkeit des Probanden, ein Objekt visuell wahrzunehmen geprüft werden. Dem Probanden wurden vier Formen vorgelegt, von denen eine die Silhouette eines real existierenden Gegenstandes darstellte, während die anderen drei Formen bedeutungslose

Ablenkformen waren. Der Proband sollte mit dem Finger auf die Form zeigen von der er meinte, dass sie tatsächlich existiert. Für jede der 20 Einzelaufgaben wurde ein Punkt vergeben. In die Datenanalyse ging der Rohwert ein.

2.1.2.9 Testbatterie zu Aufmerksamkeitsprüfung

Die TAP ist ein computergestütztes psychologisches Testverfahren für den Bereich der Aufmerksamkeitsdiagnostik. Sie besteht aus 12 Untertests, von denen hier die Untertests „Alertness“ und „Go/Nogo“ verwendet wurden (s. Abbildung 5).

Alertness: Getestet werden soll hier die sogenannte „phasische Alertness“, also die erhöhte Reaktionsbereitschaft in Erwartung eines angekündigten Ereignisses. Der Test besteht aus vier Blöcken mit je 20 Zielreizen (Kreuze), die dem Probanden nacheinander auf dem Bildschirm präsentiert wurden. Der Proband wurde aufgefordert, so schnell wie möglich mit einem Tastendruck auf das Erscheinen des Reizes zu reagieren.

Im ersten und vierten Block erfolgte keine Ankündigung des Zielreizes. Im zweiten und dritten Block wurden die Zielreize von einem vorangehenden Warnton angekündigt. Gemessen wurde jeweils die Reaktionszeit vom Erscheinen des Zielreizes bis zum Drücken der Taste. Aus den Medianwerten der Reaktionszeiten mit Warnton und den Medianwerten der Reaktionszeiten ohne Warnton, sowie der Zahl der Auslassungen und der Medianzeit aller Reaktionen wurde der „Kennwert der phasischen Alertness“ errechnet. Dieser repräsentiert das Vermögen des Probanden, in wichtigen Situationen die Aufmerksamkeit zu steigern. Er wurde umgerechnet als PR in die Analyse einbezogen.

Go/Nogo: Im diesem Untertest der TAP wird die Fähigkeit zur Reaktionsunterdrückung bei irrelevanten Reizen sowie die Reaktionszeit des Probanden unter Reizselektionsbedingungen gemessen. Dem Probanden wurde auf dem Bildschirm eine Folge von fünf mit unterschiedlichen Mustern ausgefüllten Quadraten präsentiert. Auf zwei dieser Muster sollte er so schnell wie möglich mit einem Tastendruck reagieren, während er auf die anderen drei nicht reagieren sollte. Für die Analyse wurde der Medianwert der Reaktionszeiten als PR umgerechnet.

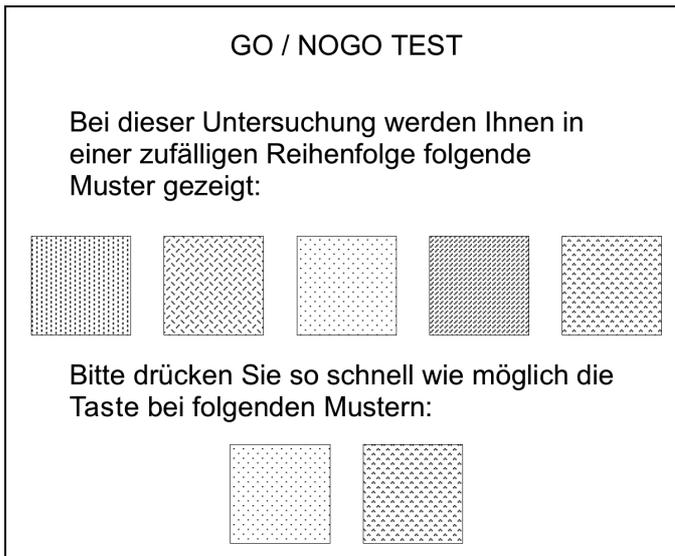


Abbildung 5: Untertest Go/Nogo der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

2.1.3 Vom Patienten auszufüllender Fragebogen

Folgende Selbstbeurteilungsverfahren wurden in der Studie angewandt: Sozialanamnese (siehe Anhang), Becks Depressionsinventar (BDI) [144], Nürnberger-Alters-Aktivitätsskala (NAA) aus dem NAI und Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ) [145].

2.1.3.1 Beck-Depressions-Inventar

Das BDI ist ein weit verbreitetes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrads einer depressiven Symptomatik. Es besteht aus 21 Items, die die häufigsten Symptome einer Depression abfragen, wie z.B. traurige Stimmung, Pessimismus, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Weinen, Selbstmordimpulse, sozialer Rückzug, Schlafstörungen, Libido- und Appetitverlust. Für jedes Item soll von vier Antwortmöglichkeiten diejenige angekreuzt werden, die für die letzten sieben Tage am ehesten zutreffend ist und für die jeweils 0 bis 3 Punkte vergeben werden.

2.1.3.2 Nürnberger-Alters-Aktivitäts-Skala

Die NAA ist ein Selbstbeobachtungsinstrument aus dem NAI. Er gibt in 20 Einzelfragen einen Überblick über die Alltagskompetenz (z.B. Einkaufen, Anziehen, finanzielle Angelegenheiten, Essen, Fortbewegung) und –aktivität (z.B. Verab-

redungen, Veranstaltungen, Besuche, Lesen) des Patienten aus dessen eigener Einschätzung. Mit Hilfe von altersabhängigen Normwerten für Personen mit selbständiger Haushaltsführung wurden die Rohwerte in Prozentränge umgerechnet.

2.1.3.3 Parkinson's Disease Questionnaire

Der PDQ ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zum Gesundheitsstatus, welches speziell für Parkinson-Patienten entwickelt wurde. Er besteht aus 39 Fragen, die den acht Subskalen Mobilität, Alltagsaktivitäten, emotionales Wohlbefinden, Stigma, soziale Unterstützung, Kognition, Kommunikation und körperliches Unbehagen zugeordnet werden können. Es wird abgefragt, wie häufig man sich in verschiedenen Situationen durch die Krankheit beeinträchtigt fühlt. Für jede Frage werden maximal vier Punkte vergeben. In die Analysen gingen transformierten Rohwerte ein, die einen Vergleich der Testwerte in den verschiedenen Skalen ermöglichen (Bereich: 0-100).

2.1.4 Vom Angehörigen auszufüllender Fragebogen

Eine Bezugsperson des Probanden mit mindestens wöchentlichem Kontakt wurde gebeten, mit Hilfe eines Fragebogens Angaben über Gedächtnis, Alltags- und Routineaufgaben, Sprache, Stimmung und das Verhalten des Probanden zu machen (siehe Anhang). Teil des Fragebogens war auch die Nürnberger-Alters-Beobachtungs-Skala (NAB) aus dem NAI. Zusätzlich wurde das Neuropsychiatric Inventory (NPI) [146] angewandt.

2.1.4.1 Nürnberger-Alters-Beobachtungs-Skala

Die NAB ist ein Fremdbeurteilungsverfahren aus dem NAI, welches die Alltagskompetenz des Probanden einschätzt. In 15 Einzelfragen wird die Eigenständigkeit des Probanden aus der Sichtweise seines Umfeldes beurteilt. Abgefragt wurden z.B. die Bereiche Haushaltsführung, Pflege, Schwierigkeiten außer Haus, Hobbys, Kommunikation, Essen und Anziehen. Auch hier wurden die Rohwerte mittels altersabhängiger Normwerte für Personen mit selbständiger Haushaltsführung in Prozentränge umgerechnet.

2.1.4.2 Neuropsychiatric Inventory

Das NPI ist ein halbstandardisiertes Interview zur Erfassung verschiedener psychischer Verhaltensstörungen. Es wurde entweder persönlich oder telefonisch mit dem Angehörigen durchgeführt. Die Bezugsperson wurde zu Symptomen des Probanden in den 12 Bereichen Wahnvorstellung, Halluzination, Erregung/Aggression, Depression, Angst, Euphorie/ Hochstimmung, Apathie/Gleichgültigkeit, Enthemmung, Reizbarkeit, abweichendes motorisches Verhalten, Schlaf und Appetit befragt. Bewertet werden sollte die Häufigkeit und Stärke der Symptome, die beim Probanden innerhalb der letzten vier Wochen aufgetreten waren. Falls ein Symptom vorhanden war, konnten für die Häufigkeit ein bis vier Punkte, für die Schwere ein bis drei Punkte vergeben werden. Diese wurden miteinander multipliziert und ergaben so den Punktwert eines Bereiches. In den NPI-Gesamtwert gehen die Bewertungen der ersten 10 Bereiche ein. Insgesamt konnten somit 0 bis 120 Punkte vergeben werden.

2.2 Klassifikation kognitiver Einschränkungen

2.2.1 PD-D-Klassifikation

Eine Demenz wurde nach der neuropsychologischen Testung von der betreuenden Neuropsychologin diagnostiziert. Dabei wurde die Testleistung, der Eindruck des Probanden auf die Neuropsychologin während der Testung sowie die vom Probanden selbst oder von seinem Angehörigen berichtete Alltagsbeeinträchtigung berücksichtigt. Die Diagnose wurde entsprechend den DSM-IV Kriterien gestellt. Das Vorhandensein einer Alltagsbeeinträchtigung auf Grund des kognitiven Defizits stellte den entscheidenden diagnostischen Unterschied zur Diagnose eines MCI dar (siehe Abbildung 6).

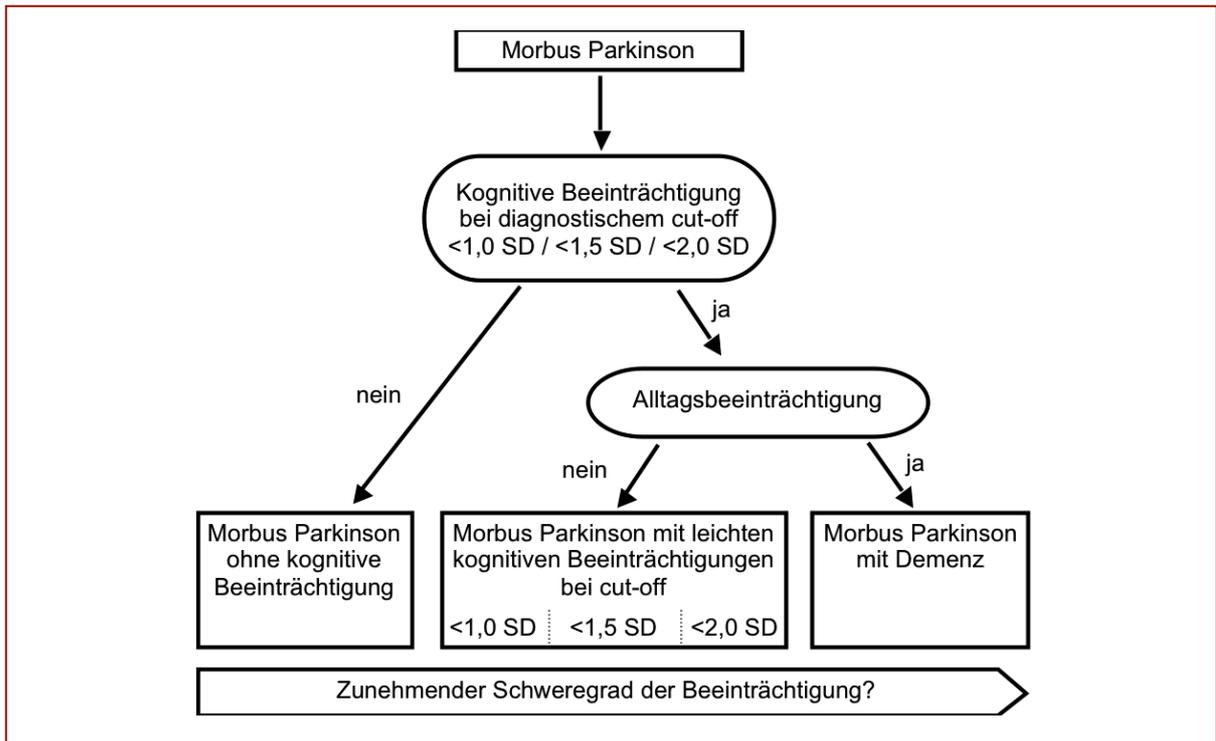


Abbildung 6: Diagnostik kognitiver Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson bei Anwendung unterschiedlicher cut-off Werte

2.2.2 MCI-Klassifikation

Wir diagnostizierten eine leichte kognitive Störung nach den modifizierten Petersen Kriterien [87]. Die Klassifikation wurde dreimal mit jeweils unterschiedlichen diagnostischen Grenzwerten durchgeführt. Eine Domäne galt dann als betroffen wenn je nach angewandtem cut-off-Wert mindestens einer der zugehörigen Tests als auffällig gewertet worden war. Ein Test galt dann als auffällig, wenn er entweder mehr als 1,0 SD, 1,5 SD oder 2,0 SD unter den Referenzwerten lag. Als Referenzwert galt die Untergrenze der Normwerte. Da beim BAXT und bei der VOSP keine Normwerte vorliegen wurde bei diesen Tests der Mittelwert einer Kontrollgruppe als Referenzwert herangezogen.

Je nach betroffenen Domänen erfolgte eine Einteilung in vier unterschiedliche MCI-Subtypen (siehe Abbildung 2). Dabei wurden die beiden Domänen „Wortliste lernen“ und „Logisches Gedächtnis“ als Gedächtnisdomänen gewertet. Ein amnestischer Subtyp wurde diagnostiziert, wenn eine oder beide dieser

Domänen betroffen waren. Waren nur andere Domänen betroffen, wurde ein nichtamnestischer Subtyp diagnostiziert.

2.3 Untersuchungsablauf

Im Rahmen der ambulanten oder stationären Behandlung in der Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen des UKT wurden Parkinsonpatienten in einem Erstkontakt von den behandelnden Assistenzärzten über die Studie aufgeklärt. Bestand Interesse an der Teilnahme wurden sie entweder persönlich oder telefonisch kontaktiert und für die Studie rekrutiert. Das Zeitfenster zwischen der studienrelevanten neurologischen und der neuropsychologischen Untersuchung wurde dabei so kurz wie möglich gehalten und betrug maximal wenige Wochen. Die neurologische Begutachtung erfolgte entweder im Rahmen der Routinebehandlung oder wurde am Tag der neuropsychologischen Untersuchung durchgeführt.

Die ärztliche Einschätzung von Demenz und Depression fand verblindet zur neuropsychologischen Untersuchung statt. Diese dauerte 1,5 bis 2 Stunden. Den Probanden wurde vor Durchführung der TAP angeboten, eine kurze Erholungspause zu machen. Die Patienten bekamen den Angehörigen- und den Patientenfragebogen im Vorfeld nach Hause zugeschickt. Sie sollten diese möglichst zeitnah zur Untersuchung ausfüllen bzw. ausfüllen lassen und am Untersuchungstag mitbringen. Für das Ausfüllen der Bogen wurden jeweils circa 15 Minuten benötigt. Oftmals wurden Probanden zur Untersuchung von ihrem Angehörigen begleitet, dieser war dann während der Anamnese anwesend und konnte so wichtige Informationen beitragen. In diesem Fall fand das Interview mit dem Angehörigen im Anschluss an die Untersuchung statt. Je nach Ausmaß der psychiatrischen Symptome des betreffenden Patienten dauerte dieses zwischen 5 und 30 Minuten. Bei Probanden, die ohne Begleitung eines Angehörigen zur Untersuchung erschienen wurde das Interview mit den Angehörigen telefonisch durchgeführt. Abbildung 7 zeigt schematisch den Untersuchungsablauf bei Studienteilnahme.

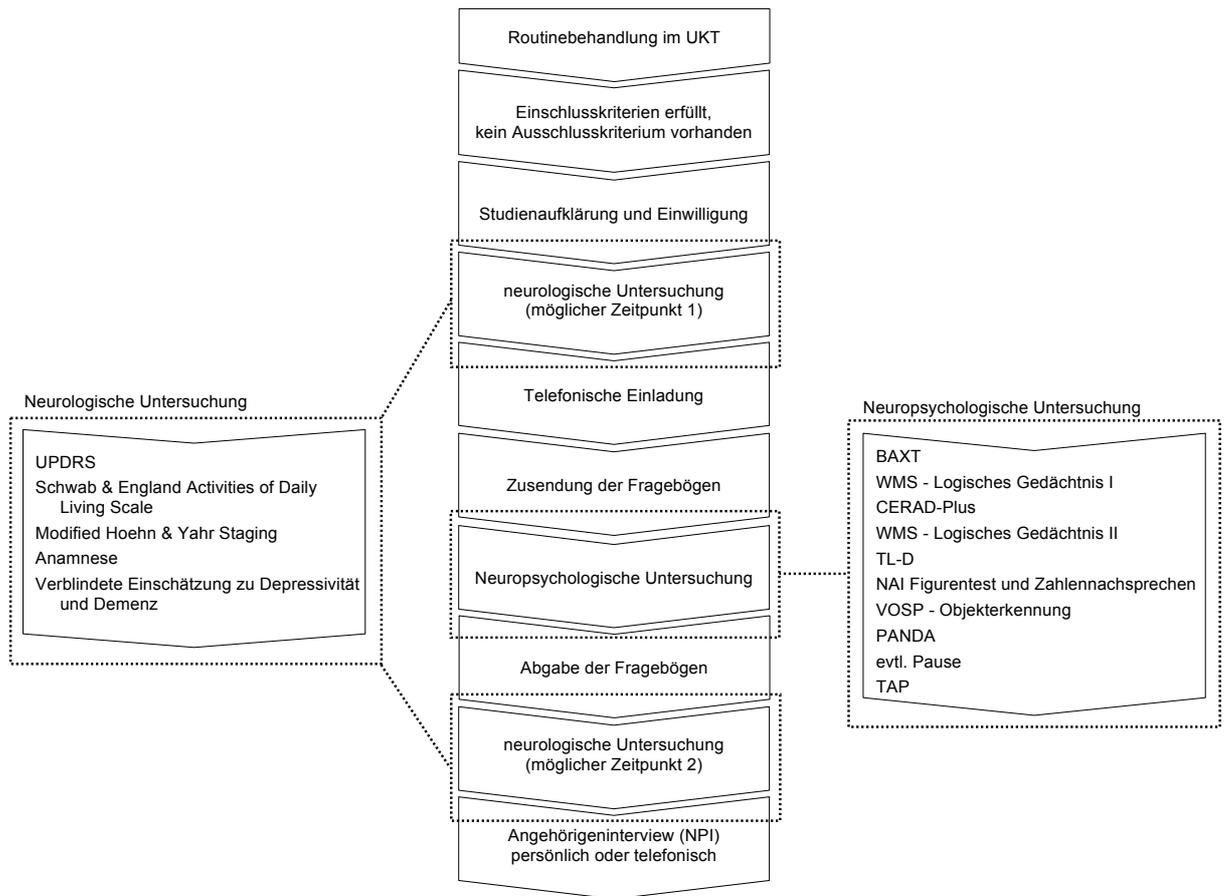


Abbildung 7: Untersuchungsablauf bei Studienteilnahme

2.4 Statistik

2.4.1 Faktorenanalyse

Es wurde eine Faktorenanalyse zur Identifikation und Abgrenzung unabhängiger kognitiver Domänen durchgeführt. Wir verwendeten hierfür das Programm SPSS 17.0 für Windows.

Folgende Testwerte der 100 Probanden gingen in die Analyse ein: CERAD-Plus – Untertests Verbale Flüssigkeit, BNT, Wortliste lernen, Wortliste abrufen, Wortliste Intrusionen, Diskriminabilität, konstruktive Praxis und konstruktive Praxis abrufen, TMT-A und TMT-B; Logisches Gedächtnis 1 und 2; TL-D; NAI – Untertests Zahlen- und Figurentest; BAXT; VOSP; TAP – Untertests Alertness und Go/Nogo.

Die Eignung der errechneten Korrelationsmatrix für das statistische Vorgehen einer Faktorenanalyse überprüften wir mit Hilfe des Bartlett-Tests sowie des Kaiser-Meyer-Olkin-Kriteriums. Die Faktorextraktion erfolgte mittels einer Hauptkomponentenanalyse. Die Anzahl der Faktoren bestimmten wir mit dem Kaiser-Kriterium. Anschließend erfolgte die Faktorrotation mit der obliquen Rotationsmethode Oblimin zur Verbesserung der Interpretierbarkeit der Ergebnisse [147].

2.4.2 Validierung und interne Konsistenzprüfung

Um die endgültige Faktorenkonstellationen festzulegen, wurde das korrigierte Cronbachs α berechnet. Für die Korrektur wurde die Spearman-Brown-Formel angewandt. Dabei wurden Faktorladungen über $>0,4$ als statistisch bedeutsam angesehen. Lud ein Test auf einem oder mehreren Faktoren mit einer Faktorladung $>0,4$ wurde mit Hilfe einer Reliabilitätsanalyse geprüft, in welcher Testkonstellation die korrigierten Cronbachs- α -Werte maximiert waren. Ein Wert $>0,6$ wurde dabei als ausreichend reliabel angesehen [148].

2.4.3 Prävalenzen

Wir ermittelten die Prävalenzen der kognitiven Einschränkungen bei der Anwendung unterschiedlicher Diagnosekriterien. Dazu verglichen wir deskriptiv die Anzahl der Probanden, die bei der Beurteilung der kognitiven Leistung mit variierenden diagnostischen Grenzwerten als kognitiv unauffällig bzw. leicht kognitiv beeinträchtigt galten. Es wurden ebenfalls die Prävalenzen der verschiedenen MCI-Subtypen bei Anwendung der unterschiedlichen cut-off-Werte verglichen.

2.4.4 Statistische Methoden bei Profilvergleichen

Beim Vergleich zweier unabhängiger parametrischer Stichproben verwendeten wir den Mann-Whitney-U-Test. Wurden mehr als zwei unabhängige Stichproben untersucht, wandten wir zunächst den Kruskal-Wallis Test an. Beim Vergleich des dichotomen Merkmals Geschlecht wandten wir den Chi-Quadrat-Test nach Pearson an.

Als statistisch signifikant wurden allgemein Werte von $\alpha < 0,05$ angesehen. Bei post-hoc-Testungen wurden die α -Werte durch die Korrektur nach Bonferroni

korrigiert. Diese korrigierten Werte wurden zur Überprüfung der Signifikanz zwischen paarweisen Profilvergleichen herangezogen [149].

2.5 Beitrag der Doktorandin

Die Doktorandin war für die Einbestellung der Patienten sowie für Organisation und Planung der nötigen Untersuchungen verantwortlich. Sie führte nach Einarbeitung selbständig die neuropsychologischen Testungen und die Anamneseerhebung an 70 der untersuchten Patienten durch und trug alle erhobenen Parameter in die Datenbank ein. Unter Anleitung wertete sie die erhobenen Daten aus und führte die statistischen Berechnungen durch.

3 Ergebnisse

3.0 Charakteristika der Stichprobe

Es wurden 100 Probanden untersucht, von denen nach DSM-IV-Kriterien 12 als dement klassifiziert wurden. Die Stichprobe bestand aus 65 (65%) Männern und 35 (35%) Frauen. Das Durchschnittsalter der Gesamtstichprobe betrug 67,9 (SD 6,7) Jahre, der Mittelwert der Erkrankungsdauer 6,5 (SD 5,3) Jahre.

Unter den Probanden ohne Demenz fanden sich 59 (67%) Männer und 29 (33%) Frauen.

Das Durchschnittsalter der nicht dementen Probanden betrug 67,2 Jahre (SD 6,7 Jahre) Jahre, der Mittelwert der Erkrankungsdauer 5,9 (SD 4,9) Jahre.

Unter den Probanden mit Demenz waren sowohl sechs Männer (50%) als auch sechs Frauen (50%). Das Durchschnittsalter der dementen Probanden betrug 72,8 (SD 4,6) Jahre. Der Mittelwert der Erkrankungsdauer betrug 10,7 (SD 6,5) Jahre.

3.1 Multivariate Analyse: Faktorenanalyse

Das Maß der Stichprobeneignung nach Kaiser-Meyer-Olkin lag bei 0,80 und kennzeichnete damit eine ausreichende Eignung der Datenmatrix der Rohwerte für die Faktorenanalyse. Der Bartlett-Test ergab eine Signifikanz von $<0,001$.

Nach dem Kaiser-Kriterium (Eigenwert >1) ergab sich eine Anzahl von sieben Faktoren, die jeweils voneinander unabhängige kognitive Domänen darstellen. Die gesamte kumulierte erklärte Varianz betrug 69,5 %.

3.1.1 Interne Konsistenzprüfung

Insgesamt wurden die α -Werte maximiert, wenn ein Test demjenigen Faktor zugehörig erklärt wurde, auf der er mit der höchsten Faktorladung geladen hatte. Dies war bei 18 der 19 Tests der Fall. Lediglich beim TMT-B, der auf den beiden Faktoren 2 und 6 (entsprechen der Domäne *Aktivierung und Semantik* und der Domäne *Aufgabenwechsel und Aufgabenaufrechterhaltung*) hoch geladen hatte, ergab die finale Konsistenzprüfung nicht die Zugehörigkeit zu dem

Faktor mit der höchsten Faktorladung. Die α -Werte waren maximiert, wenn er dem Faktor 2 (entspricht der Domäne *Aufgabenwechsel und Aufgabenaufrechterhaltung*) zugeordnet wurde. Dies spiegelt auch den Aufbau des Tests wider, bei dem zwischen der Zahlen- und der Alphabetsfolge hin- und hergewechselt werden muss.

Vier weitere Tests (s. Tabelle 6) luden ebenfalls auf jeweils zwei Faktoren hoch, hier ergab die Konsistenzprüfung die Zugehörigkeit zum Faktor mit der höchsten Faktorladung.

Der Zahlentest aus dem NAI bildete einen eigenen Faktor ab, so dass hier keine Reliabilitätsprüfung erfolgen konnte.

Bei der finalen Zusammensetzung der Domänen ergaben sich korrigierte Cronbachs- α -Werte $>0,6 - 1$.

3.1.2 Finale Zusammensetzung der Domänen

Die höchsten Cronbachs- α -Werte ergaben sich bei der folgenden Zusammensetzung der Faktoren. Diese Faktoren stellen jeweils statistisch voneinander unabhängige Domänen dar (siehe auch Tabelle 6).

Die drei Untertests zum Gedächtnis des CERAD-Plus Wortliste lernen, Wortliste abrufen und Diskriminalität bildeten einen Faktor ab (Domäne *Wortlisten lernen und Erinnerung* – 31,2 % erklärte Gesamtvarianz).

Ein weiterer Faktor beinhaltete die Tests Logisches Gedächtnis I und II aus der WMS-R (Domäne *Logisches Gedächtnis* – 5,8 % erklärte Gesamtvarianz).

Ein Faktor (Domäne *Aktivierung und Semantik* – 5,5 % erklärte Gesamtvarianz) wurde durch die Tests Verbale Flüssigkeit und den Boston Naming Test aus dem CERAD-Plus sowie durch den TMT-A abgebildet.

Der BAXT, die VOSP-Objekterkennung, sowie die beiden Tests konstruktive Praxis und konstruktive Praxis abrufen aus dem CERAD-Plus bildeten einen weiteren Faktor (Domäne *Praxis und visuelle Funktion* – 5,3 % erklärte Gesamtvarianz).

Ein Faktor (Domäne *Aufgabenwechsel und Aufgabenaufrechterhaltung* – 8,0 % erklärte Gesamtvarianz) bestand aus dem TMT-B, dem TL-D, dem Figurentest des NAI sowie aus den Intrusionen des CERAD-Plus.

Ein weiterer Faktor beinhaltete die beiden angewandten Tests aus der TAP Alertness und Go-NoGo (Domäne *Aufmerksamkeit* – 7,0 % erklärte Gesamtvarianz).

Der Zahlentest aus dem NAI bildete einen eigenen Faktor ab (Domäne *Arbeitsgedächtnis* – 6,6 % erklärte Gesamtvarianz).

*Tabelle 6: Ergebnisse der Faktorenanalyse: Faktorenladungen der neuropsychologischen Tests auf den sieben Faktoren. Es wurden nur Faktorladungen > 0,4 dargestellt. Die endgültig zur Domäne gehörenden Tests wurden mit * gekennzeichnet. CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; NAI = Nürnberger Altersinventar; TAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; VOSP = Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung.*

Faktor 1 entspricht Domäne „Wortliste lernen und Erinnerung“; Faktor 2 entspricht Domäne „Aufgabenwechsel und Aufgabenaufrechterhaltung“; Faktor 3 entspricht Domäne „Aufmerksamkeit“; Faktor 4 entspricht Domäne „Arbeitsgedächtnis“; Faktor 5 entspricht Domäne „Logisches Gedächtnis“; Faktor 6 entspricht Domäne „Aktivierung und Semantik“; Faktor 7 entspricht Domäne „Praxis und visuelle Funktion“.

	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4	Faktor 5	Faktor 6	Faktor 7
Neuropsychologischer Test							
CERAD: Verbale Flüssigkeit						,755 *	
CERAD: Boston Naming Test						,688 *	
CERAD: Wortliste lernen	,858 *						
CERAD: Wortliste abrufen	,873 *						
CERAD: Wortliste Intrusionen	,486	,522 *					
CERAD: Diskriminabilität	,713 *						
CERAD: Konstruktive Praxis							-,820 *
CERAD: Konstruktive Praxis abrufen							-,798 *
Trail Making Test Teil A						,722 *	
Trail Making Test Teil B		,566 *				,626	
Logisches Gedächtnis I					-,910 *		
Logisches Gedächtnis II					-,925 *		
Tower of London		,701 *					
NAI: Zahlentest				,857 *			
NAI: Figurentest		,762 *					
Berliner Apraxie Test				,544			-,545 *
VOSP-Objekterkennung:						,451	-,576 *
TAP: Alertness	-,406		,718 *				
TAP: Go/NoGo			-,743 *				-,432
Cronbachs korrigiertes α der mit * gekennzeichneten Faktorladungen	,816	,613	,898	1	,873	,664	,704
Erklärte Varianz (%)	31,2	8,0	7,0	6,6	5,8	5,5	5,3

3.2 Prävalenzen

3.2.1 MCI-Prävalenz bei unterschiedlichen cut-off Werten

Es wurde die Anzahl von Patienten mit kognitiven Einschränkungen bei Morbus Parkinson bei Anwendung unterschiedlicher harter Diagnosekriterien (cut-off-Werte) verglichen. Dazu wurden die Probanden mittels dreier unterschiedlich konservativen Diagnosekriterien in folgende drei Gruppen eingeteilt: Patienten mit Morbus Parkinson, deren Leistung der Normalbevölkerung entsprach wurden als kognitiv unauffällig (PD-N) eingestuft. Probanden, deren Leistung um mehr als entweder 1,0, 1,5 oder 2,0 SD vom Mittelwert der Leistung der Normalbevölkerung abwich, galten als leicht kognitiv auffällig (PD-MCI). Eine PD-D wurde nach ICD-10 diagnostiziert, wenn die kognitiven Beeinträchtigungen zu einer eingeschränkten Alltagsaktivität führten. Die Demenzdiagnostik und die PD-D-Prävalenz waren somit von der Alltagsaktivität der Probanden abhängig und variierten nicht bei Anwendung unterschiedlicher cut-off Werte.

Anders als für die Diagnose einer Demenz gefordert, sind bei leichten kognitiven Beeinträchtigungen laut Definition keine Einschränkungen der Alltagsaktivität vorhanden. Die MCI-Diagnostik war aus diesem Grund vom angewandten Diagnosekriterium abhängig.

In der vorliegenden Untersuchung unterschieden sich die Prävalenzangaben dabei deutlich in Abhängigkeit vom angewandten Diagnosekriterium (vergleiche Tabelle 7).

Tabelle 7: Prävalenzen von Mild Cognitive Impairment bei Anwendung unterschiedlicher diagnostischer Grenzwerte. n = Stichprobengröße; PD-D = Morbus Parkinson mit Demenz; PD-MCI = Morbus Parkinson mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen; PD-N = Morbus Parkinson mit normaler Kognition; SD = Standardabweichung.

n = 100	PD-N (%)	PD-MCI (%)	PD-D (%)
1,0 SD	4,0	84,0	12,0
1,5 SD	26,0	62,0	12,0
2,0 SD	58,0	3,0	12,0

Bei Anwendung des liberalen cut-off Wertes (Testleistung < 1,0 SD vom Mittelwert- entspricht PR < 16) lag die MCI-Prävalenz bei 84%. Lediglich 4% aller untersuchten Patienten wurden als kognitiv unauffällig eingestuft.

Wurde ein moderates Diagnosekriterium angewandt (Testleistung < 1,5 SD vom Mittelwert- entspricht PR < 7) sank die Angabe zur MCI-Prävalenz auf 62% ab und 26% der Probanden wurden als kognitiv unauffällig eingestuft.

Bei Anwendung des eher konservativen Diagnosekriteriums (Testleistung < 2,0 SD vom Mittelwert- entspricht PR < 2) wurden lediglich 30% der Probanden als auffällig im Sinne einer leichten kognitiven Beeinträchtigung klassifiziert, 58% der Probanden galten unter diesen Bedingungen als unauffällig. Die Angaben zur Prävalenz leichter kognitiver Beeinträchtigungen wichen also deutlich voneinander ab. Je nach Anwendung des konservativen bzw. des liberalen Diagnosekriteriums schwankten sie um mehr als das Doppelte.

3.2.2 MCI-Subtypen-Prävalenz bei unterschiedlichen cut-off Werten

Auch die Angaben zur Häufigkeit der einzelnen MCI-Subtypen wichen je nach angewandtem Diagnosekriterium deutlich voneinander ab (vergleiche Tabelle 8).

Tabelle 8: Prävalenz der vier MCI-Subtypen bei Anwendung unterschiedlicher diagnostischer Grenzwerte. MCI = Mild Cognitive Impairment; n = Stichprobengröße; SD = Standardabweichung.

	MCI n	eindimensional		mehrdimensional	
		amnestisch (%)	nichtamnestisch (%)	amnestisch (%)	nichtamnestisch (%)
1,0 SD	84	10,7	19,0	64,3	6,0
1,5 SD	62	22,6	24,2	46,8	6,5
2,0 SD	30	23,3	50,0	23,3	3,3

Erwartungsgemäß sank hierbei die Angabe zum Anteil der mehrdimensionalen Störungen bei der Anwendung der beiden konservativeren Diagnosekriterien deutlich ab (siehe Abbildung 8a und b).

Überraschenderweise änderten sich aber ebenfalls die Angaben zum Verhältnis amnestischer und nichtamnestischer Störungen zueinander. Während bei der Gruppeneinteilung nach dem moderaten Kriterium die amnestischen Störungen deutlich überwogen, kam es bei der Einteilung nach dem eher konservativen Kriterium zu einer Umkehr dieses Verhältnisses. Hier stieg die Angabe zur Prävalenz nichtamnestischer Störungen um mehr als das Doppelte, so dass diese bei dieser Einteilung mehr als die Hälfte aller Störungsbilder ausmachten (s. Abbildung 8a und b).

Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Subtypen änderte sich somit auffällig bei Anwendung unterschiedlicher cut-off-Werte. Besonders deutlich wird dieser Unterschied beim Vergleich der Prävalenzen bei Anwendung des 1,0 SD- versus des 2,0 SD cut-off-Wertes (Chi-Quadrat Test nach Pearson 0,278).

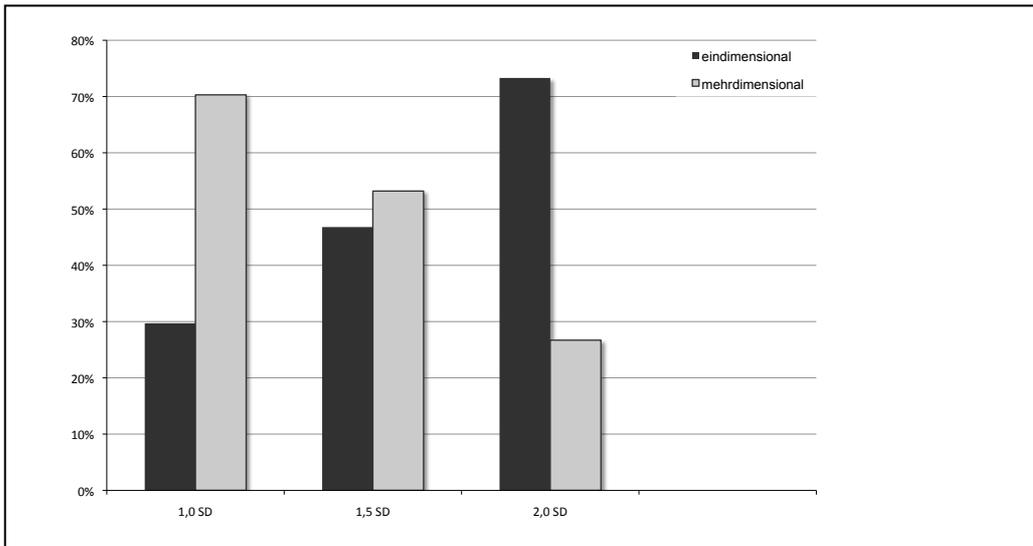


Abbildung 8a: Prävalenz der ein- und mehrdimensionalen Störungen. SD = Standardabweichung.

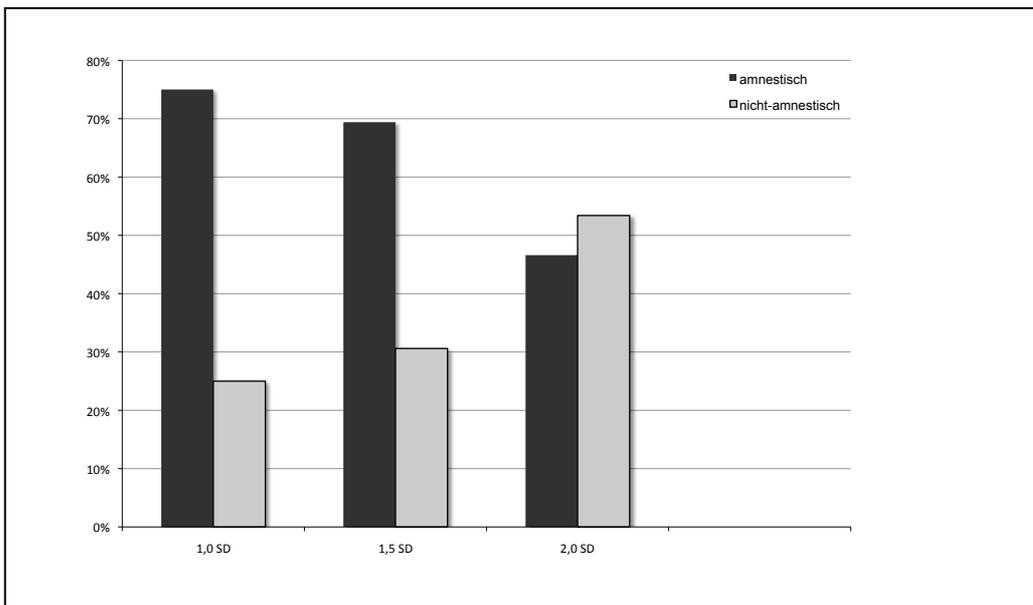


Abbildung 8b: Prävalenz der amnestischen und nichtamnestischen Störungen. SD = Standardabweichung.

3.3 Profilvergleiche

Wir teilten die Probanden in drei Gruppen mit entweder unauffälliger Kognition, mit leichten kognitiven Auffälligkeiten oder mit Demenzerkrankung ein. Diese Gruppeneinteilung erfolgte dreimal, jeweils nach den oben genannten unterschiedlich definierten Diagnosekriterien.

Anschließend wurden die drei Gruppen hinsichtlich der demographischen Merkmale *Alter* und *Geschlecht* und der klinischen Daten *Krankheitsdauer* und *UPDRS* verglichen. Bezüglich der Alltagsbeeinträchtigung, der Lebensqualität und des Verhaltens der Probanden wurden die Testergebnisse des *NAA*, des *NAB* sowie des *PDQ*, des *NPI* und des *BDI* verglichen. Gruppenunterschiede in der Kognition wurden mittels der Testergebnisse von *MMSE* und *PANDA* betrachtet. Diese beiden Screeninginstrumente waren zuvor nicht in die Faktorenanalyse einbezogen worden.

3.3.1 Vergleich der Gruppen PD-N und PD-MCI

Die Ergebnisse des Vergleichs der Gruppen PD-N und PD-MCI zeigt Tabelle 9a.

Demographische Merkmale und klinische Parameter

Unabhängig vom angewandten Diagnosekriterium unterschieden sich die Gruppen weder hinsichtlich Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Erstdiagnose ($p \geq ,016$ bei 1,0 SD, 1,5 SD und 2,0 SD), noch der Stärke der motorischen Beeinträchtigung ($p \geq ,016$ bei 1,0 SD, 1,5 SD und 2,0 SD).

Alltagsbeeinträchtigung, Lebensqualität und Verhalten

Auch hinsichtlich der Alltagsbeeinträchtigung, der Lebensqualität und des Verhaltens ergaben sich bei keinem der angewandten Diagnosekriterien Unterschiede zwischen kognitiv unauffälligen und leicht kognitiv beeinträchtigten Probanden. Weder schätzten MCI-Patienten ($p \geq ,016$ bei 1,0 SD, 1,5 SD und 2,0 SD) oder ihre Angehörige ($p \geq ,016$ bei 1,0 SD, 1,5 SD und 2,0 SD) ihre Alltagsbeeinträchtigung höher ein als non-MCI-Patienten oder ihre Angehörigen, noch war ihre Lebensqualität niedriger als bei kognitiv unauffälligen Patienten ($p \geq ,016$ bei 1,0 SD, 1,5 SD und 2,0 SD). Auch konnten bei keiner der

Gruppeneinteilungen unterschiedlich starke psychiatrische Komorbiditäten mittels NPI ($p \geq ,016$ bei 1,0 SD, 1,5 SD und 2,0 SD) oder BDI ermittelt werden ($p \geq ,016$ bei 1,0 SD, 1,5 SD und 2,0 SD).

Kognition

Die Testleistungen im PANDA waren bei Anwendung aller drei Diagnosekriterien bei leicht kognitiv beeinträchtigten Probanden schlechter als bei kognitiv unauffälligen Probanden ($p < ,001$ bei 1,0 SD, 1,5 SD und 2,0 SD). Nur bei Anwendung des moderaten Diagnosekriteriums war die Testleistung im MMSE bei PD-MCI-Patienten schlechter als bei kognitiv unbeeinträchtigten Probanden ($p \geq ,016$ bei 1,0 SD, $p = ,009$ bei 1,5 SD, $p \geq ,016$ bei 2,0 SD).

Konsistente Unterschiede

Lediglich bei der Testleistung im PANDA bestand ein vom angewandten Diagnosekriterium unabhängiger Gruppenunterschied zwischen kognitiv leicht beeinträchtigten und kognitiv unauffälligen Probanden. Bei allen anderen betrachteten Merkmalen konnte kein konsistenter Gruppenunterschied gefunden werden.

Tabelle 9a : Vergleich der Gruppen Morbus Parkinson mit normaler Kognition (PD-N) und Morbus Parkinson mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (PD-MCI). * = p<0,016; BDI = Becks Depressionsinventar; MMSE =Minimtal State Examination ; NAA = Nürnberger-Alters-Aktivitätsskala; NAB = Nürnberger-Alters-Beobachtungs-Skala;NPI = Neuropsychiatric Inventory; PANDA = Parkinson neuropsychometric dementia assessment; PDQ = Parkinson's Disease Questionnaire; UPDRS = United Parkinson's Disease Rating Scale.

Variable	1,0 SD			1,5 SD			2,0 SD		
	PD-N	PD-D	p	PD-N	PD-D	p	PD-N	PD-D	p
n	4 / 4%	12 / 12%		26 / 26%	12 / 12%		58 / 58%	12 / 12%	
Alter in Jahren (Median)	66,0	74,5	0,262	67,0	74,5	0,010*	67,0	74,5	0,001*
[range]	[57 – 79]	[64 – 79]		[51 – 79]	[64 – 79]		[51 – 79]	[64 – 79]	
Geschlecht m/w	3/1 75% / 25%	6/6 50 / 50%	0,585	19/7 73,1% / 26,9%	6/6 50% / 50%	0,270	39/19 67,2% / 32,8%	6/6 50% / 50%	0,325
Krankheitsdauer in Jahren (Median)	4,0	10,0	0,103	5,0	10,0	0,033	3,3	10,0	0,007*
[range]	[0,5 – 10,0]	[1,0 – 24,0]		[0,5 – 17,0]	[1,0 – 24,0]		[0,3 – 17,0]	[1,0 – 24,0]	
UPDRS (Median)	28,5	32,5	0,103	23,5	32,5	0,003*	24,0	32,5	0,001*
[range]	[22 – 33]	[23 – 60]		[10 – 62]	[23 – 60]		[7 – 62]	[23 – 60]	
MMSE (Median)	29,0	24,0	0,001*	28,5	24,0	<0,001*	28,0	24,0	<0,001*
[range]	[27 – 29]	[15 – 27]		[25 – 30]	[15 – 27]		[23 – 30]	[15 – 27]	
PANDA (Median)	28,5	11,0	0,001*	25,5	11,0	<0,001*	23,0	11,0	<0,001*
[range]	[27 – 30]	[7 – 20]		[12 – 30]	[7 – 20]		[9 – 30]	[7 – 20]	
NAA min (Median)	69,5	0,0	0,004*	69,5	0,0	<0,001*	65,0	0,0	<0,001*
[range]	[45 – 92]	[0 – 56]		[14 – 97]	[0 – 56]		[3 – 97]	[0 – 56]	
NAB min (Median)	69,5	11,5	0,001*	83,0	11,5	<0,001*	74,0	11,5	<0,001*
[range]	[56 – 100]	[2 – 45]		[6 – 100]	[2 – 45]		[6 – 100]	[2 – 45]	
PDQ (Median)	2,936	9,09	0,013*	1,923	9,09	<0,001*	2,487	9,09	<0,001*
[range]	[1,2 – 6,1]	[1,3 – 17,4]		[0,5 – 11,8]	[1,3 – 17,4]		[0,0 – 11,8]	1,3 – 17,4]	
NPI (Median)	2,0	9,0	0,17	2,0	9,0	0,002*	1,0	9,0	<0,001*
[range]	[0 – 11]	[0 – 43]		[0 – 22]	[0 – 43]		[0 – 22]	[0 – 43]	
BDI (Median)	8,5	10,5	0,521	7,5	10,5	0,114	6,5	10,5	0,083
[range]	[8 – 10]	[1 – 24]		[0 – 17]	[1 – 24]		[0 – 27]	[1 – 24]	

3.3.2 Vergleich der Gruppen PD-MCI und PD-D

Die Ergebnisse des Vergleichs der Gruppen PD-MCI und PD-D zeigt Tabelle 9b.

Demographische Merkmale und klinische Parameter

Unabhängig vom angewandten Diagnosekriterium waren PD-D-Patienten durchweg stärker motorisch beeinträchtigt als PD-MCI-Patienten ($p=,001$ bei 1,0 SD, $p=,002$ bei 1,5 SD, $p=,005$ bei 2,0 SD). Hinsichtlich der anderen untersuchten Merkmale ergab sich kein konsistenter Unterschied. Lediglich bei der Einteilung nach dem liberalen und dem moderaten Diagnosekriterium waren PD-D-Patienten älter ($p=,004$ bei 1,0 SD, $p=,005$ bei 1,5 SD, $p\geq,016$ bei 2,0 SD) und schon länger an PD erkrankt als PD-MCI-Patienten ($p=,012$ bei 1,0 SD, $p=,011$ bei 1,5 SD, $p\geq,016$ bei 2,0 SD).

Alltagsbeeinträchtigung, Lebensqualität und Verhalten

Unabhängig vom Diagnosekriterium ergab sich ein konsistentes Bild der Unterschiede zwischen MCI- und PD-D-Patienten: PD-D-Patienten hatten eine niedrigere Alltagsaktivität sowohl im Selbst- ($p<,001$ bei 1,0 SD, 1,5 SD und 2,0 SD) als auch im Fremdbeurteilungsverfahren ($p<,001$ bei 1,0 SD, 1,5 SD und 2,0 SD). Sie hatten zudem eine stärker eingeschränkte Lebensqualität ($p<,001$ bei 1,0 SD, 1,5 SD und 2,0 SD) und litten häufiger an psychiatrischen Komorbiditäten als leicht kognitiv beeinträchtigte PD-Patienten ($p<,001$ bei 1,0 SD, 1,5 SD und 2,0 SD). Eine erhöhte Depressivität konnte bei keiner der unterschiedlichen Gruppeneinteilungen festgestellt werden ($p\geq,016$ bei 1,0 SD, 1,5 SD und 2,0 SD).

Kognition

Die Testergebnisse der dementen Probanden waren sowohl im MMSE ($p<,001$ bei 1,0 SD, 1,5 SD und 2,0 SD) als auch im PANDA ($p<,001$ bei 1,0 SD, 1,5 SD und 2,0 SD) deutlich schlechter als die der nur leicht kognitiv beeinträchtigten Probanden.

Konsistente Unterschiede

Es fanden sich deutliche Unterschiede zwischen PD-D- und PD-MCI-Probanden. Demente Probanden erbrachten bei allen drei Gruppeneinteilungen schlechtere Werte in der motorischen Leistung und den kognitiven Screeninginstrumenten als kognitiv nur leicht beeinträchtigte Probanden. Sie waren außerdem durchweg stärker in ihrer Alltagsaktivität und ihrer Lebensqualität eingeschränkt und wiesen stärkere psychiatrische Komorbiditäten auf als kognitiv leicht beeinträchtigte Probanden.

Tabelle 9b: Vergleich der Gruppen Morbus Parkinson mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (PD-MCI) und Morbus Parkinson mit Demenz (PD-D).
 * = $p < 0,016$; BDI = Becks Depressionsinventar; MMSE = Minimental State Examination ; NAA = Nürnberger-Alters-Aktivitätsskala; NAB = Nürnberger-Alters-Beobachtungs-Skala; NPI = Neuropsychiatric Inventory; PANDA = Parkinson neuropsychometric dementia assessment; PDQ = Parkinson's Disease Questionnaire; UPDRS = United Parkinson's Disease Rating Scale.

Variable	1,0 SD			1,5 SD			2,0 SD		
	PD-MCI	PD-D	p	PD-MCI	PD-D	p	PD-MCI	PD-D	p
n	84 / 84%	12 / 12%		62 / 62%	12 / 12%		30 / 30%	12 / 12%	
Alter in Jahren (Median) [range]	68,0 [51 – 85]	74,5 [64 – 79]	0,004*	68,0 [53 – 85]	74,5 [64 – 79]	0,005*	69,5 [53 – 85]	74,5 [64 – 79]	0,117
Geschlecht m/w	56/28 67% / 33%	6/6 50 / 50%	0,336	40/22 64,5% / 35,5%	6/6 50% / 50%	0,352	20/10 66,7% / 33,3%	6/6 50% / 50%	0,483
Krankheitsdauer in Jahren (Median) [range]	4,5 [0,3 – 17,0]	10,0 [1,0 – 24,0]	0,012*	4,0 [0,3 – 17,0]	10,0 [1,0 – 24,0]	0,011*	5,0 [0,8 – 17,0]	10,0 [1,0 – 24,0]	0,052
UPDRS (Median) [range]	24,0 [7 – 62]	32,5 [23 – 60]	0,001*	25 [7 – 57]	32,5 [23 – 60]	0,002*	24,5 [10 – 54]	32,5 [23 – 60]	0,005*
MMSE (Median) [range]	27,0 [23 – 30]	24,0 [15 – 27]	<0,001*	27,0 [23 – 30]	24,0 [15 – 27]	<0,001*	27,0 [24 – 30]	24,0 [15 – 27]	<0,001*
PANDA (Median) [range]	20,5 [9 – 30]	11,0 [7 – 20]	<0,001*	19,0 [9 – 30]	11,0 [7 – 20]	<0,001*	18,0 [10 – 26]	11,0 [7 – 20]	<0,001*
NAA min (Median) [range]	65,0 [3 – 97]	0,0 [0 – 56]	<0,001*	60,5 [3 – 97]	0,0 [0 – 56]	<0,001*	56 [20 – 95]	0,0 [0 – 56]	<0,001*
NAB min (Median) [range]	65,0 [6 – 100]	11,5 [2 – 45]	<0,001*	65,0 [6 – 100]	11,5 [2 – 45]	<0,001*	56,0 [6 – 100]	11,5 [2 – 45]	<0,001*
PDQ (Median) [range]	3,09 [0,0 – 11,8]	9,09 [1,3 – 17,4]	<0,001*	3,53 [0,0 – 10,8]	9,09 [1,3 – 17,4]	<0,001*	3,96 [1,2 – 8,7]	9,09 1,3 – 17,4]	<0,001*
NPI (Median) [range]	1,0 [0 – 22]	9,0 [0 – 43]	<0,001*	1,0 [0 – 19]	9,0 [0 – 43]	<0,001*	1,0 [0 – 19]	9,0 [0 – 43]	<0,001*
BDI (Median) [range]	6,5 [0 – 27]	10,5 [1 – 24]	0,170	6,5 [0 – 27]	10,5 [1 – 24]	0,249	7,0 [2 – 21]	10,5 [1 – 24]	0,611

3.3.3 Vergleich der Gruppen PD-N und PD-D

Die Ergebnisse des Vergleichs der Gruppen PD-N und PD-D zeigt Tabelle 9c.

Demographische Merkmale und klinische Parameter

Bei keinem der Merkmale konnte ein von der Gruppeneinteilung unabhängiger Unterschied gefunden werden. Weder bei Anwendung des 1,0 SD, des 1,5 SD noch des 2,0 SD-Kriteriums unterschied sich die Geschlechterverteilung der PD-N- von der der PD-D-Gruppe. Erfolgte die Eingruppierung der Patienten nach dem moderaten oder konservativen Kriterium, waren PD-D-Patienten älter als PD-N-Patienten ($p \geq ,016$ bei 1,0 SD, $p = ,010$ bei 1,5 SD, $p = ,001$ bei 2,0 SD). Nur bei der Einteilung nach dem konservativen Diagnosekriterium waren PD-D-Patienten schon länger an PD erkrankt als kognitiv unauffällige Probanden ($p \geq ,016$ bei 1,0 SD und 1,5 SD, $p = ,007$ bei 2,0 SD). Eine stärkere motorische Beeinträchtigung der PD-D-Patienten war bei einer Eingruppierung nach dem moderaten und dem konservativen, jedoch nicht nach dem liberalen Diagnosekriterium zu sehen ($p \geq ,016$ bei 1,0 SD, $p = ,003$ bei 1,5 SD, $p = ,001$ bei 2,0 SD).

Alltagsbeeinträchtigung, Lebensqualität und Verhalten

Bei Anwendung aller drei Diagnosekriterien ergaben sich deutliche Unterschiede hinsichtlich der Alltagsbeeinträchtigung, der Lebensqualität und des Verhaltens. PD-D-Patienten hatten eine niedrigere Alltagsaktivität sowohl im Selbst- ($p = ,004$ bei 1,0 SD, $p < ,001$ bei 1,5 SD und 2,0 SD) als auch im Fremdbeurteilungsverfahren ($p = ,001$ bei 1,0 SD, $p < ,001$ bei 1,5 SD und 2,0 SD). Auch hatten sie eine stärker eingeschränkte Lebensqualität ($p = ,013$ bei 1,0 SD, $p < ,001$ bei 1,5 SD und 2,0 SD) als kognitiv unauffällige Parkinsonpatienten. Bei Anwendung des moderaten und des konservativen Diagnosekriteriums waren PD-D-Patienten stärker von psychiatrischen Komorbiditäten betroffen als kognitiv unauffällige Probanden ($p \geq ,016$ bei 1,0 SD, $p = ,002$ bei 1,5 SD, $p < ,001$ bei 2,0 SD). Hinsichtlich der Depressivität ergab sich jedoch bei keinem der angewandten Diagnosekriterien ein Unterschied ($p \geq ,016$ bei 1,0 SD, 1,5 SD und 2,0 SD).

Kognition

Sowohl die Testergebnisse des MMSE ($p=,001$ bei 1,0 SD, $p<,001$ bei 1,5 SD und 2,0 SD) als auch des PANDA ($p=,001$ bei 1,0 SD, $p<,001$ bei 1,5 SD und 2,0 SD) waren bei den dementen Probanden deutlich schlechter als bei den kognitiv unauffälligen Probanden. Dabei spielte die Wahl des Diagnosekriteriums keine Rolle.

Konsistente Unterschiede

Es bestanden deutliche konsistente Gruppenunterschiede zwischen dementen und kognitiv unauffälligen Probanden bezüglich Kognition, Alltagsaktivität und Lebensqualität.

Tabelle 9c: Vergleich der Gruppen Morbus Parkinson mit normaler Kognition (PD-N) und Morbus Parkinson mit Demenz (PD-D). * = $p < 0,016$; BDI = Beck's Depression Inventory; MMSE = Minimal State Examination; NAA = Nürnberger-Alters-Aktivitätsskala; NAB = Nürnberger-Alters-Beobachtungsskala; NPI = Neuropsychiatric Inventory; PANDA = Parkinson neuropsychometric dementia assessment; PDQ = Parkinson's Disease Questionnaire; UPDRS = United Parkinson's Disease Rating Scale.

Variable	1,0 SD			1,5 SD			2,0 SD		
	PD-N	PD-D	p	PD-N	PD-D	p	PD-N	PD-D	p
n	4 / 4%	12 / 12%		26 / 26%	12 / 12%		58 / 58%	12 / 12%	
Alter in Jahren (Median) [range]	66,0 [57 – 79]	74,5 [64 – 79]	0,262	67,0 [51 – 79]	74,5 [64 – 79]	0,010*	67,0 [51 – 79]	74,5 [64 – 79]	0,001*
Geschlecht m/w	3/1 75% / 25%	6/6 50 / 50%	0,585	19/7 73,1% / 26,9%	6/6 50% / 50%	0,270	39/19 67,2% / 32,8%	6/6 50% / 50%	0,325
Krankheitsdauer in Jahren (Median) [range]	4,0 [0,5 – 10,0]	10,0 [1,0 – 24,0]	0,103	5,0 [0,5 – 17,0]	10,0 [1,0 – 24,0]	0,033	3,3 [0,3 – 17,0]	10,0 [1,0 – 24,0]	0,007*
UPDRS (Median) [range]	28,5 [22 – 33]	32,5 [23 – 60]	0,103	23,5 [10 – 62]	32,5 [23 – 60]	0,003*	24,0 [7 – 62]	32,5 [23 – 60]	0,001*
MMSE (Median) [range]	29,0 [27 – 29]	24,0 [15 – 27]	0,001*	28,5 [25 – 30]	24,0 [15 – 27]	<0,001*	28,0 [23 – 30]	24,0 [15 – 27]	<0,001*
PANDA (Median) [range]	28,5 [27 – 30]	11,0 [7 – 20]	0,001*	25,5 [12 – 30]	11,0 [7 – 20]	<0,001*	23,0 [9 – 30]	11,0 [7 – 20]	<0,001*
NAA min (Median) [range]	69,5 [45 – 92]	0,0 [0 – 56]	0,004*	69,5 [14 – 97]	0,0 [0 – 56]	<0,001*	65,0 [3 – 97]	0,0 [0 – 56]	<0,001*
NAB min (Median) [range]	69,5 [56 – 100]	11,5 [2 – 45]	0,001*	83,0 [6 – 100]	11,5 [2 – 45]	<0,001*	74,0 [6 – 100]	11,5 [2 – 45]	<0,001*
PDQ (Median) [range]	2,936 [1,2 – 6,1]	9,09 [1,3 – 17,4]	0,013*	1,923 [0,5 – 11,8]	9,09 [1,3 – 17,4]	<0,001*	2,487 [0,0 – 11,8]	9,09 1,3 – 17,4]	<0,001*
NPI (Median) [range]	2,0 [0 – 11]	9,0 [0 – 43]	0,17	2,0 [0 – 22]	9,0 [0 – 43]	0,002*	1,0 [0 – 22]	9,0 [0 – 43]	<0,001*
BDI (Median) [range]	8,5 [8 – 10]	10,5 [1 – 24]	0,521	7,5 [0 – 17]	10,5 [1 – 24]	0,114	6,5 [0 – 27]	10,5 [1 – 24]	0,083

4 Diskussion

Es existieren keine Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik von PD-MCI mit definiertem cut-off Wert. Ferner existieren keine Studien, die die aktuell in der Forschung gängige Einteilung der Domänen bestätigen. Um die Relevanz standardisierter cut-off Werte bei der PD-MCI-Diagnostik zu prüfen und eine Einteilung der kognitiven Domänen anhand umfassender Daten vorzunehmen, wurde eine Erhebung möglichst vieler kognitiver Funktionen bei 100 Parkinsonpatienten durchgeführt.

4.0 Faktorenanalyse

Untersuchungen zu kognitiven Defiziten bei PD-MCI werden meist anhand einer theoretischen Zuteilung kognitiver Funktionen zu verschiedenen Domänen durchgeführt. Studien, die eine datenbasierte Einteilung kognitiver Funktionen vorschlagen, existieren kaum.

Ein Ziel dieser Studie war es, kognitive Domänen anhand umfassender Testergebnisse zu identifizieren. Bei der zu diesem Zweck durchgeführten Faktorenanalyse ergaben sich die folgenden sieben kognitiven Domänen:

Wortlisten lernen und Erinnerung (beinhaltet die Tests CERAD-Plus: Wortliste lernen und abrufen, Diskriminalität), *Logisches Gedächtnis* (beinhaltet die Tests WMS-R: Logisches Gedächtnis I und II), *Arbeitsgedächtnis* (beinhaltet den Test NAI: Zahlen-test), *Aktivierung und Semantik* (beinhaltet die Tests TMT-A, CERAD-Plus: Verbale Flüssigkeit und Boston Naming Test), *Praxis und visuelle Funktion* (beinhaltet die Tests BAXT, VOSP: Objekterkennung, CERAD-Plus: konstruktive Praxis und konstruktive Praxis abrufen), *Aufgabenwechsel und Aufgabenaufrechterhaltung* (beinhaltet die Tests TMT-B, TL-D, NAI: Figurentest, CERAD-Plus: Intrusionen) und *Aufmerksamkeit* (beinhaltet die Tests TAP: Alertness und Go-Nogo).

Damit ergeben sich zwar mehr Domänen als üblicherweise in der Literatur angenommen, prinzipiell stimmt dieses Ergebnis jedoch mit gängigen theoretischen Annahmen der Literatur überein:

Emre und Kollegen (2007) gehen von einer Einteilung in die sechs Domänen *Aufmerksamkeit*, *Gedächtnis*, *Exekutivfunktionen* (Verbale Flüssigkeit und Konzeptualisierung), *Konstruktion und Praxis*, *visuell-räumliche Funktion* und *Sprache* aus [10]. Dabei merken die Autoren bereits an, dass zur Überprüfung der konstruktiven Praxis

meist Zeichentests angewandt werden, die zugleich visuelle und exekutive Anforderungen stellen. Dadurch wird die Abgrenzung von visuellen von konstruktiven Funktionen erschwert. Dies spiegelt sich in unserem Ergebnis wider. Tests zur Überprüfung von visuellen sowie konstruktiven Funktionen wurden der gleichen Domäne zugeordnet. Eine Unterteilung der Gedächtnisdomäne in Arbeitsgedächtnis, Logisches Gedächtnis und Erinnerungsvermögen, wie sie unser Ergebnis zeigt, wird nicht vorgenommen. Auch die von Emre und Kollegen beschriebene Domäne *Exekutivfunktionen* teilt sich in unserem Ergebnis in die Domänen *Aktivierung und Semantik* und *Aufgabenwechsel und Aufgabenaufrechterhaltung* auf. Die Domäne Aufmerksamkeit entspricht sich in der theoretischen Annahme und unserem Ergebnis [10].

Die Movement Disorder Society Task Force nimmt eine Einteilung in die drei Bereiche *Gedächtnis*, *Exekutivfunktionen* (beinhaltet die Funktionen *Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis*, *Konzeptualisierung*, *Aktivierung*, *Aufgabenwechsel*, *Aufgabenaufrechterhaltung* und *Verhaltenskontrolle*) und *Instrumentellen Funktionen* (beinhaltet *Sprache*, *visuell-konstruktive*, *visuell-räumliche* und *visuell-perzeptive Funktionen*) vor.

Die Zuordnung von visuell-konstruktiven Fähigkeiten zu den komplex visuellen Funktionen kommt unserem Ergebnis nahe, ebenso die Unterteilung von Kurz- und Langzeitgedächtnis [64].

Die Funktion Verbale Flüssigkeit wird üblicherweise den Exekutivfunktionen zugeordnet (siehe Tabellen 5a-d). In unserer Untersuchung wurde sie interessanterweise entgegen der gängigen Einteilung zusammen mit dem Boston Naming Test, einem Test zur Überprüfung der sprachlicher Funktion, und dem TMT-A, einem Test zur Überprüfung von Aufmerksamkeit mit zeitlicher Komponente einer Domäne zugeordnet. Dies entspricht der Vorgehensweise von Caviness und Mitarbeitern (2007), Petrova und Kollegen (2010) sowie Naismith und Mitarbeitern (2010) [30, 122, 130].

In einer Studie zu kognitiven Funktionen an 100 Parkinsonpatienten [42] wurde ebenfalls eine Faktorenanalyse durchgeführt, die – möglicherweise auf Grund der geringeren Anzahl an durchgeführten Tests – lediglich drei Faktoren (*Gedächtnis und Aufmerksamkeit*, *Visuell-räumliche Funktionen* und *Exekutiv- und motorische Faktoren*) ergab.

Eine größere Anzahl an Domänen könnte unserer Meinung nach im Forschungskontext von Vorteil sein, um eine eventuelle Ausbreitung kognitiver Defizite über

mehrere Domänen besser verfolgen, eine präzisere Charakterisierung der Beeinträchtigung vornehmen und damit Prädiktoren für die Demenzentwicklung genauer identifizieren zu können.

Um die Überprüfung einer größeren Zahl an Domänen auch im klinischen Alltag realisierbar zu machen, ist die Entwicklung eines Screeninginstruments, das alle kognitiven Domänen umfasst wünschenswert.

4.1 Prävalenzen

4.1.1 Mild Cognitive Impairment

Um den Einfluss unterschiedlicher Diagnosekriterien auf Prävalenzangaben zu PD-MCI zu eruieren, werteten wir die Ergebnisse dreimal aus. Dabei kamen jeweils unterschiedliche cut-off Werte bei der MCI-Diagnostik zur Anwendung.

Angaben zur MCI-Prävalenz wichen in Abhängigkeit vom angewandten cut-off Wert deutlich voneinander ab. Die Anwendung des liberalen Schwellenwertes von 1,0 SD Abweichung von der Norm ergab in unserem Studienkollektiv eine MCI-Prävalenz von 84%, während sie in der gesunden Bevölkerung per Definition nur 16% beträgt. Bei Anwendung des moderaten Diagnosekriteriums waren es 62%, und damit mehr als doppelt so viele wie bei der konservativen Diagnostik mit dem 2,0 SD-Kriterium, bei dem 30% der Studienteilnehmer als kognitiv beeinträchtigt klassifiziert wurden. Dies bedeutet, dass bei Anwendung des 1,0 SD-Kriteriums 96% unserer Probanden von MCI oder PDD betroffen waren. Die meisten Parkinsonpatienten scheinen also im Verlauf der Erkrankung von zumindest leichten kognitiven Veränderungen betroffen zu sein.

Eine ähnlich angelegte Studie kam zu vergleichbaren Ergebnissen, dort werden MCI-Prävalenzen von 89% bei einem Schwellenwert von 1,0 SD, 68% bei 1,5 SD bzw. 45% bei 2,0 SD berichtet [117]. Caviness und Mitarbeiter (2007) berichten über eine MCI-Prävalenz von 21% bei Anwendung des 1,5 SD-Kriteriums. Williams-Gray und Kollegen (2007) fanden eine MCI-Prävalenz von 62% bei Anwendung des 1,0 SD Kriteriums [30, 40]. Muslimovic und Kollegen (2005) berichteten über 24% kognitiv beeinträchtigter Probanden, wenn ein MCI bei Testergebnissen unterhalb von 2,0 SD der Norm diagnostiziert wurde [38].

Die weite Spanne zwischen Angaben zur MCI-Prävalenz bei Anwendung des 1,0 SD gegenüber des 2,0 SD-Kriteriums verdeutlicht die Wichtigkeit eines standardisierten cut-off Wertes.

Es liegt die Vermutung nahe, dass ein niedriger cut-off Wert empfindlicher auf beginnende kognitive Veränderungen reagieren könnte. Ein höherer Schwellenwert könnte hingegen kognitiv bereits stärker beeinträchtigte Patienten selektieren, und sich für die Identifizierung von Risikopatienten für die Entwicklung einer Demenz als hilfreich erweisen. Ebenfalls lässt sich auf Grund der vorhandenen Daten und der oben beschriebenen Heterogenität von PD-MCI vermuten, dass die Diagnose eines MCI – selbst bei Anwendung des 2,0 SD-Kriteriums – Risikopatienten für die Demenzentwicklung zu wenig spezifisch identifiziert. Diese Arbeit stellt die Erstuntersuchung der vorgestellten Kohorte dar. Aussagen zum prädiktiven Wert bestimmter kognitiver Profile sowie verschiedener cut-off-Werte bezüglich einer Konversion von PD-MCI zu PD-D erhoffen wir uns aus den bereits begonnen Nachuntersuchungen.

4.1.2 Mild Cognitive Impairment-Subtypen

Die Anwendung unterschiedlicher cut-off Werte führte in dieser Untersuchung nicht nur zu deutlichen Unterschieden in der Angabe zur MCI-Prävalenz sondern wirkte sich auch auf das Häufigkeitsverhältnis der MCI-Subtypen aus. Erwartungsgemäß kam es zu einer Verschiebung der Häufigkeit zu Gunsten der eindimensionalen Störungen, wenn strengere Diagnosekriterien angewandt wurden. Erstaunlicherweise verschob sich jedoch auch das Verhältnis von amnestischen zu nicht-amnestischen Störungen. Während bei Anwendung des 1,0 SD dreimal so viele amnestische wie nichtamnestische Störungen gefunden wurden, überwogen bei 2,0 SD die nichtamnestischen Störungen.

Aktuell wird von zwei verschiedenen Entitäten kognitiver Beeinträchtigungen bei PD ausgegangen. Zum einen wird die Existenz eines dysexekutiven Syndroms, zum anderen die Vorstufe einer PD-D mit posterior-kortikalen Beeinträchtigungen angenommen [28, 57]. Die Rolle des Gedächtnisses wird dabei widersprüchlich berichtet. Kehagia und Mitarbeiter (2010) betrachten amnestische Beeinträchtigungen nicht als Symptom des dysexekutiven Syndrom, sondern der dopaminunabhängigen Demenz [28]. Dubois und Kollegen (2007) ordnen die Gedächtnisfunktion den subkortikofrontalen gesteuerten Funktionen zu [64].

In unserer Untersuchung war die Gedächtnisfunktion bei Anwendung eines strikteren cut-off Wertes deutlich seltener betroffen als bei Anwendung des liberalen Kriteriums. Dies legt die Vermutung nahe, dass nichtamnestische Funktionen von prädiktivem Wert für Progression der Erkrankung sein könnten, während amnestische Beein-

trächtigungen eher stagnieren. Genauere Ergebnisse darüber ergeben möglicherweise die bereits angelaufenen Nachuntersuchungen dieser Kohorte.

Verglichen mit Angaben der bestehenden Literatur ergaben sich bei Anwendung des 1,5 SD-Kriteriums ähnliche Prävalenzen von sdMCIa, die Prävalenzangaben der anderen Subtypen weichen jedoch teilweise erheblich voneinander ab. Dies könnte daran liegen, dass weitere Diagnosekriterien voneinander abwichen. Werteten wir eine Domäne als betroffen, wenn ein einziger Test auffällig war, musste in der Untersuchung von Caviness und Mitarbeitern (2007) ein konsistentes Muster der Beeinträchtigung innerhalb der Domäne bestehen [30]. Aarsland und Kollegen (2010) wiederum berechneten alters-, geschlechts- und ausbildungskorrigierte Standardwerte für jede Domäne, mit denen die Ergebnisse verglichen wurden [90]. Dabei flossen alle Tests einer Domäne in die Bewertung ein. Möglicherweise tragen auch die Untersuchung unterschiedlicher Patientengruppen auf Grund unterschiedlicher Rekrutierungsmethoden zu Abweichungen der Prävalenzangaben bei.

Da unterschiedliche Diagnosekriterien also verschiedene Entitäten von MCI unterschiedlich stark zu erfassen scheinen, sind einheitliche diagnostische cut-off Werte von großer Bedeutung. Nur so können Studienergebnisse zur Charakterisierung von PD-MCI und zu Risikofaktoren für die Konversion eines PD-MCI in ein PD-D vergleichbar werden.

Unser Ergebnis demonstriert sowohl die Heterogenität von PD-MCI, als auch die Unzulänglichkeit der angewandten MCI-Klassifikation bei PD. Da nichtmnestische Funktionen mögliche Prädiktoren für die Entwicklung einer PD-D sein könnten, ist eine präzisere Einteilung der PD-MCI-Subtypen nötig. Diese könnte dazu beitragen, kognitive Risikokonstellationen für die Progression von PD-MCI zu PD-D besser zu identifizieren.

4.2 Profilvergleiche

Wir prüften, ob im Vergleich der drei Gruppen PD-N, PD-MCI und PD-D ein systematisches, vom angewandten cut-off Wert unabhängiges Profil existiert.

4.2.1 Vergleich der Gruppen PD-N und PD-MCI

Bis auf den MMSE-Wert waren die Ergebnisse zu allen verglichenen Parameter unabhängig vom cut-off Wert gültig.

Als einziger Parameter unterschieden sich die Ergebnisse des PANDA zwischen den beiden Gruppen PD-N und MCI. Dies spiegelt die gute Sensitivität des PANDAS auf bereits sehr leichte kognitive Beeinträchtigungen wider [141]. Die Testergebnisse des MMSE differierten nur bei Anwendung des moderaten cut-offs von 1,5 SD Abweichung von der Normalbevölkerung zwischen PD-MCI und PD-N-Patienten. Auch dieses Ergebnis geht konform mit der in der Literatur beschriebenen schlechten Sensitivität des MMSE für PD-MCI [104].

Obwohl ein höheres Alter, längere Krankheitsdauer und eine schwerwiegendere motorische Beeinträchtigung in der Literatur als Risikofaktoren für die Entwicklung eines MCI beschrieben sind, konnten wir - vermutlich auf Grund der geringen Gruppengrößen - in diesen Punkten keine Gruppenunterschiede feststellen. Ebenso fanden wir hinsichtlich der Alltagskompetenz keine Unterschiede zwischen kognitiv unauffälligen und kognitiv leicht beeinträchtigten Patienten. Dieses Ergebnis entspricht den angewandten MCI-Diagnosekriterien.

Auch eine erhöhte Depressivität wurde als mit MCI assoziiert beschrieben, dies konnte jedoch – ebenso wenig wie andere neuropsychiatrische Auffälligkeiten – in unserer Studie nicht aufgezeigt werden. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses müssen auch hier die geringen Gruppengrößen bedacht werden.

4.2.2 Vergleich der Gruppen PD-MCI und PD-D

Bis auf die Ergebnisse zum Alter und Krankheitsdauer der Probanden fand sich bei Anwendung der drei verschiedenen diagnostischen Schwellenwerte ein konsistentes Bild der Profilunterschiede.

Demente Probanden hatten unabhängig vom angewandten cut-off Wert eine deutlich schlechtere Alltagskompetenz als kognitiv leicht beeinträchtigte Probanden. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da es den im Vorfeld angewandten PD-D-Diagnosekriterien entspricht. Ebenfalls konsistent war eine höhere psychiatrische Auffälligkeit. Dieses Ergebnis entspricht der bereits bekannten hohen Rate an psychiatrischen Komorbiditäten von PD-D-Patienten [10]. Die Werte auf der Depressionsskala waren bei dementen Patienten jedoch nicht signifikant schlechter als bei MCI-Patienten.

Bei beiden kognitiven Screeninginstrumenten war erwartungsgemäß ein schlechterer Wert konsistent und signifikant mit dem Vorliegen einer Demenz assoziiert. Auch hatten demente Patienten durchgängig schlechtere motorische Fähigkeiten als MCI-Patienten. Da eine höhere motorische Betroffenheit ein bekannter Risikofaktor für die

Entwicklung einer Demenz ist, überrascht dieses Ergebnis nicht [10]. Demente Patienten waren bei Anwendung des liberalen und moderaten Schwellenwertes älter und bereits länger an PD erkrankt als PD-MCI-Patienten, nicht jedoch bei Anwendung des 2,0 SD-Kriteriums. Dies könnte einerseits an der kleineren Gruppengröße liegen. Andererseits könnte dies als Hinweis darauf gedeutet werden, dass mit der Anwendung des striktesten cut-off Wertes Demenzrisikopatienten identifiziert werden könnten.

4.2.3 Vergleich der Gruppen PD-N und PD-D

Konsistente Profilunterschiede fanden sich bei den Parametern zu Lebensqualität, Alltagskompetenz und kognitiven Screeninginstrumenten. Inkonsistent waren hingegen die Ergebnisse zu Alter, Krankheitsdauer, Motorik und psychiatrischer Symptomatik. Bei Anwendung der beiden höheren Schwellenwerte waren demente Patienten älter, hatten mehr motorische Beeinträchtigungen und psychiatrische Komorbiditäten. Eine längere Erkrankungsdauer konnte nur bei Anwendung des konservativen Schwellenwertes gefunden werden. Da sich alle diese Parameter jedoch im Vergleich der Gruppen PD-MCI und PD-D bei den beiden niedrigeren Schwellenwerten signifikant unterschieden hängt dieses Ergebnis vermutlich mit der niedrigen Patientenzahl der betrachteten Gruppen zusammen.

In beiden kognitiven Screeningtests, der Untersuchung zur Lebensqualität und den beiden Instrumenten zur Messung der Alltagskompetenz erzielten demente Patienten konsistent signifikant schlechtere Werte. Auch bei diesem Profilvergleich ließ sich bei keinem der angewandten cut-off Werte ein Unterschied zwischen dementen und kognitiv unauffälligen Probanden bezüglich der Depressivität oder zur Geschlechterverteilung zeigen.

4.2.4 Fazit der Profilvergleiche

Das Profil von Patienten mit PD-MCI gegenüber PD-D und PD-N stellte sich unabhängig vom angewandten cut-off Wert dar. Die Abgrenzung gegenüber dementen Parkinsonpatienten war bei fast allen untersuchten Parametern möglich. PD-MCI war gegenüber PD-N unabhängig vom cut-off Wert lediglich mit einem schlechteren Ergebnis des PANDAs assoziiert.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass nichtkognitive Merkmale von PD-MCI unabhängig vom angewandten Diagnosekriterium Bestand haben und das Konzept MCI auf die Anwendung bei PD sinnvoll übertragbar ist.

Dabei scheint die Diagnose „PD-MCI“ für sich genommen jedoch Risikopatienten für die Demenzentwicklung noch nicht ausreichend zu selektieren.

4.3 Limitationen

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollten unter Berücksichtigung einiger Einschränkungen interpretiert werden. Obwohl insgesamt eine relativ große Stichprobe untersucht wurde, war die Probandenzahl der einzelnen Gruppen PD-N, PD-MCI und PD-D eher klein. Dadurch war die statistische Aussagekraft der Profilvergleiche herabgesetzt. Möglicherweise wurden deshalb in der Literatur beschriebene Unterschiede zwischen den Gruppen PD-N und PD-MCI nicht erfasst.

Vor allem muss die limitierte Anzahl von Probanden auch bei der Untersuchung der MCI-Subtypen bedacht werden. Dabei ergaben sich teilweise sehr kleine Gruppen.

Dass nur 12% unserer Stichprobe eine PD-D aufwiesen, könnte daran liegen, dass für die umfassende neuropsychologische Untersuchung eine erneute Terminvereinbarung nötig war. Unsere Parkinsonambulanz hat ein weites Einzugsgebiet, sodass für demente Patienten die Organisation dieses Termins und Anfahrt möglicherweise eine zu große Herausforderung darstellt.

4.4 Ausblick

Die Identifizierung von Risikopatienten für die Entwicklung einer PD-D ist wichtig, da Frühinterventionen nach aktueller Studienlage zwar den kognitiven Abbau verlangsamen, nicht jedoch umkehren können. Da eine medikamentöse Behandlung jedoch mit Nebenwirkungen und Kosten verbunden ist, ist es relevant, diese Risikogruppe so genau wie möglich einzugrenzen.

Die Ergebnisse der durchgeführten Faktorenanalyse weisen darauf hin, dass die aktuell auf Grund theoretischer Überlegungen angenommenen kognitiven Domänen einer datenbasierten Untersuchung Stand halten. Größer angelegte Studien zur Überprüfung dieser Ergebnisse sind wünschenswert, da eine MCI-Klassifizierung anhand einer validierten Domäneneinteilung sinnvoll erscheint.

Um PD-D-Risikopatienten mit möglichst geringem Aufwand erfassen zu können, sind Screeninginstrumente nötig, die alle kognitiven Domänen erfassen. Es wird darum die Frage aufgeworfen, welche der kognitiven Funktionen sich als Indexmarker für die einzelnen Domänen, und somit als möglicher Screeningparameter eignen.

Nach aktueller Studienlage scheinen kognitive Beeinträchtigungen bei PD-MCI und PD-D heterogen zu sein. Nichtmnestische Funktionen sind dabei möglicherweise von prädiktivem Wert bezüglich der Erkrankungsprogression. Auf Basis der ermittelten Domänen könnte in Zukunft v.a. im Forschungskontext - wie von Litvan und Kollegen vorgeschlagen [85] - eine präzisere Einteilung in MCI-Subtypen nach allen ermittelten Domänen erfolgen.

Wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, wäre dabei das Festsetzen eines einheitlichen Schwellenwertes immens bedeutend. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Anwendung des 1,0 SD- oder des 1,5 SD-Kriteriums Risikopatienten für die PD-D-Entwicklung allerdings nicht eng genug einzugrenzen vermag.

Der Frage nach Risikoprofil/en für die Entwicklung einer PD-D und danach, welcher cut-off-Wert zielführend angewandt werden kann, sollte in longitudinal angelegten Kohortenstudien nachgegangen werden.

5 Zusammenfassung

Morbus Parkinson (PD) ist nach der Demenz vom Alzheimer-Typ (AD) die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Die meisten Patienten sind im Laufe ihrer Erkrankung von einer kognitiven Beeinträchtigung betroffen, wobei man im Kontinuum des kognitiven Verfalls die Entitäten Mild Cognitive Impairment (MCI) und Demenz voneinander abgrenzt. Jedoch fehlen ausführliche Richtlinien für die Diagnostik eines parkinsonassoziierten MCIs (PD-MCI). Deshalb werden in der Forschung aktuell unterschiedliche Diagnosekriterien angewandt.

Des Weiteren wird eine Unterteilung von PD-MCI in Subtypen anhand von betroffenen Domänen vorgenommen. Allerdings fehlen Validitätsstudien zur Überprüfung dieser angenommenen kognitiven Domänen.

Da therapeutische Frühinterventionen bei PD-D in ersten Ansätzen bereits heute, und in Zukunft hoffentlich noch besser möglich sind, ist das Eingrenzen einer Risikopopulation und eine frühestmögliche Diagnosestellung von klinischer Bedeutung.

Die Ziele dieser Studie waren, die Vergleichbarkeit von Angaben zu Prävalenz, zum kognitiven Profil und zur Charakterisierung von PD-MCI auf der Grundlage fehlender präziser Diagnosekriterien zu überprüfen. Die zur Klassifizierung in PD-MCI-Subtypen notwendige Einteilung der untersuchten kognitiven Funktionen in mehrere Domänen sollte dabei datenbasiert vorgenommen werden.

Wir führten eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung an 100 Parkinsonpatienten durch. Mittels einer Faktorenanalyse wurden statistisch voneinander unabhängige kognitive Domänen identifiziert. Die Untersuchungsergebnisse wurden dreimal, mit jeweils unterschiedlichen Diagnosekriterien ausgewertet. Die Probanden wurden den drei Gruppen PD-MCI (mit anschließender Einteilung in Subtypen), PD-D oder Morbus Parkinson ohne kognitive Beeinträchtigung (PD-N) zugeordnet.

Die Faktorenanalyse ergab eine Zuordnung der angewandten Tests zu sieben kognitiven Domänen. Diese waren inhaltlich größtenteils konsistent mit den im Forschungskontext angenommenen Domänen.

Unterschiede zwischen den Gruppen PD-N, PD-MCI und PD-D bezüglich demographischer Merkmale, klinischer Daten, Parametern zu Alltagsbeeinträchtigung, Lebensqualität und Verhaltens sowie Ergebnisse der angewandten Screeninginstrumente waren relativ konsistent unabhängig vom angewandten cut-off Wert.

Die Prävalenzangaben zu PD-MCI unterschieden sich in Abhängigkeit vom angewandten diagnostischen Schwellenwert erheblich voneinander. Bei Anwendung des liberalen Kriteriums wurden 84% der Probanden als kognitiv beeinträchtigt eingestuft, bei Anwendung des strikten Schwellenwertes 30%.

Bei Betrachtung der Prävalenzangaben zu MCI-Subtypen kam es zu einer Verschiebung der relativen Häufigkeiten der MCI-Subtypen zueinander. Dabei erhöhten sich die Prävalenzangaben zu nichtmnestischen Störungen bei Anwendung strikterer cut-off-Werte.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass das Konzept MCI unabhängig vom diagnostischen Schwellenwert sinnvoll auf PD übertragbar ist und verdeutlichen die Heterogenität kognitiver Defizite bei PD-MCI.

Da die Häufigkeit nichtmnestischer Subtypen bei Anwendung strikterer cut-off Werte zunahm, lässt sich vermuten, dass diese einen Risikofaktor für die Entwicklung einer PD-D darstellen.

Die Ergebnisse der Faktorenanalyse und der Untersuchung zu Prävalenzangaben zu MCI und MCI-Subtypen legen nahe, dass eine differenziertere Einteilung der MCI-Subtypen mit standardisiertem diagnostischen Schwellenwert für die Erforschung des Verlaufs kognitiver Defizite bei PD sinnvoll wäre.

Longitudinalstudien zur Identifikation kognitiver Risikoprofile für die Entwicklung einer PD-D, zur Validierung eines geeigneten diagnostischen Schwellenwerts sowie die Entwicklung geeigneter Screeninginstrumente sind wünschenswert.

6 Literaturverzeichnis

1. Parkinson, J., *Essay on the Shaking Palsy*. 1817.
2. Tretiakoff, N.K., *Contribution a l'Etude de L'Anatomie pathologique du Locus Niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et De La Maladie de Parkinson*. Thèse, Université de Paris, 1919.
3. Gerlach, M., H. Reichmann, and P. Riederer, *Die Parkinson-Krankheit - Grundlagen, Klinik, Therapie*. 4.Auflage ed. 2007, WienNewYork. 453.
4. Lees, A.J., et al., *The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff*. *Mov Disord*, 2008. **23**(6): p. 777-83.
5. Thümler, *Morbus Parkinson – ein Leitfaden für Klinik und Praxis* 2002. 2002.
6. Masuhr, N., *Duale Reihe Neurologie*. 5 ed. Duale Reihe, ed. A. Bob and K. Bob. 2005. 596.
7. Hoehn, M.M. and M.D. Yahr, *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. *Neurology*, 1967. **17**(5): p. 427-42.
8. Aarsland, D., J.L. Cummings, and J.P. Larsen, *Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease*. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001. **16**(2): p. 184-91.
9. Riedel, O., et al., *Wie beurteilen Ärzte die Häufigkeit demenzieller, depressiver und psychotischer Symptome bei Patienten mit der Parkinson-Krankheit?* *Aktuelle Neurologie*, 2006. **33**: p. 374-380.
10. Emre, M., et al., *Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2007. **22**(12): p. 1689-707; quiz 1837.
11. Mutch, W.J., et al., *Parkinson's disease in a Scottish city*. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986. **292**(6519): p. 534-6.
12. Riederer, P. and S. Wuketich, *Time course of nigrostriatal degeneration in parkinson's disease. A detailed study of influential factors in human brain amine analysis*. *J Neural Transm*, 1976. **38**(3-4): p. 277-301.
13. Bernheimer, H., et al., *Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations*. *J Neurol Sci*, 1973. **20**(4): p. 415-55.
14. Gibb, W.R. and A.J. Lees, *The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988. **51**(6): p. 745-52.
15. Polymeropoulos, M.H., et al., *Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease*. *Science*, 1997. **276**(5321): p. 2045-7.
16. Kosaka, K., K. Tsuchiya, and M. Yoshimura, *Lewy body disease with and without dementia: a clinicopathological study of 35 cases*. *Clin Neuropathol*, 1988. **7**(6): p. 299-305.
17. Kempster, P.A., et al., *Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study*. *Brain*, 2010. **133**(Pt 6): p. 1755-62.
18. Okada, Y., et al., *Lewy bodies in the sinoatrial nodal ganglion: clinicopathological studies*. *Pathol Int*, 2004. **54**(9): p. 682-7.
19. Orimo, S., et al., *Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease*. *Brain*, 2008. **131**(Pt 3): p. 642-50.
20. Del Tredici, K., et al., *Where does parkinson disease pathology begin in the brain?* *J Neuropathol Exp Neurol*, 2002. **61**(5): p. 413-26.

-
21. Halliday, G., A. Lees, and M. Stern, *Milestones in Parkinson's disease--clinical and pathologic features*. *Mov Disord*, 2011. **26**(6): p. 1015-21.
 22. Berg, D., *Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection*. *J Neural Transm Suppl*, 2006(71): p. 123-32.
 23. Aarsland, D., I. Litvan, and J.P. Larsen, *Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2001. **13**(1): p. 42-9.
 24. Janvin, C., et al., *Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia*. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2003. **15**(3): p. 126-31.
 25. Reid, W.G., et al., *A longitudinal of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia*. *J Clin Neurosci*, 1996. **3**(4): p. 327-33.
 26. Aarsland, D. and M.W. Kurz, *The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease*. *Brain Pathol*, 2010. **20**(3): p. 633-9.
 27. Hely, M.A., et al., *The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years*. *Mov Disord*, 2008. **23**(6): p. 837-44.
 28. Kehagia, A.A., R.A. Barker, and T.W. Robbins, *Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease*. *Lancet Neurol*, 2010. **9**(12): p. 1200-13.
 29. Rektorova, I., *Mild cognitive impairment exists in Parkinson's disease*. *J Neural Transm*, 2011. **118**(8): p. 1179-83.
 30. Caviness, J.N., et al., *Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2007. **22**(9): p. 1272-7.
 31. Dilling, H., W. Mombour, and M.H. Schmidt, *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD Kapitel V (F)*. 10 ed. 2011, Bern: Huber.
 32. Saß, H., et al., *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, Text Revision*. 4 ed. 2003, Göttingen: Hogrefe.
 33. McKeith, I.G., et al., *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium*. *Neurology*, 2005. **65**(12): p. 1863-72.
 34. McKeith, I.G., *Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop*. *J Alzheimers Dis*, 2006. **9**(3 Suppl): p. 417-23.
 35. Rice, D.P., et al., *Prevalence, costs, and treatment of Alzheimer's disease and related dementia: a managed care perspective*. *Am J Manag Care*, 2001. **7**(8): p. 809-18.
 36. Aarsland, D., et al., *Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study*. *Neurology*, 2009. **72**(13): p. 1121-6.
 37. Aarsland, D., et al., *Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study*. *Neurology*, 2001. **56**(6): p. 730-6.
 38. Muslimovic, D., et al., *Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease*. *Neurology*, 2005. **65**(8): p. 1239-45.
 39. Mahieux, F., et al., *Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998. **64**(2): p. 178-83.
 40. Williams-Gray, C.H., et al., *Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort*. *Brain*, 2007. **130**(Pt 7): p. 1787-98.
 41. Burn, D.J., et al., *Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006. **77**(5): p. 585-9.

-
42. Vingerhoets, G., et al., *Predictors of cognitive impairment in advanced Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003. **74**(6): p. 793-6.
 43. Alves, G., et al., *Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2006. **21**(8): p. 1123-30.
 44. Janvin, C.C., et al., *Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia*. Mov Disord, 2006. **21**(9): p. 1343-9.
 45. Janvin, C.C., D. Aarsland, and J.P. Larsen, *Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study*. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2005. **18**(3): p. 149-54.
 46. Levy, G., et al., *Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2002. **17**(6): p. 1221-6.
 47. Aarsland, D., et al., *Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study*. Arch Neurol, 2003. **60**(3): p. 387-92.
 48. Levy, G., et al., *Do risk factors for Alzheimer's disease predict dementia in Parkinson's disease? An exploratory study*. Mov Disord, 2002. **17**(2): p. 250-7.
 49. Emre, M., *Dementia associated with Parkinson's disease*. Lancet Neurol, 2003. **2**(4): p. 229-37.
 50. Kulisevsky, J., et al., *Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients*. Mov Disord, 2000. **15**(4): p. 613-26.
 51. Emre, M., *What causes mental dysfunction in Parkinson's disease?* Mov Disord, 2003. **18 Suppl 6**: p. S63-71.
 52. Dubois, B., et al., *A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease*. Brain Res, 1983. **288**(1-2): p. 213-8.
 53. Rinne, J.O., et al., *Brain muscarinic receptor subtypes are differently affected in Alzheimer's disease and Parkinson's disease*. Brain Res, 1989. **483**(2): p. 402-6.
 54. Perry, E.K., et al., *Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1985. **48**(5): p. 413-21.
 55. Dubois, B., et al., *Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease*. Ann Neurol, 1987. **22**(1): p. 26-30.
 56. Cools, R., et al., *Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands*. Cereb Cortex, 2001. **11**(12): p. 1136-43.
 57. Williams-Gray, C.H., et al., *The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort*. Brain, 2009. **132**(Pt 11): p. 2958-69.
 58. Hurtig, H.I., et al., *Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease*. Neurology, 2000. **54**(10): p. 1916-21.
 59. Harding, A.J. and G.M. Halliday, *Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia*. Acta Neuropathol, 2001. **102**(4): p. 355-63.
 60. Yong, S.W., et al., *A comparison of cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies*. Eur J Neurol, 2007. **14**(12): p. 1357-62.
 61. Sasaki, M., et al., *Regional cerebral glucose metabolism in patients with Parkinson's disease with or without dementia*. Ann Nucl Med, 1992. **6**(4): p. 241-6.
 62. Huang, C., et al., *Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease*. Neuroimage, 2007. **34**(2): p. 714-23.

-
63. Liepelt, I., et al., *Cortical hypometabolism assessed by a metabolic ratio in Parkinson's disease primarily reflects cognitive deterioration-[18F]FDG-PET*. *Mov Disord*, 2009. **24**(10): p. 1504-11.
 64. Dubois, B., et al., *Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force*. *Mov Disord*, 2007. **22**(16): p. 2314-24.
 65. Aarsland, D., et al., *Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. **78**(1): p. 36-42.
 66. Bronnick, K., D. Aarsland, and J.P. Larsen, *Neuropsychiatric disturbances in Parkinson's disease clusters in five groups with different prevalence of dementia*. *Acta Psychiatr Scand*, 2005. **112**(3): p. 201-7.
 67. Aarsland, D., et al., *The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009. **80**(8): p. 928-30.
 68. *First treatment for dementia of Parkinson's disease*. FDA Consum, 2006. **40**(5): p. 5.
 69. Emre, M., et al., *Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(24): p. 2509-18.
 70. Maidment, I., C. Fox, and M. Boustani, *Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(1): p. CD004747.
 71. Rolinski, M., et al., *Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **3**: p. CD006504.
 72. Inzelberg, R., et al., *Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2006. **21**(9): p. 1375-9.
 73. Liepelt, I., et al., *Treatment of dementia in parkinsonian syndromes with cholinesterase inhibitors*. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007. **23**(6): p. 351-67.
 74. Leroi, I., et al., *Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2009. **24**(8): p. 1217-21.
 75. Aarsland, D., et al., *Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(7): p. 613-8.
 76. Emre, M., et al., *Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet Neurol*, 2010. **9**(10): p. 969-77.
 77. Seppi, K., et al., *The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2011. **26 Suppl 3**: p. S42-80.
 78. Marsh, L., et al., *Atomoxetine for the treatment of executive dysfunction in Parkinson's disease: a pilot open-label study*. *Mov Disord*, 2009. **24**(2): p. 277-82.
 79. Marder, K., et al., *Postmenopausal estrogen use and Parkinson's disease with and without dementia*. *Neurology*, 1998. **50**(4): p. 1141-3.
 80. Kalbe, E., S. Kaesberg, and J. Kessler, *[Neuropsychological therapy in dementia patients: what is reasonable?]*. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2010. **78**(9): p. 519-31.
 81. Sitzer, D.I., E.W. Twamley, and D.V. Jeste, *Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature*. *Acta Psychiatr Scand*, 2006. **114**(2): p. 75-90.

-
82. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, P.u.N., Deutsche Gesellschaft für Neurologie, *S3-Leitlinien Demenzen*. 2009.
 83. Hogan, D.B., et al., *Diagnosis and treatment of dementia: 5. Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia*. CMAJ, 2008. **179**(10): p. 1019-26.
 84. Heyn, P., B.C. Abreu, and K.J. Ottenbacher, *The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis*. Arch Phys Med Rehabil, 2004. **85**(10): p. 1694-704.
 85. Litvan, I., et al., *Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines*. Mov Disord, 2012. **27**(3): p. 349-56.
 86. Petersen, R.C., et al., *Aging, memory, and mild cognitive impairment*. Int Psychogeriatr, 1997. **9 Suppl 1**: p. 65-9.
 87. Winblad, B., et al., *Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment*. J Intern Med, 2004. **256**(3): p. 240-6.
 88. Dubois, B., *Is PD-MCI a useful concept?* Mov Disord, 2007. **22**(9): p. 1215-6.
 89. Petersen, R.C., *Mild cognitive impairment as a diagnostic entity*. J Intern Med, 2004. **256**(3): p. 183-94.
 90. Aarsland, D., et al., *Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis*. Neurology, 2010. **75**(12): p. 1062-9.
 91. Aarsland, D., K. Bronnick, and T. Fladby, *Mild cognitive impairment in Parkinson's disease*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2011. **11**(4): p. 371-8.
 92. Pappata, S., et al., *Mild cognitive impairment in drug-naive patients with PD is associated with cerebral hypometabolism*. Neurology, 2011. **77**(14): p. 1357-62.
 93. Lyoo, C.H., et al., *Cerebral glucose metabolism of Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment*. Eur Neurol, 2010. **64**(2): p. 65-73.
 94. Adler, C.H., et al., *Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment*. Acta Neuropathol, 2010. **120**(6): p. 827-8.
 95. Beyer, M.K., et al., *A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(3): p. 254-9.
 96. Weintraub, D., et al., *Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease*. Arch Neurol, 2011. **68**(12): p. 1562-8.
 97. Rascol, O., et al., *A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes*. Lancet Neurol, 2011. **10**(5): p. 415-23.
 98. Hanagasi, H.A., et al., *The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study*. Mov Disord, 2011.
 99. Ahlskog, J.E., *Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease?* Neurology, 2011. **77**(3): p. 288-94.
 100. Muslimovic, D., et al., *Course of cognitive decline in Parkinson's disease: a meta-analysis*. J Int Neuropsychol Soc, 2007. **13**(6): p. 920-32.
 101. Stern, Y., *What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept*. J Int Neuropsychol Soc, 2002. **8**(3): p. 448-60.

-
102. Janvin, C.C., et al., *Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: comparison with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease*. *Mov Disord*, 2006. **21**(3): p. 337-42.
 103. Bronnick, K., et al., *Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. **78**(10): p. 1064-8.
 104. Mamikonyan, E., et al., *Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009. **15**(3): p. 226-31.
 105. Jacobs, D.M., et al., *Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease*. *Neurology*, 1995. **45**(9): p. 1691-6.
 106. Liepelt-Scarfone, I., M. Jamour, and W. Maetzler, *Co-occurrence of parkinsonism and dementia in clinical practice: relevant differential diagnoses*. *Z Gerontol Geriatr*, 2012. **45**(1): p. 23-33.
 107. Emre, M., *Dementia in Parkinson's disease: cause and treatment*. *Curr Opin Neurol*, 2004. **17**(4): p. 399-404.
 108. Arbuthnott, K. and J. Frank, *Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm*. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2000. **22**(4): p. 518-28.
 109. Ballard, C.G., et al., *Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism*. *Neurology*, 2002. **59**(11): p. 1714-20.
 110. Noe, E., et al., *Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia*. *Mov Disord*, 2004. **19**(1): p. 60-7.
 111. Caballol, N., M.J. Marti, and E. Tolosa, *Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease*. *Mov Disord*, 2007. **22 Suppl 17**: p. S358-66.
 112. Maetzler, W., I. Liepelt, and D. Berg, *Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(12): p. 1158-71.
 113. Woods, S.P. and A.I. Troster, *Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease*. *J Int Neuropsychol Soc*, 2003. **9**(1): p. 17-24.
 114. McKinlay, A. and R.C. Grace, *Characteristic of cognitive decline in Parkinson's disease: a 1-year follow-up*. *Appl Neuropsychol*, 2011. **18**(4): p. 269-77.
 115. Litvan, I., et al., *MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI*. *Mov Disord*, 2011.
 116. Troster, A.I., *A Precipis of Recent Advances in the Neuropsychology of Mild Cognitive Impairment(s) in Parkinson's Disease and a Proposal of Preliminary Research Criteria*. *J Int Neuropsychol Soc*, 2011: p. 1-14.
 117. Dalrymple-Alford, J.C., et al., *Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2011. **26**(4): p. 629-36.
 118. Verleden, S., G. Vingerhoets, and P. Santens, *Heterogeneity of cognitive dysfunction in Parkinson's disease: a cohort study*. *Eur Neurol*, 2007. **58**(1): p. 34-40.
 119. Foltynie, T., et al., *The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study*. *Brain*, 2004. **127**(Pt 3): p. 550-60.
 120. Liepelt-Scarfone, I., et al., *Influence of different cut-off values on the diagnosis of mild cognitive impairment in Parkinson's disease*. *Parkinsons Dis*, 2010. **2011**: p. 540843.
 121. McKinlay, A., et al., *Cognitive characteristics associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease*. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009. **28**(2): p. 121-9.

-
122. Naismith, S.L., et al., *How well do caregivers detect mild cognitive change in Parkinson's disease?* *Mov Disord*, 2010. **26**(1): p. 161-4.
 123. Sollinger, A.B., et al., *Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics.* *Parkinsonism Relat Disord*, 2010. **16**(3): p. 177-80.
 124. Tedrus, G.M., et al., *Dementia and mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease.* *Arq Neuropsiquiatr*, 2009. **67**(2B): p. 423-7.
 125. Villeneuve, S., et al., *Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder.* *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011. **31**(3): p. 210-7.
 126. Wu, Q., et al., *Cognitive impairment is common in Parkinson's disease without dementia in the early and middle stages in a Han Chinese cohort.* *Parkinsonism Relat Disord*, 2011. **18**(2): p. 161-5.
 127. Dalrymple-Alford, J.C., et al., *The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease.* *Neurology*, 2010. **75**(19): p. 1717-25.
 128. Hoops, S., et al., *Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease.* *Neurology*, 2009. **73**(21): p. 1738-45.
 129. Kim, J.W., et al., *Cognitive Impairment in Parkinson's Disease without Dementia: Subtypes and Influences of Age.* *J Clin Neurol*, 2009. **5**(3): p. 133-8.
 130. Petrova, M., et al., *Executive functions deficit in Parkinson's disease with amnesic mild cognitive impairment.* *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2010. **25**(5): p. 455-60.
 131. Liu, J.H., et al., *Cognitive impairments in Parkinson's disease.* *Aging Ment Health*, 2011.
 132. Fahn, S., R. Elton, and M.o.t.U.D. Committee, *Recent Developments in Parkinson's Disease- Unified Parkinson's Disease Rating Scale.* Macmillan Healthcare Information, Florham Park (NJ), ed. M.C. In: Fahn S, Calne DB, Goldstein M, eds. . Vol. 2. 1987: Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information. 153-163, 293-304.
 133. Schwab, R.S. and A.C.J. England, *Projection techniques for evaluating surgery in Parkinson's Disease.* 1969: E. & S. Livingstone Ltd. 152-157.
 134. Hoehn, M. and M. Yahr, *Parkinsonism: onset, progression and mortality.* *Neurology* 1967. **17** (5): p. 427-42.
 135. Liepelt, I., Trenner M.U., Freund, S., Engel U., Lueschow A., Platz T., *Der Berliner-Apraxie-Test für ideomotorische und ideatorische Apraxie: Bestimmung der Kennwerte.* *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 2007. **18**: p. 193-206.
 136. Härting, C., et al., *Wechsler Gedächtnistest - revidierte Fassung. Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale.* 2000, Bern, Switzerland: Huber.
 137. Memory-Clinic-NPZ, *CERAD-Plus: the consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease.* 2005, Basel: Universitätsspital Memory Clinic. 43.
 138. Tucha, O. and K.W. Lange, *The Tower of London- German Version.* 2004, Göttingen, Germany: Hogrefe.
 139. Oswald, W.D. and U.M. Fleischmann, *Nürnberger-Alters-Inventar (NAI).* 1999, Göttingen, Germany: Hogrefe.
 140. Warrington, E.K. and M. James, *VOSP - Testbatterie für Visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung (deutsche Übersetzung).* 1992, Bury, St. Edmunds, UK: Thames Valley Test Company.

-
141. Kalbe, E., et al., *Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008. **14**(2): p. 93-101.
 142. Zimmermann, P. and B. Fimm, *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Version 1.7)*. 2002, Herzogenrath, Germany: Psytests.
 143. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, "*Mini-Mental-State*". *A practical method for grading the cognitive state of the patient for the clinician*. *Journal of Psychiatric Research*, 1975. **12**(3): p. 189-198.
 144. Hautzinger, M., et al., *Becks-Depressions-Inventar (BDI)*. 1995, Bern, Switzerland: Huber.
 145. Jenkinson, C., et al., *The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score*. *Age and Aging*, 1997. **26**(5): p. 353-357.
 146. Cummings, J.L., et al., *The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia*. *Neurology*, 1994. **44**(12): p. 2308-2314.
 147. Backhaus, K., et al., *Multivariate Analysemethoden*. 10 ed. 2003, Berlin: Springer.
 148. Cronbach, L.J., *Coefficient alpha and the internal structure of tests*. *Psychometrika*, 1951. **16**: p. 297-334.
 149. Bortz, J., *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 6 ed. 2005, Heidelberg: Springer.

7 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Inga Liepelt-Scarfone, Susanne Gräber, Anne Feseker, Gülsüm Baysal, Jana Godau, Alexandra Gänslen, Walter Mätzler, Daniela Berg. „Influence of Different Cut-Off Values on the Diagnosis of Mild Cognitive Impairment in Parkinson’s Disease”. *Parkinson’s Disease*. Volume 2011, Article ID 540843, 7 pages.

Inga Liepelt-Scarfone, Susanne Gräber, Monika Fruhmann Berger, Anne Feseker, Gülsüm Baysal, Ilona Csoti, Jana Godau, Alexandra Gänslen, Heiko Huber, Karin Srulijes, Kathrin Brockmann, Daniela Berg. „Cognitive Profiles in Parkinson’s Disease and Their Relation to Dementia: A Data-Driven Approach”. *International Journal of Alzheimer’s Disease*. Volume 2012. Article ID 910757, 11 pages.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation kognitiver Störungen bei Morbus Parkinson. Erstellt durch die Doktorandin.

Abbildung 2: Klassifikation von Mild Cognitive Impairment (MCI) in vier Subtypen. Modifiziert nach Petersen 2004. Erstellt durch die Doktorandin.

Abbildung 3: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease - Würfel abzeichnen und Mini Mental State Examination – Fünfecke abzeichnen mit Lösungsbeispielen. Erstellt durch die Doktorandin nach den Vorlagen der Testverfahren.

Abbildung 4: Teil B des Trail Making Tests. Erstellt durch die Doktorandin nach den Testvorlagen.

Abbildung 5: Untertest Go/Nogo der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. Erstellt durch die Doktorandin nach der Bildschirmgraphik.

Abbildung 6: Diagnostik kognitiver Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson bei Anwendung unterschiedlicher cut-off Werte. Erstellt durch die Doktorandin.

Abbildung 7: Untersuchungsablauf bei Studienteilnahme. Erstellt durch die Doktorandin.

Abbildung 8a: Prävalenz der ein- und mehrdimensionalen Störungen. Erstellt durch die Doktorandin.

Abbildung 8b: Prävalenz der amnestischen und nichtamnestischen Störungen. Erstellt durch die Doktorandin.

9 Anhang

9.0 Patientenfragebogen



Patientenname: _____

Adresse: _____

Telefonnummer: _____

Geburtsdatum: _____

Patienten ID

Patienten ID

DATUM

T T M M J J

1. Persönliche Daten

1.1 Wie alt sind Sie?

1.2 Nennen Sie uns bitte Ihr Geschlecht

- Weiblich
- Männlich

1.3 Herkunft/Geburtsort

- Deutschland
- anderes Land

bitte Geburtsort angeben: _____

Falls Sie nicht in Deutschland geboren sind bitte eintragen:

Ich lebe seit _____ Jahren in Deutschland.

1.4 Ehestand

- verheiratet/ Lebensgemeinschaft
- geschieden/ getrennt lebend
- Alleinstehend
- Verwitwet

1.5 Lebensumstände/Wohnverhältnisse

- Ich lebe alleine in der Wohnung. JA NEIN
- Meine Familie wohnt in unmittelbarer Entfernung. JA NEIN
- Ich bekomme Unterstützung durch einen ambulanten Pflegedienst. JA NEIN
- Ich befinde mich im betreuten Wohnen (eigene Wohnung) JA NEIN
- Ich wohne in einem Zimmer im Seniorenheim. JA NEIN

1.6 Rauchen

- Raucher/Ex-Raucher Konsum ca. _____ Zigaretten am Tag.
Ich rauche seit _____ Jahren bzw. habe _____ Jahre geraucht.
- Nicht-Raucher

1.7 Alkoholkonsum

- Ich trinke niemals Alkohol
- Ich trinke gelegentlich Alkohol (zu Festlichkeiten)
- Ich trinke mehrmals die Woche Alkohol
- Ich trinke täglich Alkohol

Bitte geben Sie die Menge an:

- Ich trinke weniger als zwei Flaschen Bier oder zwei Gläser Wein (0,25 l).
- Ich trinke ca. zwei Flaschen Bier oder zwei Gläser Wein (0,25 l).
- Ich trinke mehr als zwei Flaschen Bier oder zwei Gläser Wein (0,25 l).

2. Schul- / Ausbildungsabschluss

Welchen höchsten allgemeinbildenden Schulabschluss haben Sie (Bitte kreuzen Sie das entsprechende Feld an)

- Keinen
- Hauptschule/ Volksschule
- Realschule/ Mittlere Reife
- (Fach-) Abitur
- Sonstiges

3. Was ist Ihre derzeitige berufliche Situation?

- berufstätig (selbständig/ angestellt)
- arbeitslos / erwerbslos
- Hausfrau / -mann, Mutterschutz
- Ausbildung / Umschulung / Zivildienst etc.

Rente / Pension:

- Erwerbs- / Berufsunfähigkeitsrente
- Altersrente, Witwenrente
- Sonstiges: _____

4. Mussten Sie seit der Diagnosestellung der Parkinson Krankheit Ihre Arbeitssituation wegen der Krankheit verändern?

- Nein
- Ja, ich musste aufhören zu arbeiten
- Ja, ich musste einen anderen Job annehmen
- Ja, ich musste einen anderen Job annehmen und meine Arbeitszeit von ___ Stunden/ Woche auf ___ Stunden/ Woche reduzieren,
- Ja, ich musste mich einer Umschulung unterziehen

5. Subjektive Beschwerden

	NEIN	JA
Ich habe mehr Schwierigkeiten mir Namen und Ereignisse zu merken.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe Schwierigkeiten mich sprachlich richtig auszudrücken.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann mich nicht mehr so lange auf eine Sache konzentrieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe Schwierigkeiten beim Schreiben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich spreche leiser als vor meiner Erkrankung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe Schwierigkeiten mich in neuen Örtlichkeiten zurechtzufinden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe Probleme den roten Faden bei einem Gespräch mit mehreren Personen zu behalten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich leide unter nächtlichen Schlafstörungen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin am Tag sehr müde und schlafe mehr als 2 Stunde am Tag.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich verschlucke mich jetzt häufiger beim essen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Alltagstätigkeiten

	NEIN	JA
Sind Sie regelmäßiger Fahrer eines Autos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gehen Sie selbständig einkaufen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Können Sie sich selbständig waschen und anziehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kochen Sie täglich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Halten Sie die Wohnung sauber ohne fremde Hilfe?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gehen Sie mehrmals in der Woche alleine spazieren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Beck-Depressions-Inventar

Bitte lesen Sie jeweils die Aussagen einer Gruppe sorgfältig durch. Kreuzen Sie dann die Aussage an, die am besten beschreibt, wie Sie sich im vergangenen Monat gefühlt haben. Sie können auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie bitte immer alle Aussagen einer Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist und dass die Situation nicht besser werden kann.

C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1 Ich bin von mir enttäuscht.
- 2 Ich finde mich fürchterlich.
- 3 Ich hasse mich.

H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

I

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

- 0 Ich bin so entschlossen wie immer.
- 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- 1 Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen.
- 3 Ich finde mich hässlich.

O

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1 Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 Ich ermüde schneller als früher.
- 2 Fast alles ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

- 0 Ich hab in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:

JA NEIN

T

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwerfällt an etwas anderes zu denken.
- 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

8. Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)

Wie oft haben Sie das folgende aufgrund Ihrer **Parkinsonkrankheit im letzten Monat** erlebt?

Bitte kreuzen Sie für jede Frage **ein** Kästchen an

Wie oft haben Sie (sind Sie) während des letzten Monats aufgrund Ihrer Parkinsonkrankheit..?

	<i>niemals</i>	<i>gelegentlich</i>	<i>manchmal</i>	<i>oft</i>	<i>immer oder kann es überhaupt nicht machen</i>
1. Schwierigkeiten gehabt, beabsichtigte Freizeitaktivitäten auszuüben?	<input type="checkbox"/>				
2. Schwierigkeiten gehabt, für Ihren Haushalt zu sorgen, z.B. bei handwerklichen Arbeiten, Hausarbeit, Kochen?	<input type="checkbox"/>				
3. Schwierigkeiten gehabt, Ihre vollen Einkaufstaschen zu tragen?	<input type="checkbox"/>				
4. Probleme gehabt, ungefähr 1 km zu gehen?	<input type="checkbox"/>				
5. Probleme gehabt, ungefähr 100 m zu gehen?	<input type="checkbox"/>				
6. Probleme gehabt, sich so leicht wie Sie wollten im Haus zu bewegen?	<input type="checkbox"/>				
7. Probleme gehabt, sich in der Öffentlichkeit zu bewegen?	<input type="checkbox"/>				
8. eine Begleitperson zum Ausgehen gebraucht?	<input type="checkbox"/>				
9. Angst gehabt oder sich Sorgen über das Hinfallen in der Öffentlichkeit gemacht?	<input type="checkbox"/>				
10. das Gefühl gehabt an das Haus gebunden zu sein?	<input type="checkbox"/>				
11. Schwierigkeiten gehabt, sich zu waschen?	<input type="checkbox"/>				

Bitte sehen Sie nach, ob Sie für jede Frage ein Kästchen angekreuzt haben, bevor Sie zur nächsten Seite übergehen.

Wie oft haben Sie (sind Sie) während des letzten Monats aufgrund Ihrer Parkinsonkrankheit..?

	<i>niemals</i>	<i>gelegentlich</i>	<i>manchmal</i>	<i>oft</i>	<i>immer oder kann es überhaupt nicht machen</i>
12. Schwierigkeiten beim Anziehen gehabt?	<input type="checkbox"/>				
13. Schwierigkeiten mit Knöpfen oder Schnürsenkeln gehabt?	<input type="checkbox"/>				
14. Probleme gehabt, deutlich zu schreiben?	<input type="checkbox"/>				
15. Schwierigkeiten gehabt, Ihr Essen klein zu schneiden?	<input type="checkbox"/>				
16. Schwierigkeiten gehabt, ein Getränk zu halten, ohne es zu verschütten?	<input type="checkbox"/>				
17. niedergeschlagen oder deprimiert gewesen?	<input type="checkbox"/>				
18. sich isoliert und allein gefühlt?	<input type="checkbox"/>				
19. sich den Tränen nahe gefühlt?	<input type="checkbox"/>				
20. sich verärgert oder bitter gefühlt?	<input type="checkbox"/>				
21. ängstlich oder unruhig gewesen?	<input type="checkbox"/>				
22. sich über Ihre Zukunft sorgen gemacht?	<input type="checkbox"/>				
23. das Gefühl gehabt Ihre Parkinsonerkrankung vor anderen verheimlichen zu müssen?	<input type="checkbox"/>				
24. Situationen vermieden, die das Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit bedeuteten?	<input type="checkbox"/>				
25. sich in der Öffentlichkeit gerade wegen Ihrer Erkrankung geschämt?	<input type="checkbox"/>				
26. sich Sorgen über das Verhalten gemacht das andere Ihnen entgegenbrachten?	<input type="checkbox"/>				

Bitte sehen Sie nach, ob Sie für jede Frage ein Kästchen angekreuzt haben, bevor Sie zur nächsten Seite übergehen.

Wie oft haben Sie (sind Sie) während des letzten Monats aufgrund Ihrer Parkinsonkrankheit..?

	<i>niemals</i>	<i>gelegentlich</i>	<i>manchmal</i>	<i>oft</i>	<i>immer oder kann es überhaupt nicht machen</i>
27. Probleme in Ihren engen persönlichen Beziehungen erlebt?	<input type="checkbox"/>				
28. nicht die Unterstützung bekommen, die Sie von Ihrem Ehepartner oder Partner brauchten?	<input type="checkbox"/>				
29. nicht die Unterstützung bekommen, die Sie von Ihrer Familie oder engen Freunden brauchten?	<input type="checkbox"/>				
30. während des Tages unerwartet eingeschlafen?	<input type="checkbox"/>				
31. Probleme mit der Konzentration, z.B. beim Lesen oder Fernsehen gehabt?	<input type="checkbox"/>				
32. das Gefühl gehabt, dass Ihr Gedächtnis schlecht war?	<input type="checkbox"/>				
33. besorgniserregende Träume oder Halluzinationen gehabt?	<input type="checkbox"/>				
34. Schwierigkeiten beim Sprechen gehabt?	<input type="checkbox"/>				
35. sich unfähig gefühlt, mit anderen richtig zu kommunizieren?	<input type="checkbox"/>				
36. den Eindruck gehabt von anderen nicht beachtet zu werden?	<input type="checkbox"/>				
37. schmerzhafte Muskelkrämpfe gehabt?	<input type="checkbox"/>				
38. dumpfe oder akute Schmerzen in Ihren Gelenken oder in Ihrem Körper gehabt?	<input type="checkbox"/>				
39. sich unangenehm heiss oder kalt gefühlt?	<input type="checkbox"/>				

Bitte überprüfen Sie, ob Sie für jede Frage ein Kästchen angekreuzt haben.

Wir danken Ihnen für Ihre Teilnahme an der Studie!

9.1 Angehörigenfragebogen

Angehörigen-Fragebogen

Basisdokumentation

Name, Vorname: _____

Adresse: _____

Telefonnummer: _____

Name, Vorname des Patienten: _____

Patienten ID

--	--	--

Persönliche Angaben

Wie alt sind Sie?

Nennen Sie uns bitte Ihr Geschlecht Weiblich
 Männlich

Wie ist Ihre Beziehung zum Patienten?

- Ich bin der/die Ehepartner/in
- Ich bin ihr/sein Kind/ü
- Sie/Er ist mein/e Schwester/Bruder
- Sie/Er ist mein/e Verwandte/r
- Sie/Er ist mein/e Freund/in /Bekannte/r

Wie häufig ist der Kontakt zum/r Patienten/in?

- täglich
- 2- bis 3-mal wöchentlich
- wöchentlich

Wie lange bleiben Sie beim/ bei der Patienten/in?

- weniger als 2 Stunden
- 2 bis 4 Stunden täglich
- 4 bis 6 Stunden täglich
- mehr als 6 Stunden am Tag

Wie unterstützen Sie den/die Patienten/in?

Ich helfe:

- beim Kochen
- beim Essen
- beim Anziehen
- bei der Körperpflege
- beim Einkaufen
- beim Waschen (Kleidung ,Wäsche)
- beim Reinigen der Wohnung.
- durch Begleiten zu Arztbesuchen
- Sonstiges

Bitte beschreiben Sie bitte das Kommunikationsverhalten des Patienten:

- Er/Sie spricht generell von sich aus weniger als vor der Erkrankung.
- Er/Sie beteiligt sich weniger an Gesprächen mit mehreren Leuten.
- Er/Sie spricht leiser als früher.
- Er/Sie hat mehr Schwierigkeiten den Sinn in Gesprächen zu begreifen.

Bitte beschreiben Sie bitte das Essverhalten des Patienten:

- Er/Sie isst mehr als vor der Erkrankung.
- Er/Sie isst weniger als vor der Erkrankung.
- Er/Sie hat zugenommen (mehr als 3 Kilo).
- Er/Sie hat abgenommen (mehr als 3 Kilo).
- Er/Sie verschluckt sich in letzter Zeit häufiger beim Essen.

Falls die letzte Aussage zutrifft bitte angeben:

- Er/Sie verschluckt sich bei jeder Mahlzeit.
- Er/Sie verschluckt sich täglich.
- Er/Sie verschluckt sich mehrmals in der Woche.
- Er/Sie verschluckt sich gelegentlich beim Essen.

Allgemeines

	<i>immer/ täglich</i>	<i>oft/ wöchentlich</i>	<i>manchmal/ monatlich</i>	<i>nie/trifft nicht zu</i>
AA1. Kommt es vor, dass sich die Person an kurz zurückliegende Ereignisse nicht mehr erinnern kann? Dass sie /er z.B. einkaufen gehen will, obwohl er vor kurzem vom Einkaufen zurückgekehrt ist?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AA2. Kann sie/er sich oft nicht mehr an bekannte Telefonnummern erinnern oder vergisst etwa, die Herdplatte oder das Bügeleisen auszuschalten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AA3. Erinnerst sie/er sich oft nicht mehr an Namen von ihr/ihm vertrauten Personen/ Persönlichkeiten(z.B. von Verwandten, bekannten Politikern etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AA4. Fällt es ihr/ihm schwer, sich an bedeutende Ereignisse(z.B. die eigene Hochzeit, Ereignisse aus Politik und Gesellschaft wie z.B. die Mondlandung) zu erinnern und ist sie/er oft nicht fähig, sie zeitlich richtig einzuordnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AA5. Verlegt sie/er häufiger Dinge als früher und findet sie dann schlecht oder gar nicht wieder?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AA6. Erzählt sie/er Dinge in einem Gespräch mehrmals, ohne sich erinnern zu können, sie bereits erzählt zu haben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn mindestens eine von den Fragen AA1-6 zutrifft vermerken Sie bitte in welchem Zeitraum und wie stark die oben genannten Veränderungen innerhalb dieses Zeitraums zugenommen haben, indem Sie die entsprechenden Kästchen ankreuzen.

	Woche	Monat	Jahr
Zunahme der Veränderung innerhalb von einer/m	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	wenig	mäßig	stark
Zunahme an der Stärke der Veränderung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Allgemeines II

	<i>immer/ täglich</i>	<i>oft/ wöchentlich</i>	<i>manchmal/ monatlich</i>	<i>nie/trifft nicht zu</i>
All1. Kommt es vor, dass sich die Person Uhrzeit nicht richtig angeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
All2. Kommt es vor, dass er/sie den Inhalt von Büchern oder Filmen nicht nachvollziehen kann?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
All3. Hat die Person Schwierigkeiten zu entscheiden, was er/sie anziehen möchte und/oder wäre die Kleidung der Situation nicht angemessen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
All4. Weiß er/sie nicht was man in einem Baumarkt einkaufen kann?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
All5. Hat er Schwierigkeiten den Umgang mit Hilfsmitteln bzw. neuen Geräten zu erlernen (z.B. neuer Wecker)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
All6. Schafft er es nicht zu den angewiesenen Zeiten an die Einnahme seiner Tabletten zu denken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
All7. Hat die Person Probleme das Datum oder den Wochentag zu erinnern?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn mindestens eine von den Fragen All1-7 zutrifft vermerken Sie bitte in welchem Zeitraum und wie stark die oben genannten Veränderungen innerhalb dieses Zeitraums zugenommen haben, indem Sie die entsprechenden Kästchen ankreuzen.

	Woche	Monat	Jahr
Zunahme der Veränderung innerhalb von einer/m	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	wenig	mäßig	stark
Zunahme an der Stärke der Veränderung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Alltags- und Routineaufgaben

	<i>immer/ täglich</i>	<i>oft/ wöchentlich</i>	<i>manchmal/ monatlich</i>	<i>nie/trifft nicht zu</i>
AR1. Braucht die Person Hilfe bei der täglichen Toilette?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AR2. Braucht sie/er Hilfe beim Anziehen? Hat sie /er plötzlich Mühe beim Binden von Schnürsenkeln oder z.B. Krawatten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AR3. Braucht sie/er Hilfe beim Wäsche waschen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AR4. Bereitet es ihr/ihm Mühe, einzukaufen und eine Mahlzeit zuzubereiten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AR5. Macht es ihr/ihm zunehmend Mühe, den Wert von Geld richtig einzuschätzen? Findet sie/er beim Einkaufen etwas grundlos viel zu teuer oder gibt sie /er unverhältnismäßig viel Trinkgeld im Restaurant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AR6. Kommt es vor, dass sie/er Gefahren im Straßenverkehr nicht erkennt oder falsch einschätzt und z.B. Auto- oder Fahrradfahrer abrupt bremsen müssen, weil sie/er einfach auf die Straße läuft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn mindestens eine von den Fragen AR1-6 zutrifft vermerken Sie bitte in welchem Zeitraum und wie stark die oben genannten Veränderungen innerhalb dieses Zeitraums zugenommen haben, indem Sie die entsprechenden Kästchen ankreuzen.

	Woche	Monat	Jahr
Zunahme der Veränderung innerhalb von einer/m	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	wenig	mäßig	stark
Zunahme an der Stärke der Veränderung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Stimmung

	<i>immer/ täglich</i>	<i>oft/ wöchentlich</i>	<i>manchmal/ monatlich</i>	<i>nie/trifft nicht zu</i>
ST1. Hat sich die Person in ihrem/seinem Verhalten im Alltag verändert? Ist sie/er stärker als früher in sich gekehrt, vielleicht auch lustlos und niedergeschlagen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ST2. Wechseln ihre/seine Stimmungen oftmals schnell von himmelhoch jauchzend bis zu Tode betrübt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ST3. Vermeidet sie/er es, das Haus zu verlassen und pflegt Kontakte zu seinem Freundes- und Bekanntenkreis weniger als früher?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ST4. Ist sie/er leicht reizbar und streitsüchtig, vergrault und beschimpft vielleicht Angehörige, Betreuerpersonen oder Freunde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ST5. Reagiert sie/er oft unerwartet aggressiv und greift auch schon mal andere tätlich an (schreien, kratzen, um sich schlagen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn mindestens eine von den Fragen ST1-5 zutrifft vermerken Sie bitte in welchem Zeitraum und wie stark die oben genannten Veränderungen innerhalb dieses Zeitraums zugenommen haben, indem Sie die entsprechenden Kästchen ankreuzen.

	Woche	Monat	Jahr
Zunahme der Veränderung innerhalb von einer/m	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	wenig	mäßig	stark
Zunahme an der Stärke der Veränderung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sprache

	<i>immer/ täglich</i>	<i>oft/ wöchentlich</i>	<i>manchmal/ monatlich</i>	<i>nie/trifft nicht zu</i>
SP1. Hat die Person Schwierigkeiten, ein Gespräch mit mehreren Personen zu verfolgen, ohne dass Schwerhörigkeit der Grund ist?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SP2. Macht es ihr/ihm mehr Mühe als früher zu verstehen, worüber gesprochen wird?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SP3. Hapert es mit der Sprache? Fällt es ihr/ihm schwer, die richtigen Wörter zu finden und umschreibt sie /er daher z.B. oft Dinge?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SP4. Haben Sie das Gefühl, dass sie/er Worte erfinden kann, die es an sich nicht gibt, oder ganze Sätze ohne nachvollziehbaren Inhalt sagen kann?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn mindestens eine von den Fragen SP1-4 zutrifft vermerken Sie bitte in welchem Zeitraum und wie stark die oben genannten Veränderungen innerhalb dieses Zeitraums zugenommen haben, indem Sie die entsprechenden Kästchen ankreuzen.

	Woche	Monat	Jahr
Zunahme der Veränderung innerhalb von einer/m	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	wenig	mäßig	stark
Zunahme an der Stärke der Veränderung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Verhalten allgemein

		<i>immer/ täglich</i>	<i>oft/ wöchentlich</i>	<i>manchmal/ monatlich</i>	<i>nie/trifft nicht zu</i>
VT1.	Ermüdet sie/er schneller als früher?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VT2.	Ist sie/er leichter ablenkbar geworden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VT3.	Wehrt sie/er sich gegen alles Neue in seiner Umgebung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VT4.	Ist sie/er unruhiger und rastloser als früher? Wandert sie/er scheinbar ziel- und planlos umher, vielleicht auch nachts?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VT5.	Leidet sie/er unter Schlafstörungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VT6.	Kommt es vor, dass sie/er sich unbegründet beschuldigt, bestohlen, betrogen oder hintergangen fühlt und andere deswegen beschuldigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VT7.	Reagiert sie/er Ihrer Ansicht nach in gewissen Situationen übertrieben ängstlich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VT8.	Fühlt sie/er sich manchmal von anderen, auch ihr/ihm bestens bekannten Menschen grundlos beobachtet, verfolgt oder gar bedroht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VT9.	Kommt es vor, dass sie/er Stimmen und bedrohliche Geräusche oder Gerüche (z.B. Gas) wahrnimmt, die Sie selbst nicht wahrnehmen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VT10.	Tut oder sagt sie/er Dinge in der Öffentlichkeit, die sie/er früher nicht gesagt oder getan hätte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn mindestens eine von den Fragen VT1-10 zutrifft vermerken Sie bitte in welchem Zeitraum und wie stark die oben genannten Veränderungen innerhalb dieses Zeitraums zugenommen haben, indem Sie die entsprechenden Kästchen ankreuzen.

	Woche	Monat	Jahr
Zunahme der Veränderung innerhalb von einer/m	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	wenig	mäßig	stark
Zunahme an der Stärke der Veränderung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9.2 Arztfragebogen

Arzt Fragebogen

Basisdokumentation

Patientenname: _____

Adresse: _____

Telefonnummer: _____

Geburtsdatum: _____

Patienten ID:

Patienten ID

Erhebungsdatum:
T T M M J J

Arzt/ Ärztin: _____

Basisdokumentation

Beginn der PD-Erkrankung
Monat Jahr

Zeitpunkt der Erstdiagnose (PD)
Monat Jahr

Beginn der medikamentösen Therapie (PD)
Monat Jahr

1.1 Einteilung nach Hoehn und Yahr

I II III IV V

1.2 Vorerkrankungen

Obstipation NEIN JA seit _____ Jahren
Diarrhoe NEIN JA seit _____ Jahren

1.4 Kardinalsymptome

Hypo/Bradykinese JA NEIN
Ruhetremor JA NEIN
Rigor JA NEIN
Posturale Instabilität JA NEIN
Asymetrischer Beginn JA NEIN
Seitenbetonung der motorischen Defizite JA NEIN
Linker Arm stärker betroffen JA
Rechter Arm stärker betroffen JA
beide Arme seitengleich JA
progressiver Verlauf JA NEIN
Ansprechen auf L-Dopa (70%-100%) JA NEIN nicht beurteilbar

- Ansprechen auf L-Dopa über 5 Jahre JA NEIN nicht beurteilbar
 L-Dopa induzierte Chorea JA NEIN nicht beurteilbar
 Erkrankungsdauer von mehr als 10 Jahren JA NEIN nicht beurteilbar
 Halluzinationen JA NEIN
 Dysarthrie JA NEIN
 Schluckstörung JA NEIN
 Rechtshänder
 Linkshänder
 Beidhänder

2 Liegt bei dem Patienten eine depressive Störung vor?

- ja nein

2.1 Testwert BDI: _____

3 Liegt bei dem Patienten ein V.a. Demenz vor?

- ja nein V.a. leichte kognitive Störungen, keine Demenz

Screeningverfahren?

- ja nein

wenn ja welche:

- PANDA Wert: _____

- MMST Wert: _____

- andere Tests Wert: _____

Dauer des Kontaktes: _____

Anzahl Kontakte in letzten 8 Wochen? _____

Ca. _____Minuten

_____Kontakte

UPDRS

II. Activities of Daily Living

Speech

- 0-normal
- 1-mildly affected, no difficulty being understood
- 2-moderately affected, may be asked to repeat
- 3-severely affected, frequently asked to repeat
- 4-unintelligible most of time

Salivation

- 0-normal
- 1-slight but noticeable increase, may have nighttime drooling
- 2-moderately excessive saliva, may have minimal drooling
- 3-marked drooling

Swallowing

- 0-normal
- 1-rare choking
- 2-occasional choking
- 3-requires soft food
- 4-requires NG tube or G-tube

Handwriting

- 0-normal
- 1-slightly small or slow
- 2-all words small but legible
- 3-severely affected, not all words legible
- 4-majority illegible

Cutting Food/Handling Utensils

- 0-normal
- 1-somewhat slow and clumsy but no help needed
- 2-can cut most foods, some help needed
- 3-food must be cut, but can feed self
- 4-needs to be fed

Dressing

- 0-normal
- 1-somewhat slow, no help needed
- 2-occasional help with buttons or arms in sleeves
- 3-considerable help required but can do something alone
- 4-helpless

Hygiene

- 0-normal
- 1-somewhat slow but no help needed
- 2-needs help with shower or bath or very slow in hygienic care
- 3-requires assistance for washing, brushing teeth, going to bathroom
- 4-helpless

Turning in Bed/ Adjusting Bed Clothes

- 0-normal
- 1-somewhat slow no help needed
- 2-can turn alone or adjust sheets but with great difficulty
- 3-can initiate but not turn or adjust alone
- 4-helpless

Falling-Unrelated to Freezing

- 0-none
- 1-rare falls
- 2-occasional, less than one per day
- 3-average of once per day
- 4->1 per day

Freezing When Walking

- 0-normal
- 1-rare, may have start hesitation
- 2-occasional falls from freezing
- 3-frequent freezing, occasional falls
- 4-frequent falls from freezing

Walking

- 0-normal
- 1-mild difficulty, day drag legs or decrease arm swing
- 2-moderate difficulty requires no assist
- 3-severe disturbance requires assistance
- 4-cannot walk at all even with assist

Tremor

- 0-absent
- 1-slight and infrequent, not bothersome to patient
- 2-moderate, bothersome to patient
- 3-severe, interfere with many activities
- 4-marked, interferes with many activities

Sensory Complaints Related to Parkinsonism

- 0-none
- 1-occasionally has numbness, tingling, and mild aching
- 2-frequent, but not distressing
- 3-frequent painful sensation
- 4-excruciating pain

III. Motor Exam

Speech

- 0-normal
- 1-slight loss of expression, diction, volume
- 2-monotone, slurred but understandable, mod. impaired
- 3-marked impairment, difficult to understand
- 4-unintelligible

Facial Expression

- 0-Normal
- 1-slight hypomymia, could be poker face
- 2-slight but definite abnormal diminution in expression
- 3-mod. hypomimia, lips parted some of time
- 4-masked or fixed face, lips parted 1/4 of inch or more with complete loss of expression

***Tremor at Rest**

Face

- 0-absent
- 1-slight and infrequent
- 2-mild and present most of time
- 3-moderate and present most of time
- 4-marked and present most of time

Right Upper Extremity (RUE)

- 0-absent
- 1-slight and infrequent
- 2-mild and present most of time
- 3-moderate and present most of time
- 4-marked and present most of time

Left Upper Extremity (LUE)

- 0-absent
- 1-slight and infrequent
- 2-mild and present most of time
- 3-moderate and present most of time
- 4-marked and present most of time

Right Leg Extremity (RLG)

- 0-absent
- 1-slight and infrequent
- 2-mild and present most of time
- 3-moderate and present most of time
- 4-marked and present most of time

Left Leg Extremity (LLG)

- 0-absent
- 1-slight and infrequent
- 2-mild and present most of time
- 3-moderate and present most of time
- 4-marked and present most of time

***Action or Postural Tremor**

RUE

- 0-absent
- 1-slight, present with action
- 2-moderate, present with action
- 3-moderate present with action and posture holding
- 4-marked, interferes with feeding

LUE

- 0-absent
- 1-slight, present with action
- 2-moderate, present with action
- 3-moderate present with action and posture holding
- 4-marked, interferes with feeding

***Rigidity**

Neck

- 0-absent
- 1-slight or only with activation
- 2-mild/moderate
- 3-marked, full range of motion
- 4-severe

RUE

- 0-absent
- 1-slight or only with activation
- 2-mild/moderate
- 3-marked, full range of motion
- 4-severe

LUE

- 0-absent
- 1-slight or only with activation
- 2-mild/moderate
- 3-marked, full range of motion
- 4-severe

RLE

- 0-absent
- 1-slight or only with activation
- 2-mild/moderate
- 3-marked, full range of motion
- 4-severe

LLE

- 0-absent
- 1-slight or only with activation
- 2-mild/moderate
- 3-marked, full range of motion
- 4-severe

***Finger taps**

Right

- 0-normal
- 1-mild slowing, and/or reduction in amp.
- 2-moderate impaired. Definite and early fatiguing, may have occasional arrests
- 3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests.
- 4-can barely perform

Left

- 0-normal
- 1-mild slowing, and/or reduction in amp.
- 2-moderate impaired. Definite and early fatiguing, may have occasional arrests
- 3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests.
- 4-can barely perform

***Hand Movements (open and close hands in rapid succession)**

Right

- 0-normal
- 1-mild slowing, and/or reduction in amp.
- 2-moderate impaired. Definite and early fatiguing, may have occasional arrests
- 3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests.
- 4-can barely perform

Left

- 0-normal
- 1-mild slowing, and/or reduction in amp.
- 2-moderate impaired. Definite and early fatiguing, may have occasional arrests
- 3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests.
- 4-can barely perform

***Rapid Alternating Movements (pronate and supinate hands)**

Right

- 0-normal
- 1-mild slowing, and/or reduction in amp.
- 2-moderate impaired. Definite and early fatiguing, may have occasional arrests
- 3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests.
- 4-can barely perform

Left

- 0-normal
- 1-mild slowing, and/or reduction in amp.
- 2-moderate impaired. Definite and early fatiguing, may have occasional arrests
- 3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests.
- 4-can barely perform

***Leg Agility (tap heel on ground, amp should be 3 inches)**

Right

- 0-normal
- 1-mild slowing, and/or reduction in amp.
- 2-moderate impaired. Definite and early fatiguing, may have occasional arrests
- 3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests.
- 4-can barely perform

Left

- 0-normal
- 1-mild slowing, and/or reduction in amp.
- 2-moderate impaired. Definite and early fatiguing, may have occasional arrests
- 3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests.
- 4-can barely perform

***Arising From Chair (pt. arises with arms folded across chest)**

- 0-normal
- 1-slow, may need more than one attempt
- 2-pushes self up from arms or seat
- 3-tends to fall back, may need multiple tries but can arise without assistance
- 4-unable to arise without help

***Posture**

- 0-normal erect
- 1-slightly stooped, could be normal for older person
- 2-definitely abnormal, mod. stooped, may lean to one side
- 3-severely stooped with kyphosis
- 4-marked flexion with extreme abnormality of posture

***Gait**

- 0-normal
- 1-walks slowly, may shuffle with short steps, no festination or propulsion
- 2-walks with difficulty, little or no assistance, some festination, short steps or propulsion
- 3-severe disturbance, frequent assistance
- 4-cannot walk

***Postural Stability (retropulsion test)**

- 0-normal
- 1-recovers unaided
- 2-would fall if not caught
- 3-falls spontaneously
- 4-unable to stand

***Body Bradykinesia/ Hypokinesia**

- 0-none
- 1-minimal slowness, could be normal, deliberate character
- 2-mild slowness and poverty of movement, definitely abnormal, or dec. amp. of movement
- 3-moderate slowness, poverty, or small amplitude
- 4-marked slowness, poverty, or amplitude

IV-A. Dyskinesien

1. **Dauer: Wie groß ist der Anteil an Dyskinesien tagsüber?**
0 = keine
1 = 1 - 25 % / Tag
2 = 26 - 50 % / Tag
3 = 51 - 75 % / Tag
4 = 76 - 100 % / Tag
2. **Beeinträchtigung: Wie sehr beeinträchtigen Sie die Dyskinesien?**
0 = nicht beeinträchtigt
1 = leicht beeinträchtigt
2 = mäßig beeinträchtigt
3 = schwer beeinträchtigt
4 = vollständig beeinträchtigt
3. **Schmerzhafte Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?**
0 = keine schmerzhaften Dyskinesien
1 = leicht
2 = mäßig
3 = stark
4 = sehr stark
4. **" Early morning " - Dystonien:**
0 = keine
1 = Ja

IV-B: Fluktuationen

5. Können Sie " OFF " - Phasen in Abhängigkeit von der Medikamenten - Einnahme vorhersehen? Ja Nein
6. Kommen von der Medikamenten - Einnahme unabhängige " OFF " - Phasen vor? Ja Nein
7. Treten auch plötzliche " OFF " - Phasen (innerhalb von wenigen Sekunden) auf? Ja Nein
8. Wie groß ist der durchschnittliche Anteil an " OFF " - Phasen tagsüber?
0 = Keine
1 = 1 - 25 % / Tag
2 = 26 - 50 % / Tag
3 = 51 - 75 % / Tag
4 = 76 - 100 % / Tag
9. Haben Sie Gewicht verloren, leiden Sie an Übelkeit oder Erbrechen? Ja Nein
10. Haben Sie Schlafstörungen, wie zum Beispiel Durchschlafstörungen oder übermäßige Müdigkeit? Ja Nein
11. Leiden Sie unter Orthostase? Ja Nein

Stadieneinteilung nach Schwab und England

- 100%** nicht auf fremde Hilfe angewiesen; fähig, alle Alltagsarbeiten ohne Verlangsamung, Schwierigkeiten oder Behinderung auszuführen
- 90%** nicht auf fremde Hilfe angewiesen; fähig, alle Alltagsarbeiten mit geringer Verlangsamung (bis doppelt so lange Zeit), Schwierigkeiten oder Behinderung auszuführen
- 80%** bei den meisten Verrichtungen nicht auf fremde Hilfe angewiesen; fähig, alle Alltagsarbeiten mit Verlangsamung (doppelt so lange oder länger), Schwierigkeiten oder Behinderung auszuführen. Der Haushalt und die allgemeine persönliche Versorgung benötigen den ganzen Tag
- 70%** nicht mehr ganz unabhängig. Größere Schwierigkeiten bei den Alltagsaufgaben, benötigt mehr als 3 bis 4 x solange für dieselben Aufgaben. Der Haushalt und die allgemeine persönliche Versorgung benötigen den ganzen Tag
- 60%** geringe Abhängigkeit; kann das meiste selbst machen, aber sehr langsam, mit großer Mühe, Fehlern, manches nicht mehr möglich
- 50%** Abhängigkeit nimmt zu. Hilfe bei der Hälfte der alltäglichen Arbeiten, Schwierigkeiten bei allem
- 40%** sehr abhängig. Kann mithelfen aber wenig alleine machen
- 30%** Kann mit Mühe noch einige Alltagsaufgaben erledigen, manchmal auch langsam alleine, bzw. beginnt diese alleine. Viel Hilfe nötig
- 20%** Nichts geht mehr alleine. Noch minimale Hilfe bei wenigen Tätigkeiten, schwere Behinderung
- 10%** völlig abhängig, hilflos

Stadieneinteilung nach Schwab und England:

Medikamenteneinnahme zum jetzigen Zeitpunkt

a) Nimmt der Patient/ die Patientin Medikamente zur Behandlung der **Parkinson-Erkrankung** ein?
 JA, wenn ja welche? NEIN

Wirkstoff	mg	Wirkstoff	mg	Weitere Medikamente/ Wirkstoffe	mg
Levodopa + Benzerazid		Amantadin			
Levodopa + Carbidopa		Apomorphin			
Bromocriptin		Biperiden			
Cabergolin		Budepin			
α-Dihydroergocryptin		Dopergin			
Lisurid		Entacapon			
Pergolid		Metixen			
Pramipexol		Selegilin			
Ropinirol		Trihexyphenidyl			

b) Nimmt der Patient/ die Patientin Medikamente zur Behandlung anderer Erkrankungen ein?
 JA, wenn ja welche? NEIN

Medikament	Dosierung	Anzahl Tabletten pro Tag	Medikamente	Dosierung	Anzahl Tabletten pro Tag

9.3 Neuropsychologischer Anamnesebogen

Neuropsychologischer Anamnesebogen

Name: _____

Datum: _____

Patienten-ID: _____

Neurologische Diagnose:

-Schulbildung: Haupt. O , Real. O , Abitur O

-Schulnoten: _____

-Beruf: _____

-derzeitige beruflich. Tätigkeit(berentet): _____

Vorerkrankungen

Hypertonus	NEIN <input type="checkbox"/>	JA <input type="checkbox"/>	seit _____ Jahren
Obstipation	NEIN <input type="checkbox"/>	JA <input type="checkbox"/>	seit _____ Jahren
Diarrhoe	NEIN <input type="checkbox"/>	JA <input type="checkbox"/>	seit _____ Jahren
Schilddrüsenerkrankungen	NEIN <input type="checkbox"/>	JA <input type="checkbox"/>	seit _____ Jahren
Depressive Episode	NEIN <input type="checkbox"/>	JA <input type="checkbox"/>	Anzahl _____ Episoden Zeitpunkt letzte Episode vor _____ Jahren

Soziale Situation

Familienanamnese

Parkinson	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>	Anzahl Angehörige _____
Demenz	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>	Anzahl Angehörige _____
Depression	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>	Anzahl Angehörige _____

Verheiratet O, ledig O, verwitwet O

Kinder: _____

Soziale Kontakte: (Probleme im Alltag?, sozialer Rückzug?)

Lebenssituation

-allein anziehen -einkaufen -kochen -Autofahren

-Ernährung: _____

-Alkohol, Nikotin: _____

-Freizeitaktivitäten, Hobbies: _____

Wohnsituation: _____

Krankheitsgeschichte

Beginn der Symptome: _____

Krankheitsverlauf:

Derzeitige Situation (Vgl. zu vor dem Beginn der Erkrankung)

Organische Symptome(körperliche Beschwerden/ Schmerzen)

Gedächtnis

-kurzfristiges Behalten: _____

-Altgedächtnis: _____

Aufmerksamkeit

-Konzentration:

(TV, Lesen, Unterhaltung)

-Ablenkbarkeit:

(Lärm, Menschenmengen)

-zeitl. Belastbarkeit:

-Verlangsamung:

Sprache

Wortfindungsstörungen O , Satzstellung O, Wortneubildungen O

Objekterkennung/Praxis

(Schwierigkeiten im Umgang mit Alltagsgegenständen)

Orientierung im Alltag

(Schwierigkeiten beim Zurechtfinden in bekannten Umgebungen wie Haus, Stadt, Laden)

Händigkeit re O li O bd O

Vegetativum

(Schlafstörung Ein- und Durchschlafstörung, Schnarchen O)

Persönlichkeit/ Stimmung (Antriebsmangel, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen)

Verhaltensbeobachtung: (Antrieb, Stimmung, Instruktionsverständnis, Mimik, Verhalten unter Zeitdruck, Arbeitstempo etc.)

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meiner Doktormutter Prof. Dr. Daniela Berg. Trotz ihres engen Terminplans war sie jederzeit erreichbar und schaffte Probleme aller Art immer schnell aus dem Weg.

Ebenso wichtig wie ihre fachliche Kompetenz waren für mich ihre Herzlichkeit, Zuverlässigkeit und Hilfsbereitschaft, die das Klima in der gesamten Forschungsgruppe prägen. Dadurch konnte ich meine Datenerhebung in einem sowohl strukturierten als auch menschlich sehr angenehmen Arbeitsumfeld durchführen. Besser hätte die Betreuung nicht sein können. Vielen Dank!

Besonders danke ich Dr. Inga Liepelt-Scarfone, die mich während der ganzen Zeit dieser Arbeit begleitet hat. Viele Stunden und Tage hat sie damit verbracht, Korrektur zu lesen, mich ins Statistikprogramm einzuarbeiten und bei der Datenauswertung anzuleiten. Sie hat motiviert, Nah-, Fern- und seelische Betreuung geleistet, nachgehakt, manchen Hinweis gegeben und ist auch nach langen Arbeitspausen immer sofort wieder miteingestiegen. Liebe Inga, vielen Dank für all Deine Mühe und Geduld!

Weiterhin danke ich dem ärztlichen Team der Abteilung, Dr. Katherina Schweitzer, Dr. Jana Godau, Dr. Alexandra Gaenslen, Dr. Walter Mätzler und Dr. Adriana DiSanto für die neurologische Untersuchung der Patienten und für das Ausfüllen der Anamnesebögen. Sie haben sich immer Zeit für diese Arbeit genommen, und waren in „Notfällen“ immer verfügbar. Vielen Dank für Eure Mühe!

Den Patienten und ihren Angehörigen gilt mein Dank für die oft lange Anfahrt und für das Durchstehen der langen und anstrengenden Untersuchungen, die sie ohne jeden eigenen Nutzen auf sich genommen haben.

Ich danke meinen Eltern Vera und Friedrich Vogel für die Unterstützung und das Vertrauen, die sie mir immer vorbehaltlos zukommen lassen haben. Vielen Dank!

Meinem Mann Kai danke ich für seine kompetente Hilfe bei allen technischen Belangen. Vielen Dank für Deine tatkräftige Unterstützung, Geduld und Ermutigungen!

Meine Kinder haben mir die Zeit, die ich mit dieser Arbeit verbracht habe sehr versüßt. Vielen Dank Euch beiden!