

Validität der Diagnosekriterien für eine Demenz beim  
Morbus Parkinson – Stellenwert der Beurteilung der  
Alltagsaktivitäten und deren Einflussnahme

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Prakash, Deborah Rachel

aus

Karlsruhe

2014

Validität der Diagnosekriterien für eine Demenz beim  
Morbus Parkinson – Stellenwert der Beurteilung der  
Alltagsaktivitäten und deren Einflussnahme

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Prakash, Deborah Rachel

aus

Karlsruhe

2014

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Berg
2. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Ackermann

Widmung

*Solange die Kinder klein sind, gib ihnen Wurzeln.*

*Wenn sie älter geworden sind, gib ihnen Flügel.*

*(aus Indien)*

Meinem Vater, Dr. Ing. Leo J. Prakash  
und seinem Freund und meinem Paten, Hans Joachim Buhl (posthum)

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 Empirischer und theoretischer Hintergrund der Parkinsonerkrankung...	2
1.2 Idiopathisches Parkinson-Syndrom .....	3
1.2.1 Motorische Symptome.....	3
1.2.2 Nicht-motorische Symptome .....	4
1.3 Kognitive Störungen .....	6
1.3.1 Verschiedene Demenzformen .....	6
1.3.2 Milde kognitive Einschränkungen (PD-MCI) .....	8
1.3.3 Demenz bei der Parkinsonerkrankung (PDD) .....	8
1.3.4 Alltagskompetenzen (ADL).....	13
1.3.5 Herausforderung und Rolle des Neuropsychologischen Settings..	15
1.4 Fragestellung .....	17
<b>2. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>19</b>
2.1 Probanden und Rekrutierung.....	19
2.1.1 Einschlusskriterien .....	19
2.1.2 Ausschlusskriterien .....	19
2.2 Material und Methode .....	20
2.2.1 Klinisch- neurologische Untersuchung .....	20
2.2.2 Neuropsychologische Testverfahren .....	22
2.2.3 Fragebögen.....	32
2.3 Domänenzuordnung in Anlehnung an die MDS Level II Tests .....	36
2.4 Versuchsablauf.....	37
2.5 Datenbearbeitung und statistische Analyse .....	39
2.6 Eigenanteil der Promovendin.....	40
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>41</b>
3.1 Charakterisierung der Stichprobe .....	41
3.2 Übereinstimmung der DSM-IV und MDS-Level I Kriterien .....	43
3.2.1 Übereinstimmung der DSM- IV und MDS-Level I Kriterien unter Einbezug der klinischen ADL.....	43

3.2.2	Übereinstimmung der DSM-IV Kriterien und MDS-Level I Kriterien unter Einbezug der ADL Beurteilung durch Angehörige .....	48
3.2.3	Nicht demente Parkinsonpatienten mit Einschränkung der Alltagsaktivität nach Urteil der Angehörigen .....	52
3.3	Profil der Patienten mit schwerwiegenden kognitiven Defiziten mit und ohne signifikanter Alltagseinschränkungen.....	55
3.3.1	Analytischer Gruppenvergleich der Klinik, Motorik und Medikation ... ..	56
3.3.2	Analytischer Gruppenvergleich der neuropsychologischen Leistung .....	58
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>63</b>
4.1	Interpretation der Ergebnisse .....	64
4.1.1	Validität der MDS-Level I Kriterien .....	64
4.1.2	Repräsentieren Parkinson Patienten, die die Level I Kriterien erfüllen mit und ohne Einschränkungen in der fremdbeurteilten Alltagsaktivität unterschiedliche Phänotypen?.....	68
4.2	Limitation der Arbeit.....	75
4.3	Schlussfolgerung und Ausblick.....	76
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>79</b>
<b>6.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>81</b>
6.1	Merkmalsgruppen einer möglichen und wahrscheinlichen PD-D.....	81
6.2	Diagnosekriterien einer möglichen und wahrscheinlichen PD-D .....	82
6.3	Diagnose einer PD gemäß UKBB-Kriterien .....	82
6.4	Auswahl der Testinstrumentarien .....	83
6.4.1	UPDRS III (Motorik).....	83
6.4.2	Stadieneinteilung nach Schwab und England .....	86
6.4.3	Mini-Mental-State Examination (MMSE) .....	87
6.4.4	Beck Depressions Inventar (BDI) .....	89
6.4.5	The Neuropsychiatric Inventory (NPI) .....	92
6.4.6	The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) .....	95
6.4.7	Nürnberger-Alters-Alltagsaktivitäten-Skala (NAA) .....	99
6.4.8	Nürnberger-Alters-Beobachtungs-Skala (NAB) .....	101
6.5	Abbildungsverzeichnis .....	104

6.6 Tabellenverzeichnis .....	105
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>106</b>
<b>8. DANKSAGUNG .....</b>	<b>119</b>
<b>9. LEBENSLAUF .....</b>	<b>120</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimerdemenz
ADL	Activities of daily living
BAXT	Der Berliner Apraxie Test
BDI	Becks Depression Inventar
BNT	Boston Naming Test
CERAD- Plus	The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CI	Cognitive Impairment
DLB	Lewy-Körperchen-Demenz
DSM-IV TR	Revidierte Fassung der Diagnostischen Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen
E-ADL	Erlangen Test
EDS	Excessive Daytime Sleepiness
H&Y	Hoehn and Yahr
IADL	Instrumental Activities Of Daily Living Scale
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ID	Identifikation
IMA	ideomotorische Apraxie
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
(J.)	Jahre
klin.ADL	klinische Beurteilung der Alltagsaktivitäten
L-Dopa	Levodopa
LG I & II	Logisches Gedächtnis I und II
[M]	Mittelwert
M	Männlich
max.	Maximal
MCI	Mild cognitive impairment
MDS	Movement Disorder Society
MMP	Mini Mental Parkinson
MMSE	Minimental Examination Score
MoCA	The Montreal Cognitive Assessment



MOT	Multiple Objekt Test
[N]	Anzahl
NAA	Nürnberger Alters-Alltagsaktivitäten Skala
NAB	Nürnberger Alters-Beobachtungs-Skala
NAI	Nürnberger Altersinventar
NINDS-AIREN	NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke, AIREN: Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
NMSS	Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson disease
NPI	The Neuropsychiatric Inventory
NPV	Negativ Prädiktive Wert
org.	Organische
P	Signifikanzniveau
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
Pat.	Patient
PD	Parkinsonerkrankung
PDD	Demenz bei der Parkinsonerkrankung
PD-MCI	Parkinsonpatienten mit milden kognitiven Einschränkungen
PDnD	Kognitive MDS-Level I Kriterien erfüllt + keine Einschränkungen in den Alltagskompetenzen
PDQ-39	The Parkinson's Disease Questionnaire
PIGD	Phänotyp mit posturaler Instabilität und Gangstörungen
PPV	Positiv Prädiktive Wert
PR	Prozentrang
Praxis-a	Konstruktive Praxis Abrufen
QOL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
RBD	REM Sleep behavior disorder
REM	REM Sleep behavioral disorder
RW	Rohwert
S.	Seite
[SD]	Standardabweichung
SE	Sensitivität
s.o.	Siehe oben
SP	Spezifität

s.u.	Siehe unten
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TL-D	Tower of London – Deutsche Version
TMT	Trail Making Test
TMT-A	Trail Making Test A
TMT-B	Trail Making Test B
trRW	Transformierter Rohwert
u. a.	Unter anderem
UKBB	UK Brain Bank Kriterien
UMSARS	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
UPDRS III	Unified Parkinson's Disease Rating Scale III
v. a.	Vor allem
vgl.	Vergleiche
VOSP	Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung
W	Weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WL-a	Wortliste abrufen
WL-l	Wortliste lernen
WL-w	Wortliste wiedererkennen
WMS-R	Revidierte Fassung der Wechsler Gedächtnistests
z.B.	Zum Beispiel
%	Prozent
&	Und
∅	Keine
<	Kleiner
±	Plus/minus
≥	Größer-gleich
↓	Niedriger

## 1. EINLEITUNG

Motorische Symptome stehen bei der Erkrankung des Morbus Parkinson, wie schon von James Parkinson 1817 im „Essay of the Shaking Palsy“ (Parkinson, 2002) beschrieben wurde, im Mittelpunkt. Aktuelle Untersuchungen in Klinik und Forschung kommen aber immer deutlicher zu dem Ergebnis, dass eine Reihe kognitiver und emotionaler Veränderungen im Rahmen dieser Erkrankung auftreten und den Verlauf der Krankheit und das Umfeld des Erkrankten beeinflussen (Bassetti, 2011; Emre, 2003; Reichmann et al., 2009; Shulman et al., 2001). Bezieht man die kognitive, emotionale und psychosoziale Komponente mit in die diagnostischen und therapeutischen Interventionen ein, dann wird man den Betroffenen so gerecht wie es die formulierte Definition der WHO Verfassung von 1976 ausdrückt: Gesundheit „ist ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen“ (WHO, 2009).

Fortschritte in der Entwicklung von Behandlungsmöglichkeiten der motorischen und kognitiven Symptome (Aarsland et al., 2003b; Calleo et al., 2012; Emre et al., 2004; Liepelt et al., 2008; Seppi et al., 2011) geben Anlass, standardisierte und valide Diagnosekriterien und Diagnoseverfahren zu fordern (Maetzler et al., 2009), die zeitökonomisch, gut zugänglich und international verbreitet sind.

Klinische diagnostische Kriterien für die mit der Parkinsonerkrankung assoziierte Demenz wurden von der Movement Disorder Society (Dubois et al., 2007) aufgestellt. Sie basieren auf der von Emre und Mitarbeitern formulierten Expertenmeinung für eine mögliche und wahrscheinliche Demenz bei Parkinsonpatienten (Emre et al., 2007a). Mit Hilfe dieser Kriterien fließen motorische und nicht motorische Merkmale wie Kognition, Emotion und psychiatrische Störungen, die besonders bei Parkinsonerkrankten zu beobachten sind, in die Diagnosestellung ein.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Diagnosekriterien der Movement Disorder Society (MDS- Level I und Level II Kriterien). Sie validiert diese mit den herkömmlichen DSM-IV TR Kriterien. Außerdem beleuchtet sie die Rolle der Alltagsaktivitäten und deren Einflussfaktoren (Motorik, Kognition, Verhalten, Stimmung und Lebensqualität).

### **1.1 Empirischer und theoretischer Hintergrund der Parkinsonerkrankung**

Die Parkinsonerkrankung ist heute nach der Morbus Alzheimer Erkrankung die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (de Lau et al., 2006). Ihre Prävalenz wird auf 200/100.000 Einwohner geschätzt (Masuhr et al., 2007). Die Rate der jährlichen Neuerkrankungen wird mit 0,1 auf 1000 Einwohner angegeben (Mumenthaler et al., 2008). Männer sind insgesamt etwas häufiger betroffen als Frauen (de Lau et al., 2006).

Ursächlich liegt beim Parkinsonsyndrom eine progrediente Degeneration der Basalganglien vor. Dopaminerge Neurone in der Pars compacta der Substantia nigra gehen zugrunde und führen zu einem Defizit des Neurotransmitters Dopamin (Bartels et al., 2009; Farlow et al., 2008; Wichmann et al., 2003). Dadurch ist der komplexe Regelkreis zwischen Kortex, Basalganglien und Thalamus gestört und führt zu einer Kaskade veränderter Aktivität in den Kernen der Basalganglien. U. a. aus daraus resultierender verminderter Stimulation des frontalen Kortex können motorische, vegetative und kognitive Manifestationen des Parkinsonsyndroms erklärt werden (Bartels et al., 2009; Wichmann et al., 2003). In der Substantia nigra finden sich stets Veränderungen in Form eines Untergangs melaninhaltiger Neurone und einer Zunahme der Fasergliazellen. Andere melaninpigmenthaltige Hirnstammkerne weisen diese Veränderungen auch auf, jedoch unregelmäßiger. Im Cytoplasma der Ganglienzellen lassen sich sogenannte Lewy-Körper finden, die hauptsächlich Neurofilamente, bestehend aus aggregiertem  $\alpha$ -Synuclein und Ubiquitin, enthalten (Bartels et al., 2009; Mumenthaler et al., 2008). Diese Lewy-Körper sind ein charakteristisches histologisches Schädigungsmuster der Erkrankung nicht jedoch pathognomonisch, da sie auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen vorkommen (Jellinger, 2009).

Die Ätiologie der Parkinsonerkrankung ist bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht endgültig geklärt. Anhand der Ätiopathogenese werden Parkinsonsyndrome in folgende Gruppen unterteilt. In das Idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS), das Familiäre Parkinsonsyndrom, das Symptomatische Parkinsonsyndrom, andere neurodegenerative Erkrankungen

mit Parkinsonsymptomen und hereditäre Erkrankungen mit Parkinsonsymptomen (Mumenthaler et al., 2008).

## **1.2 Idiopathisches Parkinson-Syndrom**

Das idiopathische Parkinson- Syndrom (IPS) wird an dieser Stelle ausführlicher behandelt, da die für diese Arbeit untersuchten Probanden dieser Gruppe angehören. Mit 75% der Parkinsonsyndrome macht es die größte Gruppe der Parkinson Syndrome aus (Mumenthaler et al., 2008). Die Ätiologie des IPS ist weitgehend ungeklärt. Es gibt jedoch verschiedene Erklärungsansätze und Hypothesen, die Gegenstand aktueller Diskussionen sind. Derzeit geht man in der Ursachenforschung des IPS von einer multifaktoriellen Genese, einer Kombination aus Altersdefiziten, Umweltfaktoren und genetischer Prädisposition aus, da sie dieselben pathogenetischen Mechanismen aktivieren, die letztlich zum progressiven Zelltod dopaminergener Neurone führen (Jenner et al., 2006).

Das IPS besteht aus motorischen und nicht-motorischen Symptomen. Entsprechend den vorherrschenden motorischen Symptomen existiert eine alte Einteilung in drei Subgruppen (Mumenthaler et al., 2008). Der häufigste Typ ist mit 42% der Äquivalenztyp. Akinese, Rigor und Tremor sind bei diesem etwa gleich stark ausgeprägt. Zu 35% kommt der Akinetisch Rigide Typ vor, bei diesem prägen Akinese und Rigor das Krankheitsbild. Der Tremor fehlt oder ist minimal ausgebildet. Beim Tremor-Dominanztyp, der zu 24% vorkommt, ist der Tremor das vorherrschende Symptom. In der Literatur finden sich Hinweise, dass Patienten vom Tremor-Dominanztyp keine oder wenig kognitive Defizite aufweisen, Patienten mit einer Dominanz von Akinese und Rigor jedoch ein breites Spektrum an kognitiven Störungen entwickeln (Aarsland et al., 2003a).

### **1.2.1 Motorische Symptome**

Die motorischen Symptome werden mit Hilfe der „Symptomtrias“: Rigor, Tremor und Brady-/Akinese beschrieben. Der Rigor resultiert aus „einem erhöhten Muskeltonus mit gleichbleibend wächsernem Dehnungswiderstand der Beuger und Strecker“ und betrifft sowohl die Axial- als auch die Extremitätenmuskulatur. (Masuhr, 2005) Der Tremor ist bei der PD typischerweise ein

distaler Ruhetremor, der in der Regel zunächst die Hände betrifft. (Hufschmidt, 2009). Mit einer Frequenz von 4-6/s und stark variabler Amplitude ist er häufig das erste Zeichen der Erkrankung. Die Akinese tritt in der Regel als Bradykinese (Bewegungsverlangsamung) und/oder Hypokinese (Bewegungsamplitudenverminderung) auf. Sie ist Ausdruck des Verlustes der Automatie physiologischer Bewegungsabläufe (Masuhr, 2005). Sie manifestiert sich z. B. in einem kleinschrittig schlüpfenden Gang, Start- und Wendehemmungen, Micrographie, Hypomimie, Dysphonie und Dysarthrie. Zusätzliches Leitsymptom kann die posturale Instabilität sein. Gestörte Haltungs- und Stellreflexe führen zu Retro- oder Propulsionstendenzen v. a. nach passiver Auslenkung (Hufschmidt, 2009).

### **1.2.2 Nicht-motorische Symptome**

Zu diesen zählen kognitive Störungen, psychiatrische, vegetative/autonome und andere Symptome. Es sind in ihrer Gesamtheit Begleiterscheinungen, die die Lebensqualität der Betroffenen und die des sozialen Umfeldes beeinflussen (Aarsland et al., 1999; Bassetti, 2011; Emre, 2003; Reichmann et al., 2009; Schrag et al., 2000; Shulman et al., 2001).

#### **1.2.2.1 Psychiatrische Symptome**

Sie umfassen v. a. Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Affektive Störungen (Major Depression, Manie, Angststörungen, Gereiztheit, Wut, Aggression). Sie können als Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz angesehen werden und die Diagnose einer Demenz unterstützen. Sie scheinen aber nicht von Nutzen zu sein, um eine Demenz bei der Parkinsonerkrankung (PDD) von einer Lewy-Körperchen-Demenz (DLB) und Alzheimerdemenz (AD) zu unterscheiden (s.S.7) (Emre et al., 2007a). Ein bekanntes Instrument, diese Begleiterscheinungen zu erheben, ist das Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994). Aufgrund der Häufigkeit und Bedeutung für die vorliegende Arbeit wird auf folgende genauer eingegangen.

**Halluzinationen** sind eine häufige Erscheinung, die besonders bei Patienten mit IPS in Folge der Medikation auftreten, aber auch bei Parkinsonpatienten

vorkommen, die keine Parkinsonmedikamente einnehmen (Friedman, 2010). Aarsland und Mitarbeiter publizierten Halluzinationen bei Parkinsonpatienten als Prädiktor für eine spätere PDD und für eine häufigere Unterbringung in Pflegeheimen (Aarsland et al., 2003a; Aarsland et al., 2000). Unterstützend liefern verschiedene Referenzen (Aarsland et al., 2001b; Aarsland et al., 2007; Aarsland et al., 2001c; Fenelon et al., 2000) Prävalenzen von 45-65% bei dementen Parkinsonpatienten. Visuelle Halluzinationen sind dabei doppelt so häufig wie auditive Halluzinationen. In der Mehrheit sind sie komplex geformt (Aarsland et al., 2001b; Fenelon et al., 2000; Mosimann et al., 2006).

**Wahnvorstellungen** sind seltener als Halluzinationen, obwohl sie häufig mit diesen koexistieren. Mit einer Prävalenz von 25-30% bei der PDD (Aarsland et al., 2001b; Aarsland et al., 2007; Aarsland et al., 2001c) sind sie seltener als bei der AD und DLB. Sie äußern sich in Form von paranoiden Wahnideen wie z.B. der Untreue des Partners oder der Vorstellung fremder Menschen, die im gleichen Haus wohnen.

**Depressionen** treten bei ca. 35% aller Parkinsonpatienten unabhängig vom Erkrankungsstadium auf (Reijnders et al., 2008). Sie sind das häufigste neuropsychiatrische Begleitsymptom (Shulman et al., 2001). Eine Major Depression wird bei 9% der nicht dementen und 13% der dementen Parkinsonpatienten (Aarsland et al., 2001b) festgestellt. Sie kommt damit zwar seltener als bei der DLB vor, ist aber schwerer ausgeprägt als bei der AD (Aarsland et al., 2001b; Starkstein et al., 1996).

**Apathisches Verhalten** in Form verminderter Spontanität, Verlust der Motivation, des Interesses und des zielgerichteten Verhaltens zeigen 54% der mild bis moderat betroffenen PDDler (Aarsland et al., 2007), während eine Apathie bei PDIern nur zu 17% (Aarsland et al., 2001d) zu verzeichnen ist.

### 1.2.2.2 Vegetative/Autonome Symptome

Sie äußern sich in orthostatischer Hypotension, in vermehrtem Speichelfluss (Sialorrhoe) und Talgproduktion (Salbengesicht), Genitouretrale Dysfunktionen (Blasenstörungen, reduzierte Libido bis Impotenz), Intestinalen Manifestationen (chronische Obstipation), Störungen der Thermoregulation u. a. Diese Begleit-

symptome treten häufiger und in schwererer Form bei PDlern als in der gesunden Bevölkerung auf (Siddiqui et al., 2002). Unbekannt ist, ob ihre relative Häufigkeit zwischen PD und PDDLern verschieden ist (Emre et al., 2007a).

### 1.2.2.3 Andere Symptome

Hierzu zählen in dieser Arbeit Schlafstörungen, sensorische Auffälligkeiten wie Geruchsempfindungsstörungen, Missempfindungen der Haut und Schmerzen.

**Schlafstörungen** in Form von REM Sleep behavior disorder (RBD), Excessive Daytime Sleepiness (EDS) und die Schlafqualität spielen insbesondere beim IPS und PDD eine Rolle. Hinsichtlich der REM-Schlafstörungen (RBD= REM Sleep behavioral disorder) wird angenommen, dass sie nicht nur assoziiert mit Halluzinationen vorkommen, sondern einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entstehung einer PDD darstellen (Sinforiani et al., 2006). Patienten mit RBD zeigen zudem Beeinträchtigungen in einigen logischen Fähigkeiten (Sinforiani et al., 2006). Die EDS wird ebenfalls als zusätzlicher Risikofaktor für eine spätere PDD beschrieben (Gjerstad et al., 2002). In denselben Untersuchungen wurde zudem deutlich, dass EDS häufiger bei dementen Parkinsonpatienten mit der Ausprägung des Phänotyps mit posturaler Instabilität und Gangstörungen (PIGD) als bei PDDLern ohne PIGD vorkommen.

**Geruchsempfindungsstörungen**, die sich in Form einer Hypo- bis Anosmie äußern, kommen bei ca. 82% der Parkinsonpatienten unabhängig von der Erkrankungsdauer und Erkrankungsschwere vor (Double et al., 2003). Man geht davon aus, dass Schädigungen des olfaktorischen Systems ein Frühsymptom der PD darstellen und eventuell zur Diagnosefindung beitragen können (Braak et al., 2003; Daum et al., 2000; Katzenschlager et al., 2004).

## 1.3 Kognitive Störungen

### 1.3.1 Verschiedene Demenzformen

Verschiedene Ätiologien führen zu verschiedenen Formen der Demenz. Degenerative Erkrankungen des Nervensystems führen u. a. zum M. Alzheimer, M. Pick, zu Progressiver Supranukleären Lähmung, zur Lewy Body Krankheit



oder zum Morbus Parkinson, die mit unterschiedlichen Formen der Demenz einhergehen. Zerebrovaskuläre Erkrankungen verursachen eine Multiinfarkt-Demenz oder die Demenz bei Mikroangiopathie. Auch Noxen (Alkohol, Drogen, Medikamente) Infektionen, Stoffwechselstörungen, Neoplasien und Epilepsien können Ursache einer Demenz sein.

Von großer Relevanz, aus therapeutischer Sicht und für die vorliegende Arbeit, ist die Differenzierung der Demenz beim Morbus Parkinson von der Demenz vom Alzheimer-Typ und der Demenz vom Lewy-Körperchen-Typ.

Die **Demenz vom Alzheimer-Typ (AD)** ist eine neurodegenerative Erkrankung, die in ihrer häufigsten Form bei Personen über dem 65. Lebensjahr auftritt (Ferri et al., 2005). Zunehmende Verschlechterungen der kognitiven Leistungsfähigkeit gehen in der Regel mit einer Verschlechterung der täglichen Aktivitäten, mit Verhaltensauffälligkeiten und neuropsychologischen Symptomen einher. Typische histopathologisch-anatomische Korrelate sind Zell- und Gewebsveränderungen wie Alzheimer- Neurofibrillen, senile Plaques, Zellnekrosen und Gefäßwandamyloidosen (Delank, 2006).

Die **Lewy-Körperchen-Demenz (DLB)** zeigt symptomatische und neuropathologische Überschneidungen, sowohl mit der AD als auch mit der PDD (McKeith et al., 2005). Die DLB gehört wie die PDD zu den  $\alpha$ -Synukleinopathien (McKeith et al., 2004). Typisch für diese Demenzform sind neben den Parkinsonsymptomen, schwankende Aufmerksamkeit und Wachheit sowie wiederkehrende detailreiche Halluzinationen (McKeith et al., 2005). Da motorische Störungen und die Demenzsymptomatik bei der DLB innerhalb eines kurzen Zeitintervalls auftreten, wird empfohlen die sogenannte „1-Jahres Regel“ anzuwenden (Emre et al., 2007a; McKeith et al., 1996). Diese besagt, dass sich kognitive Defizite frühestens ein Jahr nach Beginn der motorischen Defizite manifestieren.

### **1.3.2 Milde kognitive Einschränkungen (PD-MCI)**

Sogenannte milde kognitive Beeinträchtigungen präsentieren sich bei 24-36% der Parkinsonpatienten schon im frühen Krankheitsverlauf (Aarsland et al., 2010a; Foltynie et al., 2004; Muslimovic et al., 2005) auch ohne, dass eine Demenz vorliegt (Aarsland et al., 2009; Williams-Gray et al., 2007) oder der Patient medikamentös behandelt wird (Aarsland et al., 2009). Einschränkungen bestehen schwerpunktmäßig hinsichtlich Gedächtnis, visuoräumlichen und Aufmerksamkeit/exekutiven Leistungen (Aarsland et al., 2010a). Es hat sich herausgestellt, dass kognitive Einschränkungen bei der PD ohne Demenz zukünftigen kognitiven Abbau einschließlich der Entwicklung einer PDD prognostizieren (Caviness et al., 2007; Janvin et al., 2006; Williams-Gray et al., 2007). Die PD-MCI zu diagnostizieren stellt eine große Herausforderung dar, weshalb aktuelle Arbeiten sowohl über valide Instrumente als auch neue Cut-Offs für kognitive Testungen diskutieren, um sie frühzeitig zu diagnostizieren und eine Abgrenzung gegenüber der PDD zu ermöglichen. Eine Herausforderung, die auch für die vorliegende Arbeit gilt.

### **1.3.3 Demenz bei der Parkinsonerkrankung (PDD)**

Kognitive Störungen wie die Demenz werden bei der Parkinsonerkrankung den nicht-motorischen Symptomen zugeordnet. Die Aufmerksamkeit hinsichtlich der nichtmotorischen Symptome bei der PD gewinnen sowohl auf wissenschaftlicher als auch auf klinischer Ebene stetig an Zuwachs.

Parkinsonpatienten weisen ein 6fach erhöhtes Risiko gegenüber der gesunden Bevölkerung auf, eine Demenz zu entwickeln (Aarsland et al., 2001a; Emre et al., 2007a). Nach langjährigem Bestehen eines IPS entwickeln ca. 30% der Betroffenen (Emre et al., 2007a) ein dementielles Syndrom. Nach einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren liegt bei bis zu 75% der PD Patienten eine Demenz vor (Aarsland et al., 2010b).

Die Ätiologie der kognitiven Beeinträchtigungen ist bis heute nicht endgültig geklärt, es scheinen aber histopathologisch auffällige Lewy-Körperchen, die in stärkerem Ausmaß u.a. in kritischen Regionen zu finden sind, eine wichtige Rolle zu spielen (Aarsland et al., 2005; Emre, 2003). Risikofaktoren stellen ein

hohes Lebensalter (>70 Jahre), schwerer Parkinsonismus, Rigidität, Posturale Instabilität, Gangstörungen und schon vorher bestehende milde kognitive Beeinträchtigungen dar (Aarsland et al., 2010b; Emre et al., 2007a). Weitere Risikofaktoren sind zu einem frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf auftretende Halluzinationen (Aarsland et al., 2003a).

Die Störung einer PDD umfasst vorwiegend frontallhirnassoziierte Funktionen. Klinisch kennzeichnend für die PDD sind ein nicht sicher einzuordnender Beginn und ein langsam fortschreitender kognitiven Verfall mit einem überwiegend dysexecutiven Syndrom. Begleitet wird sie häufig durch eine Vielzahl von Verhaltens- Symptomen wie Halluzinationen, Depression, Angst und exzessiver Tagesschläfrigkeit (Caballol et al., 2007). Ihre Erscheinungsformen sind sehr variabel, phänomenologisch aber von der AD als „Kortikale Demenz“ abgrenzbar. Um sie von der DLB zu unterscheiden wendet man vor allem die auf McKeith zurückführbare „1-Jahres Regel“ (McKeith et al., 1996) an.

Zur Diagnosestellung werden im klinischen Alltag die ICD-10 Diagnosekriterien, Kapitel V (Dilling et al., 2008) angewendet. Forschungszwecken dienen oftmals die DSM-IV TR Kriterien (Sass et al., 2003). Emre und Mitarbeiter erarbeiteten 2007 Empfehlungen zur sichereren Diagnosefindung einer möglichen und wahrscheinlichen PDD, auf deren Grundlage die MDS- Level I und Level II Verfahren entstanden.

#### **1.3.3.1 Definition der PDD im DSM-IV-TR**

Im Kapitel Delir, Demenz, Amnestische und Andere Kognitive Störungen wird im DSM-IV-TR (Sass et al., 2003) die Demenz definiert. Es wird unterschieden zwischen der Demenz vom Alzheimer Typ (294.1x), der vaskulären Demenz (290.4x), der Demenz aufgrund anderer medizinischer Krankheitsfaktoren, worunter auch die Demenz beim primären Parkinsonsyndrom fällt, und der nicht-näher-bezeichneten Demenz (294.8). Es müssen folgende Kriterien erfüllt sein, eine Demenz aufgrund einer Parkinsonerkrankung diagnostizieren zu können. Die Entwicklung multipler kognitiver Defizite zeigen sich sowohl durch eine Gedächtnisbeeinträchtigung (beeinträchtigte Fähigkeit neue Informationen

zu erlernen oder früher Gelerntes abzurufen) als auch durch mindestens eine der folgenden kognitiven Störungen: Aphasie, Apraxie, Agnosie und/oder Störung der Exekutivfunktionen. Die kognitiven Defizite verursachen jeweils in bedeutsamer Weise Beeinträchtigungen in sozialen oder beruflichen Funktionsbereichen und stellen eine deutliche Verschlechterung gegenüber einem früheren Leistungsniveau da. Anamnese, körperliche Untersuchung oder Laborbefunde müssen Hinweise liefern, dass das Störungsbild die direkte körperliche Folge eines medizinischen Krankheitsfaktors außer einer Alzheimer oder vaskulären Demenz ist. Ausgeschlossen werden muss außerdem, dass die Defizite ausschließlich im Verlauf einer Delirs auftreten (siehe auch S. 13, Abb. 1.1)

#### **1.3.3.2 Definition der PDD laut Emre und Mitarbeitern**

Emre und seine Mitarbeiter ermittelten 2007 epidemiologische, klinische, unterstützende und pathologische Merkmale der PDD, so dass es ihnen möglich war, darauf basierende klinische Diagnosekriterien für eine wahrscheinliche und mögliche Demenz bei der Parkinsonerkrankung zu entwickeln und in Form einer Expertenmeinung zu veröffentlichen (Emre et al., 2007a). Laut Emre und Mitarbeitern darf die Diagnose einer PDD gestellt werden, wenn sich die Demenz im Kontext einer vorher bestandenen, mittels UKBB Kriterien (Hughes et al., 1992) gesicherten Parkinsonerkrankung entwickelt hat. Die PDD ist zudem charakterisiert durch Beeinträchtigungen in mindestens zwei der folgenden kognitiven Domänen: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Exekutiv- und visuo-räumlichen Funktionen. Diese müssen schwer genug sein, um ursächlich zu Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) zu führen. Häufig werden zusätzlich Auffälligkeiten hinsichtlich Emotionen und Verhalten wie affektive Störungen, Halluzinationen und Apathie erhoben. Dies sind keine die Diagnose unsicher oder ausschließende Merkmale.

Emre und Mitarbeiter stellten auf der Basis ihres PDD Profils vier Merkmalsgruppen zusammen, anhand derer die Diagnosekriterien für eine wahrscheinliche und mögliche PDD basieren:

Die Diagnose einer PDD ist wahrscheinlich, wenn beide Kernmerkmale vorliegen, zwei oder mehr kognitive Domänen pathologisch auffällig sind und keine die Diagnose unsicher aber nicht ausschließende bzw. keine ausschließende Merkmale vorliegen.

Zur Diagnosestellung einer möglichen PDD müssen folgende Gegebenheiten erfüllt sein: Beide Kernmerkmale sind gegeben, hinsichtlich der klinischen Merkmale ist mindestens eine kognitive Domäne pathologisch auffällig und es können, müssen aber keine Verhaltensauffälligkeiten vorliegen. Alternativ liegt ein Merkmal vor, dass die Diagnose unsicher aber nicht ausschließt. Ein die Diagnose ausschließendes Merkmal darf nicht vorliegen.

Im Anhang werden sowohl die Merkmalsgruppen (6.1) als auch die Kriterien für eine mögliche und wahrscheinliche PD-D (6.2) dargestellt.

### **1.3.3.3 MDS-Level I und II Kriterien von Dubois und Mitarbeitern**

Basierend auf den oben beschriebenen Diagnosekriterien entwickelten Dubois, Burn und Mitarbeiter 2007 ein Prozedere, dessen Ziel es ist, die Diagnosefindung der PDD zu operationalisieren und für die klinische Praxis zugänglich zu machen (Dubois et al., 2007). Mit Hilfe eines zweistufigen Prozesses (MDS- Level I und Level II Kriterien) schlagen sie dafür praktische klinische Leitlinien vor.

#### **MDS-Level I Kriterien**

Sie sollen als Screening Verfahren für die Diagnose einer PDD dienen und können direkt am Patienten erhoben werden. Bleibt die Diagnose danach unsicher oder soll sie spezifischer sein, so kann sie durch die Level II Testung ergänzt werden. Folgende 5 Kriterien müssen erfüllt sein, um die Diagnose einer PDD zu rechtfertigen:

1. sichere Diagnose einer Parkinsonerkrankung gemäß UKBB Kriterien.
2. Parkinsonerkrankung entwickelte sich vor Beginn der Demenz.
3. die Parkinsonerkrankung ist verbunden mit einem allgemeinen Rückgang der kognitiven Leistung (MMSE <26).

4. die kognitiven Defizite sind schwer genug, um die Alltagskompetenzen (ADL) zu beeinträchtigen.
5. die Beeinträchtigung betreffen mehr als eine kognitive Domäne (Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Visuo-Konstruktion und Gedächtnis).

Das Vorhandensein von Verhaltens- und Neuropsychiatrischen Symptomen (Apathie, Depression, Halluzinationen, EDS) sind nicht obligat, unterstützen aber die Diagnose einer wahrscheinlichen PDD. Das gleichzeitige Vorliegen einer Major Depression, eines Deliriums oder anderer Abnormitäten macht die Diagnosen der PDD unsicher und sind deshalb auszuschließen.

Diese MDS-Level I Kriterien werden in der vorliegenden Arbeit gegenüber den DSM-IV Kriterien validiert.

### **MDS- Level II Tests**

Dieses Untersuchungssetting soll dabei helfen, eine unsichere Diagnose zu konkretisieren, die Beeinträchtigungen detaillierter zu beschreiben und/oder Behandlungsfortschritte aufzuzeigen. Verschiedene Tests finden Anwendung um vor allem folgende Domänen abzubilden:

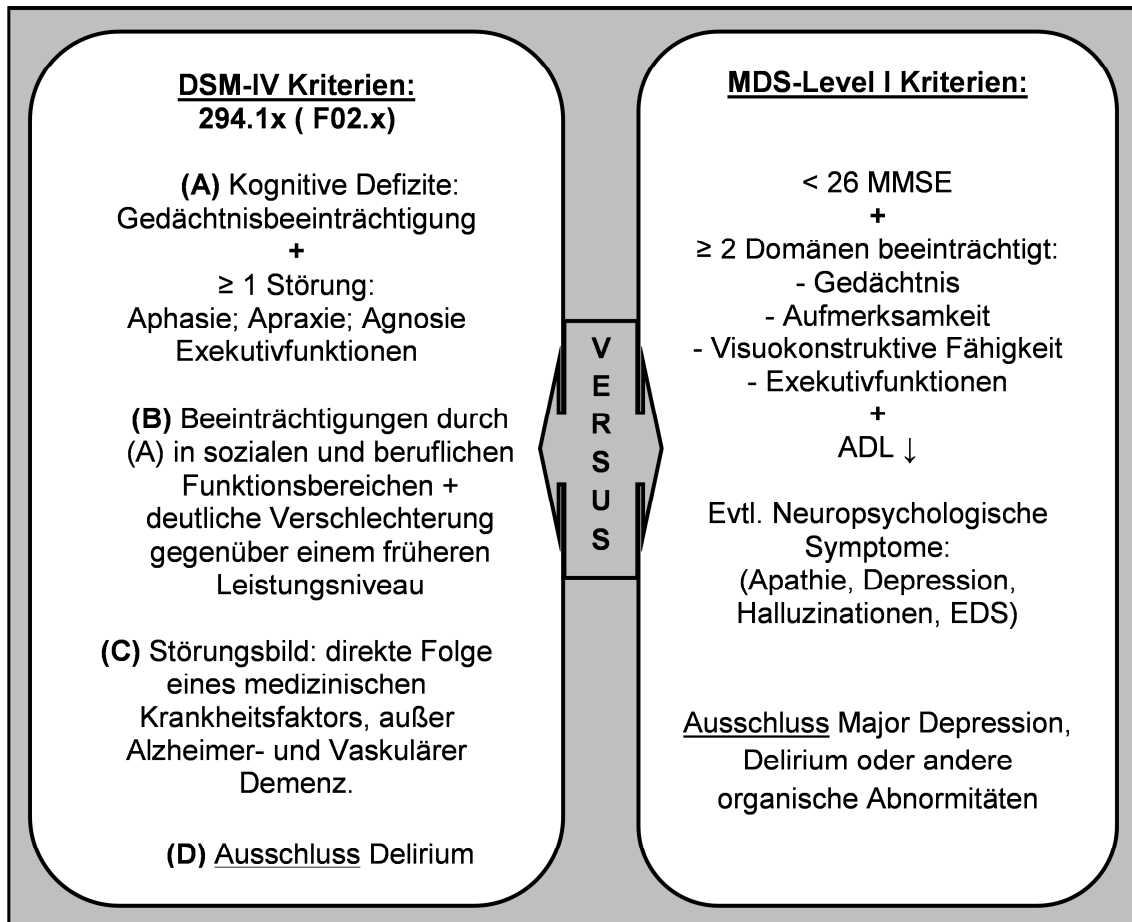
1. Allgemeine Leistungsfähigkeit
2. Exekutivfunktionen
3. Gedächtnis
4. Instrumentale Funktionen
5. Neuropsychiatrische Funktionen

Auch die MDS-Level II Testung wurde in der vorliegenden Arbeit angewandt. Sie diene zur Darstellung eines neuropsychologischen Leistungsprofils der Probanden. Diese Leistungen werden im Gruppenvergleich analysiert.

#### **1.3.3.4 Gegenüberstellung DSM-IV und MDS- Level I Kriterien**

Die Gegenüberstellung der DSM-IV Kriterien versus MDS-Level I Kriterien zeigt, dass bei Dubois, Burn und Mitarbeitern die Gedächtnisstörung kein Leitsymptom der PDD darstellt. Neuropsychologische Symptome bekommen

bei den MDS-Level I Kriterien eine höhere Gewichtung, die Diagnosestellung hängt aber nicht entscheidend von deren Vorhandensein ab.



**Abbildung 1.1: Gegenüberstellung der DSM-IV versus MDS-Level I Kriterien**

Legende: MMSE: Minimental Status Examination; ADL: Alltagsaktivitäten; EDS: Excessive Daytime Sleepiness; org: organische

#### 1.3.4 Alltagskompetenzen (ADL)

Für die Diagnosestellung der PDD war und bleibt die Leistung der Alltagskompetenzen ausschlaggebend. Die kognitiven Defizite müssen entsprechend den MDS- Level I Kriterien für die Diagnose einer PDD schwer genug sein, um die Bewältigung der Alltagsaufgaben einzuschränken. Auszuschließen ist zudem, dass die Einschränkungen durch motorische oder autonome Symptome verursacht wurden (Dubois et al., 2007). Dass in der Literatur um die Rolle der ADL keine Einigkeit herrscht, zeigt der Artikel von

Young, Granic und Mitarbeitern, in dem sie Schwierigkeiten in der Bewältigung der Alltagskompetenzen auch bei nicht dementen Parkinsonpatienten beschreiben (Young et al., 2010). Diese Vermutung würde die Annahme unterstützen, dass Defizite der Exekutivfunktionen, die der wichtigste Prädiktor hinsichtlich verminderter Alltagsfunktionen bei PDlern ist, schon im frühen Krankheitsverlauf dominieren (Cahn et al., 1998; Foster et al., 2011). Die Multidimensionalität der Einflussfaktoren zeigt sich zudem darin, dass postuliert wird, dass Gedächtnisdimensionen (Verbales Gedächtnis, Verbales Kurzzeitgedächtnis, Figurales Gedächtnis) nachhaltig die praktische Alltagsbewältigung und das Sozialverhalten beeinflussen (Ringendahl et al., 2000). Neuere Untersuchungen zeigen, dass eine geminderte Aufmerksamkeitsleistung eine wichtige Determinante der ADL bei PDDlern ist (Bronnick et al., 2006). Nicht zu unterschätzen ist der Einfluss der psychiatrischen und anderer nicht-motorischer Symptome auf die ADL und Lebensqualität. So zeigen Weintraub und Mitarbeiter, dass eine zunehmende Schwere einer Depression und schlechter werdende Kognition mit zunehmender Alltagsunfähigkeit assoziiert sind (Weintraub et al., 2004).

Es existieren einige Instrumente zur Beurteilung der ADL, (Hobson et al., 2001; Sabbagh et al., 2007; Shulman et al., 2008; Young et al., 2010) jedoch nur wenige, die versuchen zwischen dementen und nicht dementen zu unterscheiden (Dujardin et al., 2010a; Rosenthal et al., 2010). Doch hinsichtlich der positiven Entwicklung therapeutischer Interventionsmöglichkeiten, wie z.B. mittels Rivastigmin, das einen positiven Einfluss auf die Kognition und auf die ADL zu haben scheint, (Maidment et al., 2006; Olin et al., 2010) ist eine klinisch sichere Diagnosefindung von hohem Stellenwert. Gefordert werden Vorgehensweisen, die es ermöglichen Alltagskompetenzen objektiv und reproduzierbar zu erheben, um Fehleinschätzungen durch Fremd- und Selbstbeurteilungen zu minimieren. So gelang es Shulman und Mitarbeitern eine Diskrepanz zwischen subjektiven und objektiven Einschätzungen der ADL-Funktion aufzuzeigen. In vier der fünf Aufgaben kam es zur Überschätzung der Leistungsfähigkeit durch den Probanden (Shulman et al., 2006).



Uns interessiert, welchen Einflussfaktoren das Urteil der ADL durch Angehörige unterliegt und ob deren Urteil verlässlich ist.

### **1.3.5 Herausforderung und Rolle des Neuropsychologischen Settings**

Herausforderung und Schwierigkeit bei der Diagnosefindung der PDD ist sicherlich die schwere Abgrenzbarkeit von anderen Demenzformen und den milden kognitiven Einschränkungen. Neuropsychiatrische Symptome wie Apathie, Depression, Halluzinationen und EDS unterstützen zwar die Diagnose der PDD, müssen jedoch nicht unumgänglich präsent sein (Emre et al., 2007a). Aus unserer Sicht könnten weitere relevante Herausforderungen sein, dass erlebte Defizite im Rahmen neuropsychologischer Untersuchungen zu Angst und Unsicherheit bei Patienten führen und nachfolgende Testergebnisse verfälschen. Andererseits können Leistungsfluktuationen und/oder motorische Beeinträchtigungen bei nicht erfahrenen Untersuchern zu Fehleinschätzungen führen. Planung, Durchführung und Auswertung der Untersuchungen werden dadurch so komplex, dass sie nur von neuropsychologisch ausgebildeten Ärzten oder Psychologen erhoben werden können. Emre und Mitarbeiter formulierten: „neuropsychologische Untersuchungen spielen eine wichtige Rolle für die Bereitstellung von objektiven Nachweisen der kognitiven Beeinträchtigungen um die klinische Diagnose einer PDD zu unterstützen (...), die Evidenz der vielen Untersuchungssettings sind allerdings noch nicht suffizient genug, um als alleinige Grundlage der Diagnose zu dienen“ (Emre et al., 2007a).

In einer Ausgabe der Fachzeitschrift *Nervenarzt* schrieben Ringendahl und seine Mitarbeiter einen Artikel mit Ansätzen bezüglich der standardisierten neuropsychologischen Diagnostik bei Parkinsonpatienten (Ringendahl et al., 2000). Sie nehmen Bezug auf Indikationen und Vorteile einer solchen standardisierten Untersuchung: Rechtfertigung für die Anwendung entsprechender Verfahren ist die Multidimensionalität der Parkinsonerkrankung. Anlass zur Durchführung einer neuropsychologischen Untersuchung sollte immer der Hinweise auf Veränderungen in kognitiven und emotionalen Funktionen sein. Vorteile einer neuropsychologischen Untersuchung wären

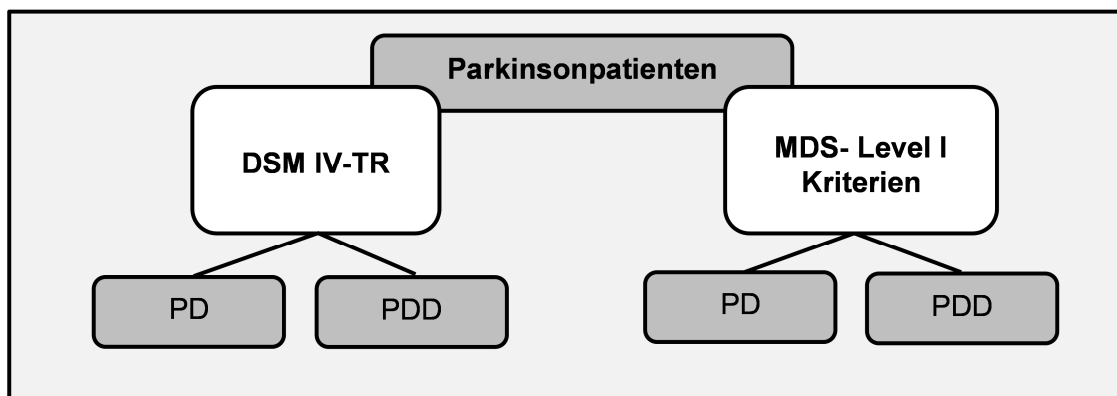
nach Ringendahl und Mitarbeitern, dass die unterschiedlichen Ebenen der kognitiven Funktionen beleuchtet werden, dass die Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit nicht entscheidend von Selbst- und Fremdeinschätzungen abhängt, Fehleinschätzungen also minimiert werden, dass Differentialdiagnosen miteinbezogen werden können, dass eine Verlaufsdagnostik bezüglich Progress und/oder Effizienz der Interventionen stattfinden kann und eine Aussage getroffen werden kann in Bezug auf die Zumutbarkeit privater und beruflicher Tätigkeiten. Zusätzlich ist ein wichtiger Vorteil der Informationserhebung aus dem sozialen Umfeld des Betroffenen, woraus eine gute Beratung und Unterstützung der Angehörigen und des Betroffenen folgen kann. Eine standardisierte Untersuchung hätte zusätzlich den Vorteil des anschließenden interdisziplinären Austausches. Die Beobachtung, dass Betroffene von den neuen Pharmakotherapeutika profitieren (Emre et al., 2004; Olin et al., 2010) und speziell Patienten mit Halluzinationen ein besseres medikamentöses Ansprechen zeigen (Emre et al., 2007b), hebt den Stellenwert der Neuropsychologischen Untersuchung zusätzlich hervor.

## 1.4 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, die klinischen Diagnosekriterien von Dubois, Burn und Mitarbeitern mit den Diagnosekriterien im DSM-IV zu vergleichen; außerdem den Stellenwert der Alltagsaktivitäten und deren Einflussfaktoren zu beurteilen. Emre und Mitarbeiter bewerten einen Minimalen Status unterhalb von 26 Punkten sowie Einschränkungen in mindestens zwei kognitiven Domänen als Voraussetzung für das Vorliegen einer Demenz bei der Parkinsonerkrankung (PDD), die zudem die ADL relevant einschränkt. Die Einschätzung des Alltagsverhaltens des Patienten für die Vergabe der PDD ist und bleibt somit ausschlaggebend (s.o. Abbildung 1.1). Es stellt sich daher die Frage, ob sich Patienten mit diesem Leistungsprofil, deren Angehörige bedeutsame Einschränkungen im Alltag bemerken, auch tatsächlich im kognitiven Leistungsprofil oder im Verhalten abgrenzen lassen gegenüber den Patienten deren Angehörigen keine bedeutsamen alltagsrelevanten Einschränkungen bemerken.

Es ergeben sich folgende Fragestellungen:

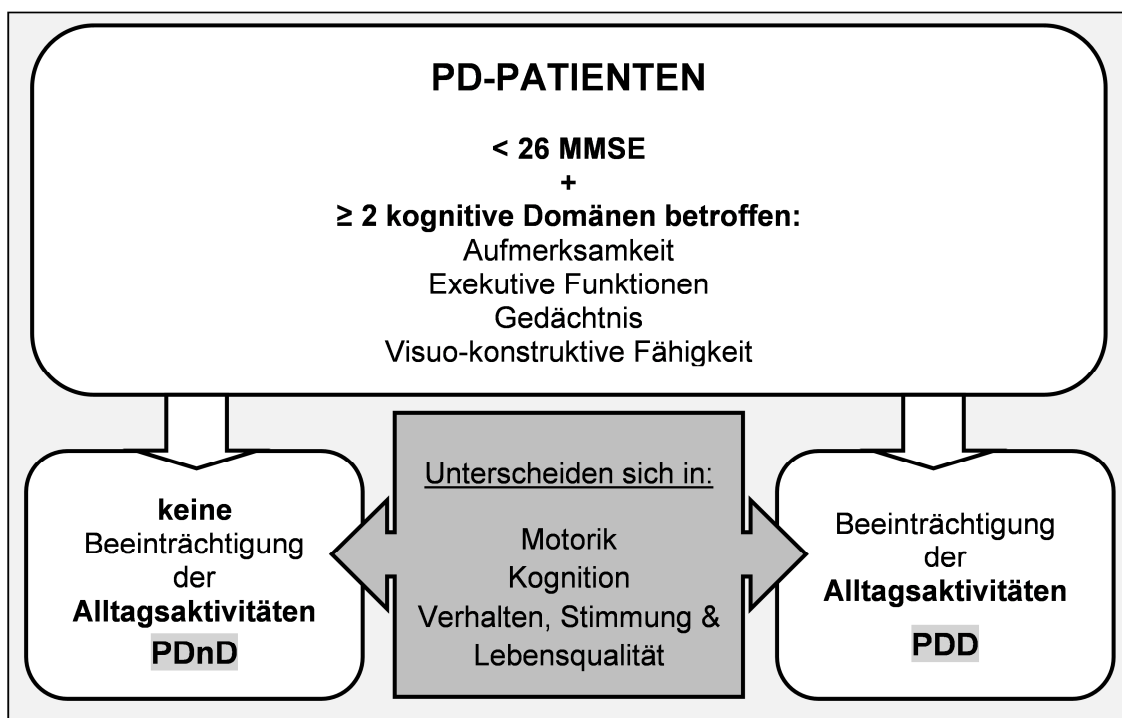
- 1) Wie hoch ist die Übereinstimmung zwischen Probanden, die nach DSM IV-TR und nach MDS- Level I- Kriterien (Dubois et al., 2007) als dement beurteilt werden?



**Abbildung 1.2: Fragestellung 1**

Legende: DSM-IV-TR: Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen; MDS: Movement Disorder Society; PD: Parkinsonerkrankung; PDD: Demenz beim Parkinsonsyndrom

- 2a) Existiert eine Gruppe, in der Patienten einen MMSE<26 und in zwei und mehr kognitiven Domänen Defizite aufweisen, deren Angehörigen aber über keine Einschränkungen in der Bewältigung der Alltagsaktivitäten berichten (PDnD)?
- 2b) Wenn ja, unterscheiden sich die Personen dieser Gruppe bezüglich:
- Klinik, Motorik und Medikation
  - Kognitivem Profil
  - Stimmung, Verhalten und Lebensqualität
- von Personen, die auch einen MMSE<26 und in mindestens zwei kognitiven Domänen Defizite aufweisen, deren Angehörige aber bestätigen, dass Schwierigkeiten in der Bewältigung von Alltagsaktivitäten bestehen (PDD)?



**Abbildung 1.3: Fragestellung 2b**

Legende: PD: Parkinsonerkrankung; <: kleiner; ≥: größer-gleich; &: und; PDnD: Kognitiven Demenzkriterien erfüllt + NAB nicht pathologisch; PDD: Demenz beim Parkinsonsyndrom

## **2. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Probanden und Rekrutierung**

Über einen Zeitraum von 4 Jahren (03/2006 bis 02/2010) wurden Patienten mit der Diagnose eines IPS entsprechend den UKBB Kriterien (Hughes et al., 1992) für diese klinische Querschnittstudie rekrutiert. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten insgesamt 131 Probanden aus der Parkinson Spezialambulanz bzw. von der Station der Neurologie des Universitätsklinikums Tübingen, Zehn aus dem Parkinsonzentrum der Gertrudis Klinik Biskirchen und Sechs aus der Gemeinschaftspraxis für Neurologie und Psychiatrie Dr. med. Molt, Appy, Frankenberg-Pockl und Neu in Stuttgart, so dass insgesamt 147 Probanden für die Teilnahme gewonnen wurden.

In einem ersten Vorgespräch, das im Rahmen der klinischen Routineversorgung erfolgte, wurden die Patienten über das Ziel der Studie informiert. Bei Interesse zur Teilnahme von Seiten der Patienten und eines Angehörigen wurde der Patient erneut kontaktiert und es wurden die nachfolgend beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Erst bei der dritten Kontaktaufnahme wurde ein Termin für die Untersuchung vereinbart.

#### **2.1.1 Einschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen werden konnten Patienten, die zusätzlich zu den UKBB Kriterien folgende Voraussetzungen erfüllten:

- I. Stabiler Gesundheitszustand
- II. älter als 50 Jahre
- III. in Deutschland geboren und/oder Schulzeit absolviert
- IV. Bereitschaft zur Teilnahme an der Untersuchung von Seiten des Patienten
- V. Bereitschaft zur Studienteilnahme von Seiten eines Angehörigen/ betreuende Person mit mindestens wöchentlichem Kontakt zum Patienten

#### **2.1.2 Ausschlusskriterien**

Die Studienteilnahme verwehrt blieb all jenen, die folgende Kriterien erfüllten:

- I. Demenz innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung

- II. MMSE Summenwert kleiner 18 Punkte
- III. Einwilligungsfähigkeit eingeschränkt
- IV. Alkoholismus in der Anamnese

Insgesamt konnten 5 Patienten, die die UKBB- Kriterien erfüllten auf Grund einer unklaren Pathogenese nicht in die Kohorte aufgenommen werden. 147 Probanden wurden so in die Studie eingeschlossen.

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Tübingen (Projektnummer. 121/2009BO2) stimmte der Durchführung dieser Studien zu. Jeder Patient sowie der von ihm bestimmte Angehörige gaben ihr mündliches und schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme und damit zur Untersuchung.

## **2.2 Material und Methode**

### **2.2.1 Klinisch-neurologische Untersuchung**

Die klinisch- neurologische Untersuchung wurde durch eine/n Ärztin/Arzt der Neurologie vorgenommen. Diese/r erhob die UKBB-Kriterien (Hughes et al., 1992), die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) III (Fahn, 1987), die Einstufung nach der modifizierten Hoehn und Yahr (Goetz et al., 2004) und die Stadien-Einteilung nach Schwab und England (Gillingham, 1969). Die angewandten klinisch-neurologischen Skalen werden nachfolgend dargestellt.

Parallel wurde durch die/den Ärztin/Arzt oder Neuropsychologin/en eine subjektive Einschätzung vorgenommen, inwiefern der Proband bei den Funktionen des täglichen Lebens (klin.ADL) eingeschränkt ist. Beachtung fanden dabei Kompetenzen der Selbstorganisation und Selbstversorgung, wie sie auch im Instrumental Activities Of Daily Living Scale (IADL) (Lawton et al., 1969) erhoben werden. Die Orientierung zu Zeit, Person, Ort und Situation wurde ebenfalls überprüft. Wurde eine Reduktion der Alltagskompetenzen festgestellt, durfte diese nicht entscheidend durch motorische Defizite verursacht sein.

Die **aktuelle Medikation** des Patienten wurde anhand eines aktuellen Medikamentenplans erhoben. In der Auswertung fand die Einnahme von Parkinsonmedikamenten (L-Dopa, Dopaagonisten und L-Dopa + Dopaagonisten), Antipsychotika, Antidepressiva und Antidementiva Beachtung.

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

Der UPDRS (Fahn, 1987) ist ein Instrument zur Beurteilung von Parkinsonpatienten hinsichtlich der Kognitiven Funktionen, Verhalten und Stimmung (I), Aktivitäten des täglichen Lebens (II) und der Motorik (III). Die Einordnung erfolgt durch Befragung. Die maximal erreichbare Punktzahl (199 Punkte) präsentieren das schlechteste Ergebnis wohingegen 0 Punkte keine Behinderung bedeutet (Massachusetts General Hospital et al.).

Nur Abschnitt III, zur Beurteilung der Motorik, fand in unseren Untersuchungen Anwendung. Bewertet werden (1.) Sprache, (2.) Gesichtsausdruck, (3.) Ruhetremor, (4.) Aktions- oder Haltetremor der Hände, (5.) Rigor, (6.) Fingertapping, (7.) Handöffnen und -schließen, (8.) alternierende Hand-Arm-Bewegung, (9.) Fußtapping, (10) Aufstehen vom Stuhl, (11.) Körperhaltung, (12.) Gehen, (13.) posturale Stabilität und (14.) Bradykinese.

Die Schwere der Symptomatik wird mit einer Score von 0 bis 4 bewertet, bei dem 0 keine Beeinträchtigung anzeigt und 4 maximal beeinträchtigt bedeutet. Die obere, untere, rechte und linke Extremität werden separat bewertet. Für die Auswertung wird die Summe aus allen Items (1-14) gebildet. Bei maximaler Beeinträchtigung wird der Höchstwert von 132 Punkten erreicht (siehe Anhang Abschnitt 6.3.1).

### **2.2.1.2 Hoehn and Yahr (H&Y)**

Die Einteilung nach Hoehn und Yahr (Goetz et al., 2004) ist ein anerkannter, weit verbreiteter und häufig angewendeter Maßstab, der eine allgemeine Einschätzung der Parkinsonpatienten vorsieht, indem er funktionelle Defizite und daraus resultierende Einschränkung kombiniert. Sie sieht eine Einteilung in 7 Stufen von 1 bis 5 vor:

(1:) Einseitigkeit

- (1,5:) Einseitigkeit und axiale Beteiligung
- (2:) Beidseitigkeit ohne Beteiligung des Gleichgewichts
- (2,5:) Beidseitigkeit: mild mit Ausgleich im Pull Test
- (3:) Beidseitigkeit: mild bis mäßig mit posturaler Instabilität
- (4:) Schwer Betroffen: Gehen und Stehen ohne Hilfe möglich
- (5:) Hilflosigkeit: Rollstuhl, Bettlägrigkeit

### **2.2.1.3 Schwab und England**

Anhand dieser Einteilung (Gillingham, 1969) wird die Beeinträchtigung des täglichen Lebens der Patienten in 10%-Schritten festgehalten. Es dient als Instrument zur Einschätzung der Funktionen des täglichen Lebens (ADL).

Die Stadien gehen von 100% bis 0%, wobei 100% keinerlei Beeinträchtigung und 0% entsprechend vollständige Unselbstständigkeit bedeutet (siehe Anhang, Abschnitt 6.3.2).

## **2.2.2 Neuropsychologische Testverfahren**

An die klinisch-neurologische Untersuchung schloss sich die neuropsychologische Untersuchung und Testung an.

Um der Frage nachgehen zu können wie hoch die Übereinstimmung ist zwischen Probanden, die nach DSM-IV und nach MDS Level-I Kriterien (Dubois et al., 2007) als dement beurteilt werden, wurden folgende Tests und Untertests angewendet.

### **2.2.2.1 Instrumentarien für die MDS-Level I Klassifikation**

Ein Minimaler Status (MMSE) (Folstein et al., 1975) unterhalb von 26 Punkten sowie Einschränkungen in mindestens zwei kognitiven Domänen (Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Gedächtnis und visuo-konstruktive Fähigkeiten) bewerten Dubois und Mitarbeiter als Voraussetzung für das Vorliegen einer Demenz bei der Parkinson Erkrankung (PDD). Zur Anwendung kamen Teilaufgaben des MMSE (siehe auch im Anhang S.86f) der neuropsychologischen Testbatterie des CERAD-Plus (The Consortium to



Establish a Registry for Alzheimer`s Disease). Diese Tests wurden entwickelt, um kognitive Einschränkungen besonders bei Alzheimer Patienten zu untersuchen und zu helfen, diese von durch andere Erkrankungen verursachten, kognitiven Störungen abzugrenzen (Welsh et al., 1994). In seiner ursprünglichen Form besteht er aus sieben Untertests und ist in der hier angewandten Version als CERAD-Plus durch zwei Tests, dem Trail Making Test A und B und der Phonematischen Flüssigkeit ergänzt (NPZ, 2005). Einige Untertest wurden für die MDS Level I Klassifikation andere für die Darstellung des neuropsychologischen Profils angewendet (s.u.).

Alle Rohwerte (RW) der CERAD-Plus Untertests wurden mit Hilfe des CERAD-Plus 1.0 Auswertungsprogramms in einen alters-, ausbildungs- und geschlechtskorrigierten z-Wert umgerechnet, der als Prozentrang umgeformt in die statistische Auswertung einging.

Folgende Untertests erlauben eine Zuordnung gemäß MDS- Level I Kriterien.

#### **(I) CERAD Plus - MMSE Gesamtscore**

Der Mini-Mental-Status (MMSE) (Folstein et al., 1975) (siehe auch im Anhang S. 86f) war in dieser Arbeit Teil der CERAD-Plus Version. Er bildet durch Messung verschiedener Qualitäten (u. a. Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, und konstruktive Praxis) das kognitive Leistungsniveau allgemein ab. Insgesamt besteht der MMSE aus 22 Teilaufgaben. Ein RW von maximal 30 Punkten ist durch Summierung aller richtig beantworteten Aufgaben zu erreichen. Ein Gesamtscore kleiner 26 Punkte stellt nach MDS-Level I ein pathologisches und damit erfülltes Kriterium dar.

#### **(II) CERAD Plus - 7 backwards**

Er ist eine Teilaufgabe des MMSE und damit vorliegender Bestandteil der CERAD-Plus Version. Der Proband soll ein Wort, hier PREIS rückwärts buchstabieren. Bewertet, mit jeweils einem Punkt, wird die Anzahl richtiger Buchstaben in korrekter Reihenfolge. Es können maximal 5 Punkte erreicht

werden. Auffällig sind die Probanden, die 3 und weniger Punkte erreichen. Eine eingeschränkte Aufmerksamkeitsleitung wird in diesen Fällen angenommen.

### **(III) CERAD Plus - Lexical fluency**

In diesem Untertest wird durch die Aufforderung innerhalb einer Minute möglichst viele Begriffe einer Kategorie, (z.B. Tiere) zu nennen, die verbale Produktion, das semantische Gedächtnis und die Sprache gemessen (Rosen, 1980). Zusätzlich werden laut Luck und Mitarbeitern die Exekutivfunktionen und die kognitive Flexibilität abgebildet (Luck et al., 2009). Alle genannten Antworten werden notiert. Die Summe als RW aller richtig genannten Tierbezeichnungen, wobei die maximale Punktzahl unbegrenzt ist, wird mit Hilfe des CERAD- Plus 1.0 Programms in einen alters-, ausbildungs- und geschlechtskorrigierten Z-Wert umgerechnet. Ein Z-Wert kleiner -1,0 gilt als auffällig.

### **(IV) CERAD Plus - 3-Word recall**

Beeinträchtigungen des Gedächtnisses werden in der Teilaufgabe des MMSE erhoben, in der sich der Proband an drei, vorher im Test vom Prüfer genannten und von ihm wiederholten Wörter erinnert und diese nennt. Jedes richtig erinnerte Wort (Zitrone - Schlüssel - Ball) gibt einen Punkt. Ein auffälliges Ergebnis liegt dann vor, wenn sich der Proband an weniger als 3 Wörter erinnert.

### **(V) CERAD Plus - Konstruktive Praxis**

Die Aufgabe der Konstruktiven Praxis ist auch Teil des MMSE, mit Hilfe derer die visuo-konstruktive Fähigkeit erhoben wird. Die Aufgabe besteht darin, eine Figur abzuzeichnen, die sich aus zwei überschneidenden Fünfecken (Pentagon) ergibt. Richtig gelöst und mit einem Punkt bewertet wird diese Aufgabe, wenn die sich überlappenden Fünfecke ein Viereck bilden und alle Ecken der Fünfecke vorhanden sind. Ein auffälliges Ergebnis liegt dann vor, wenn für diese Aufgabe kein Punkt vergeben wird, weil die Zeichnung die genannten Kriterien nicht erfüllt.

**2.2.2.2 Instrumentarien zur Evaluation des neuropsychologischen Leistungsprofils (MDS- Level II)**

Mit dem Ziel die Frage zu beantworten, ob sich Patienten mit einem auf die Demenz beim Parkinsonsyndrom hinweisenden Leistungsprofil, deren Angehörige bedeutsame Einschränkungen im Alltag bemerken sich im kognitiven Leistungsprofil oder im Verhalten abgrenzen lassen, gegenüber den Patienten deren Angehörige keine bedeutsamen alltagsrelevanten Einschränkungen bemerken, wurde mit Hilfe folgender Instrumentarien in Anlehnung an die MDS-Level II Kriterien ein neuropsychologisches Leistungsprofil erstellt.

**(I) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD-Plus)**

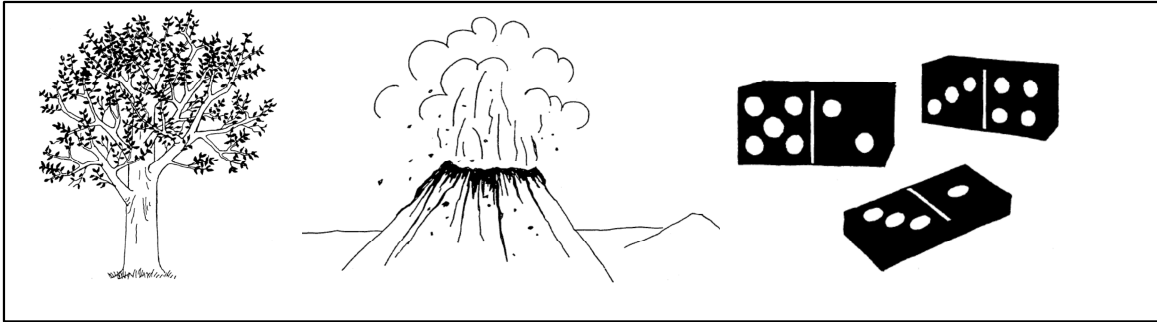
Wie bereits erwähnt (S. 22f) wurde dieser neuropsychologischer Test entwickelt, um kognitive Einschränkungen besonders bei Alzheimer Patienten zu untersuchen und zu helfen, diese von durch andere Erkrankungen verursachte, kognitive Störungen abzugrenzen (Welsh et al., 1994). In der für diese Fragestellung relevanten „Plus“ Version ist er durch zwei Tests, dem Trail Making Test A und B und der Phonematischen Flüssigkeit ergänzt (NPZ, 2005).

**Tabelle 2.1: Untertests der CERAD-Plus Version**

<u>Legende:</u> CERAD: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease	
<b>CERAD-</b>	Verbale Flüssigkeit
	Boston Naming Test
	Mini-Mental-Status Examination
	Wortliste Lernen, Abrufen, Wiedererkennen
	Figuren Abzeichnen, Abrufen
<b>PLUS</b>	Trail Making Test A und B
	Phonematische Flüssigkeit

**Boston Naming Test (BNT)**

Durch die Aufforderung 15 Strichzeichnungen aus dem Boston Naming Test zu benennen, wird primär die Benennleistung geprüft. Die Summe (max. 15) aller richtig benannten Abbildungen stellt den RW dieser Aufgabe dar.



**Abbildung 2.1: Beispielstrichzeichnungen aus dem BNT**

### **Wortliste lernen (WL-I)**

Durch die Aufforderung 10 Wörter vorzulesen und danach frei wiederzugeben, wird das verbale Gedächtnis getestet, d. h. es wird untersucht wie gut sich der Proband an neu gelernte und nicht assoziierte Informationen erinnern kann. Es gibt drei Durchläufe, in denen die gleichen Wörter immer in einer neuen Reihenfolge vorgelegt werden.

Festgehalten wird die Reihenfolge der genannten Wörter und wie viele nicht in der Liste enthaltene Wörter (Intrusionen) genannt werden. Nach jedem der drei Durchgänge wird die Summe aus den richtig erinnerten Wörtern (max. 10) gebildet, die in ihrer Gesamtheit den RW (max. 30) bilden.

### **Konstruktive Praxis (Praxis)**

Durch die Aufforderung vier vorgegebene geometrische Figuren unterschiedlicher Komplexität (Kreis, Rhombus, Rechtecke, Würfel) abzuzeichnen, werden visuo-räumliche und visuo-konstruktive Fähigkeiten abgefragt (Rosen et al., 1984). Die Zeichnungen sollen so genau wie möglich angefertigt werden.

Durch Summierung der Punkte wird ein RW von max. 11 Punkten erreicht.

### **Wortliste abrufen (WL-a)**

Durch die Aufforderung noch einmal die im WL-I gelernten Wörter aufzuzählen, wird das Erinnerungsvermögen (verzögerte verbale Merkfähigkeit) abgebildet. Der RW ergibt sich aus der Anzahl der korrekt erinnerten Wörter (max. 10).

**Wortliste wiedererkennen (WL-w oder Diskrimination)**

Durch die Aufforderung aus einer Liste von 20 Wörtern die Wörter heraus zu filtern, welche alt, also bekannt aus WL-I und welche neu sind, wird das Wiedererkennen überprüft. Die Summe aus den richtigen „Ja“ Antworten und die Summe der richtigen „Nein“ Antworten ergeben jeweils den RW von max. 10 Punkten.

**Konstruktive Praxis abrufen (Praxis-a)**

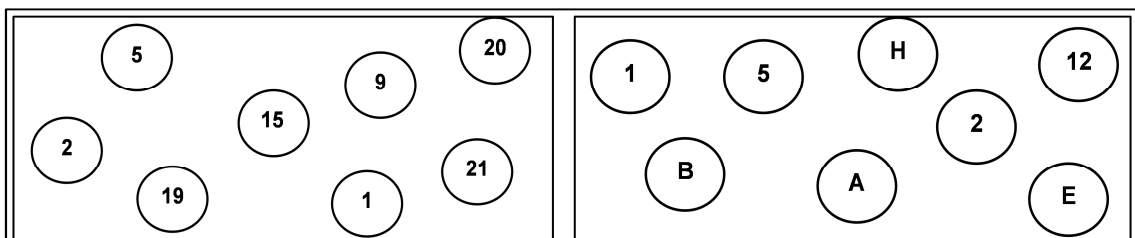
Durch die Aufforderung die in der Aufgabe Praxis gezeichneten Figuren nach Durchführung von WL-a und WL-w aus dem Gedächtnis zu repetieren, wird das nonverbale Gedächtnis überprüft. Nach Anwendung der gleichen Bewertungskriterien wie in der Aufgabe Praxis können maximal 11 Punkte (RW) vergeben werden.

**Trail Making Test (TMT-A/TMT-B)**

Der Trail Making Test ist ein häufig angewandtes neuropsychologisches Testverfahren und erlaubt Aussagen zur visuellen und mentalen Flexibilität und den Exekutivfunktionen (Tombaugh, 2004). Er besteht aus zwei Untertests, dem Trail Making Test A (TMT-A) und dem Trail Making Test B (TMT-B).

Im TMT-A sollen Zahlen von 1 bis 25, die durcheinander auf einem DIN A4 Blatt angeordnet sind, so schnell wie möglich in aufsteigender Reihe miteinander verbunden werden. Im TMT-B sollen alternierend Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge, also 1-A-2-B-3-C... verbunden werden.

Für die Auswertung wird jeweils für den TMT-A und den TMT-B die benötigte Zeit in Sekunden registriert.



**Abbildung 2.2: Ausschnitt der beispielhaften Zahlenanordnung im TMT-A (links) und TMT-B (rechts)**

## **(II) Logisches Gedächtnis I und II ( LG I & II )**

Dieser Test ist ein Teil der revidierten Fassung der Wechsler Gedächtnistests (WMS-R) (Härtling et al., 2000), in dem die Leistung des verbalen Gedächtnisses durch Messung der direkten und verzögerten Textreproduktion überprüft wird.

Die Aufgabe des **LG I** misst die direkte Textreproduktion. Zwei Geschichten werden dem Probanden vorgelesen. Nachdem der Prüfer die erste Geschichte (A) vorgelesen hat, soll der Proband diese so genau wie möglich nacherzählen. Im Anschluss daran wird die zweite Geschichte (B) vorgelesen und ebenfalls so genau wie möglich vom Probanden nacherzählt. Die Summe aller richtig wiedergegebenen Wörter bildet den RW. Maximal 50 Punkte sind gemeinsam in Geschichte A und B zu erreichen. Für die statistische Auswertung wurde aus diesem ein alterskorrigierter PR gebildet.

Für das **LG II** wird die verzögerte Textreproduktion gemessen, indem der Proband 30 Minuten nach Durchführung des LG I erneut aufgefordert wird, erst Geschichte A und dann Geschichte B so genau wie möglich nachzuerzählen. Auch hier bildet die Summe aller richtig wiedergegebenen Wörter den RW, der für die statistische Auswertung in einen alterskorrigierten PR umgewandelt wird.

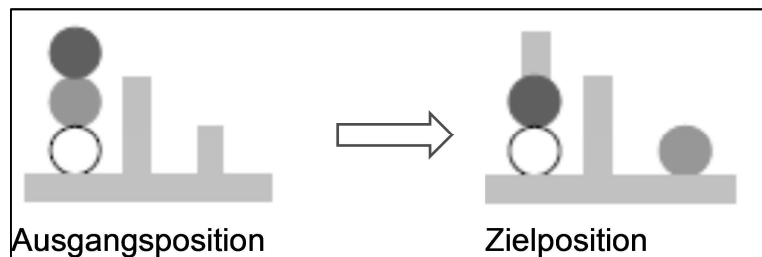
## **(III) Tower of London – Deutsche Version (TL-D)**

Laut Tucha und Lange (Tucha, 2004) stellt dieser Test ein Verfahren dar, um Defizite beim Planen und Problemlösen von geschlossenen Problemen zu erfassen. Defizite treten in diesem Bereich auf, wenn z. B. das Kurzzeitgedächtnis, das Arbeitsgedächtnis und/oder die fokussierte Aufmerksamkeit leistungsgemindert sind.

Auf einem Brett sind vertikal nebeneinander drei verschieden lange Stäbe angebracht. Auf diesen finden jeweils eine, zwei und drei Kugeln Platz. Es gibt drei verschiedenfarbige Kugeln, rot, gelb und blau. Diese Kugeln sollen nun aus einer bestehenden Ausgangsposition in eine vorgeschriebene Zielposition verändert werden. Die Anzahl der dafür erlaubten Züge ist festgelegt. Es darf pro Zug immer nur eine Kugel in ihrer Position verändert und nur auf den Stäben abgelegt werden. Die Zielposition ist jeweils wieder die

Ausgangsposition für den nächsten Durchgang, für den die Zielkonfiguration in Form einer farbigen Abbildung dem zu Testenden vorgelegt wird. Die Anzahl der dafür erlaubten Züge wird vom Untersucher formuliert.

Die Summe der fehlerfreien Lösungswege stellen den RW dar. Dieser wird für die statistische Auswertung in einen alters- und bildungsnormierten PR umgewandelt.



**Abbildung 2.3: Aufgabenstellung des TL-D: "in drei Zügen auszuführen"**

#### **(IV) Figurentest**

Als Bestandteil des Nürnberger Altersinventars (Oswald, 1999) misst der Figurentest die Leistung des visuellen Kurzzeitgedächtnisses. Dem Probanden wird jeweils eine Figur vorgelegt, die aus einer, zwei oder drei Einzelfiguren besteht. Diese soll er sich innerhalb von 10 Sekunden einprägen und im Anschluss unter vier verschiedenen Figuren wiedererkennen.

Die Summe der richtig erkannten Figuren ergibt den RW, der wiederum für die statistische Auswertung in einen alterskorrigierten PR überführt wird.

#### **(V) Objekterkennung**

Dieser Test stammt aus der Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung (VOSP) (Warrington, 1992). Ziel dieser Aufgabe ist es, die Objektwahrnehmungsfähigkeit zu messen.

Auf einem DIN A4 Blatt werden dem Probanden 4 verschiedene Abbildungen gezeigt, die an „Scherenschnitte“ von Gegenständen erinnern. Nur eine dieser Abbildungen soll ein wirkliches Objekt darstellen. Der Proband muss sich entscheiden, welche der 4 Abbildungen einen realen Gegenstand darstellt. Die Summe aller richtig ausgewählten Abbildungen ergibt den RW. Dieser wird für die statistische Auswertung in einen alterskorrigierten PR verändert.

## **(VI) Zahlenspanne**

Dieser Test ist ebenso Teil der revidierten Fassung des Wechsler Gedächtnistests (Härtling et al., 2000). Er dient der Erfassung und Quantifizierung kurzfristiger Merkleistungen und somit der Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses. Im ersten Teil des Tests wird der Proband dazu angehalten, die ihm mündlich vorgespochene Zahlenreihe in der richtigen Abfolge zu wiederholen. Im zweiten Teil des Tests dagegen soll die mündlich vorgespochene Zahlenreihe abfolgerichtig rückwärts wiederholt werden.

Der erste und zweite Teil werden unabhängig voneinander durchgeführt und ausgewertet. Die Zahlenanzahl der längsten abfolgerichtig wiederholten Zahlenreihen stellt den Rohwert dar, die für die statistische Auswertung in einen alterskorrigierten Prozentrang umgeformt wird.

## **(VII) Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)**

Die TAP (Zimmermann, 2002) ist ein Computertestverfahren (DOS-Version 1.7) zur Überprüfung von Teilbereichen der Aufmerksamkeit. Zwei Untertests, nämlich die Alertness und der Go/Nogo fanden in diesem Untersuchungsrahmen Anwendung.

### **Alertness**

In insgesamt 4 Durchläufen werden die tonische Alertness und die phasische Alertness erhoben. „Tonische Alertness“ beschreibt die allgemeine Reaktionsfähigkeit. Sie wird in Durchlauf 1 und 4 erhoben, in welchen dem Probanden in unregelmäßigen Zeitabständen in der Bildschirmmitte ein Kreuz eingeblendet wird und dieser so schnell wie möglich die Taste drückt. Die Zeit bis zur Reaktion wird in Millisekunden gemessen. „Phasische Alertness“ beschreibt die Fähigkeit, in Erwartung eines Reizes das Aufmerksamkeitsniveau zu steigern und aufrecht zu erhalten. Sie wird in Durchlauf 2 und 3 erhoben, indem vor Erscheinen des Kreuzes auf dem Bildschirm ein Warnton zu hören ist. In diesem Fall soll der Warnton die Reaktionszeit bei Erscheinen des Reizes (Kreuz) beschleunigen. Richtig reagiert wird, wenn der Tastendruck



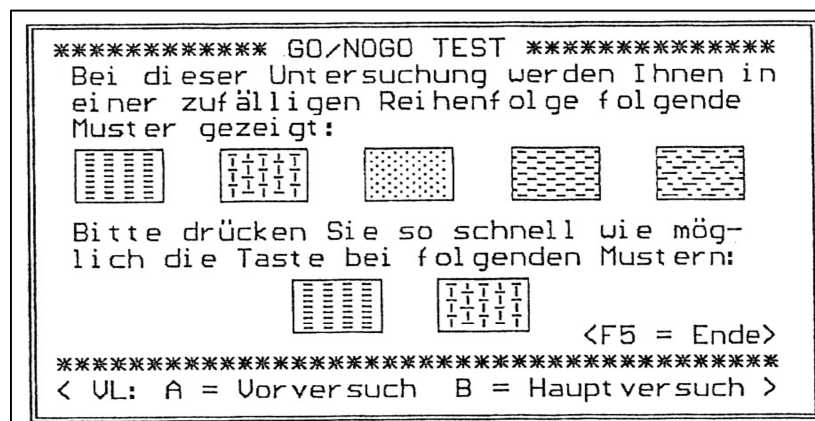
erst beim Erscheinen des Kreuzes erfolgt. In jedem der vier Durchläufe werden 20 Einzelreize geboten.

Der Kennwert der phasischen Alertness stellt das Maß der Zunahme des Aufmerksamkeitsniveaus nach Darbietung eines Warnreizes (Warnton) dar. Er berechnet sich aus der Differenz der Reaktionszeitmediane mit und ohne Warnton geteilt durch die gemittelte Reaktionszeit aller Einzelreize der Durchläufe A und B. In die statistische Auswertung wurde der Kennwert der phasischen Alertness als ein alters- und bildungskorrigierter PR übernommen.

### Go/Nogo

Durch dieses Verfahren lässt sich die spezifische Fähigkeit zur Unterdrückung einer nicht adäquaten Reaktion (exekutive Aufmerksamkeit) beurteilen. Es findet eine Bestimmung der Reaktionszeit unter Reizselektionsbedingungen statt. Fünf Quadrate mit unterschiedlichen Füllmustern werden dem Probanden vorgestellt. Es wird festgelegt, welche beiden Muster von den anderen unterschieden werden sollen. Im Folgenden werden die Muster in zufälliger Reihenfolge in der Mitte des Bildschirms eingeblendet. Per Tastendruck reagiert der Proband so schnell wie möglich auf die zwei vorher festgelegten Muster. Bei den verbleibenden drei Mustern soll kein Tastendruck erfolgen.

Bewertet werden die Anzahl der richtigen Reaktionen und die jeweils dafür benötigte Zeit in Millisekunden. In die statistische Auswertung fließt der Median der Reaktionszeit und die RWs als alters- und bildungsnormierte Prozenträge.



**Abbildung 2.4: Auszug aus dem Go/Nogo zur Darstellung der zu diskriminierenden Füllmuster**

### 2.2.3 Fragebögen

Es wurden sowohl Patienten- als auch Angehörigenfragebögen zum selbstständigen Ausfüllen ausgegeben.

Der Patientenfragebogen setzten sich aus BDI, PDQ-39 und NAA zusammen. Der Proband traf hier Angaben zu seiner eigenen Person.

Im Angehörigenfragebogen bestand aus dem NAB. Der NPI wurde in Form eines Interviews zwischen Untersucher und Angehörigen erhoben. Auf diese Weise wurden Fremdanfragen über den Patienten erhoben.

#### 2.2.3.1 The Neuropsychiatric Inventory (NPI)

Mit dem NPI (Cummings et al., 1994) steht ein Instrument zur Verfügung, um die zehn typischen Verhaltensauffälligkeiten speziell bei Patienten mit Demenz zu erheben (siehe Anhang, Abschnitt 6.3.4).

Nach folgenden Verhaltensauffälligkeiten wird gefragt: (A) Wahnvorstellungen – (B) Halluzinationen – (C) Erregung/Aggression – (D) Depression – (E) Angst – (F) Hochstimmung – (G) Apathie – (H) Enthemmung – (I) Reizbarkeit – (J) Abweichendes motorisches Verhalten – (K) Schlafstörungen und (L) Appetit-/Essstörungen. Wird das Auftreten einer dieser Störungen bejaht, werden definierte Erscheinungen detaillierter erfragt, worauf der Angehörige nur mit ‚Ja‘ oder ‚Nein‘ antwortet. Die „Häufigkeit“ der Störung wird mit 1 bis 4 Punkten bewertet. 1 Punkt wird vergeben, wenn die Störung „weniger als einmal pro Woche“ auftritt, wobei 4 Punkte vergeben werden, wenn die Störung „sehr häufig“ also fast immer vorhanden ist. Die „Schwere“ der Störung wird in drei Stufen unterteilt. 1 Punkt wird vergeben, wenn die Störung nur leicht, 2 Punkte werden vergeben, wenn die Störung mittelschwer und 3 Punkte, wenn die Störung schwer ausgeprägt ist. Mit der Frage, „wie emotional belastend ist dieses Verhalten für Sie“; wird zudem die Belastung der Bezugsperson erhoben. Null (gar nicht) bis Fünf Punkte (sehr schwer oder extrem) existieren als Antwortmöglichkeiten.

Der Skalenscore einer Störung errechnet sich aus der Multiplikation der „Häufigkeit“ und „Schwere“. Wird das Vorhandensein einer Störung verneint, sind das Null Skalenscorepunkte. Durch Addition aller Skalenscorepunkte (A)

bis (J) errechnet sich der Gesamtscore, der maximal 120 Punktwerte erreichen kann. In die statistische Auswertung fließen die einzelnen Skalenscorepunkte A bis L und der Gesamtscore A bis J als RW ein.

### **2.2.3.2 Beck Depressions Inventar (BDI)**

Das Beck Depressions Inventar ist ein Selbstbeurteilungsinstrument (Hautzinger, 1995). Es dient nicht zur Diagnose einer depressiven Symptomatik, sondern soll vielmehr den Schweregrad der Ausprägung bei bestehendem Verdacht auf eine depressive Symptomatik widerspiegeln.

Die Teilbereiche depressiver Symptomatik werden durch 21 Items (A bis U) abgefragt. Innerhalb dieser Items gibt es jeweils 4 Antwortmöglichkeiten (0 bis 3), mit deren Hilfe die Schwere des jeweiligen Items vom Proband festgelegt wird. Teilbereiche depressiver Symptomatik wie Reizbarkeit, Schlafstörung, traurige Stimmung u. a. werden erhoben (siehe Anhang, Abschnitt 6.3.3).

Die Zahlenwerte (0-3) der angekreuzten Antworten werden addiert, bei zwei Antworten zählt der höhere Wert. Es können maximal 63 Punkte erreicht werden, wobei der kritische Wert bei 18 Summenpunkten liegt. In diesen Fällen ist das Vorhandensein einer klinisch relevanten Depression wahrscheinlich. In die statistische Auswertung wird der Summenwert als RW übernommen.

### **2.2.3.3 The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)**

Mit der deutschen Version des PDQ-39 steht ein Instrument zur Verfügung, das insbesondere in internationalen, klinischen Studien den Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Parkinsonpatienten als einen Outcome-Parameter erfasst (Jenkinson et al., 1997) (siehe Anhang, Abschnitt 6.3.5).

39 Fragen zu den Subskalen: Mobilität, Alltagsaktivitäten, emotionales Wohlbefinden, Stigma, soziale Unterstützung, Kognition, Kommunikation und körperliches Unbehagen sollen beantwortet werden. Der Proband ist aufgefordert anzugeben, ob die auf dem Fragebogen formulierte Situation niemals, gelegentlich, manchmal, oft, oder immer vorkommt. Dieses Auftreten wird bei der Auswertung mit 0=niemals bis 4=immer Punkten bewertet. Der RW berechnet sich aus der Addition dieser Punkte 0 bis 4 für jede Subskala. Weiter

wird aus dem RW der Subskala ein transformierter Rohwert durch folgende Rechnung geformt:  $[RW \cdot 100 / \text{max. Skalenwert}]$ . In die statistische Auswertung geht der Gesamtscore der Skala sowie die transformierten Skalenscores ein.

#### **2.2.3.4 Beurteilung der Alltagsaktivitäten (ADL)**

Ein Urteil über die Alltagskompetenzen des Probanden wurde sowohl von Seiten des Klinikers als auch der Angehörigen und des Probanden vorgenommen. Der klinische Untersucher bezieht sich auf die Angaben der Angehörigen und/oder des Patienten, stützt sich jedoch zusätzlich auf Beobachtungen während des Untersuchungssettings sowie auf die neuropsychologischen Daten. Eine Beurteilung der Alltagsaktivitäten wurde sowohl von Seiten des Probanden als auch des Angehörigen mit Hilfe von zwei Untertests des Nürnberger Altersinventars (NAI) (Oswald, 1999) erhoben.

#### **Nürnberger Alters-Alltagsaktivitäten Skala (NAA)**

Die NAA ist, als Selbstbeurteilungsbogen, ein Untertest des NAI. Er hilft „eine rasche, überschlägige Selbstbeurteilung instrumentaler und sozialer Aktivitäten einschließlich der damit im Zusammenhang stehenden kognitiven Basisleistungen“ (Oswald et al., 1997a) festzulegen. (Siehe Anhang, Abschnitt 6.3.6).

Zwanzig Fragen werden beantwortet, für jedes Item gibt es drei Antwortmöglichkeiten: oft, manchmal oder nie. Die angegebenen Antworten werden mit ein bis drei Punkten bewertet. Der RW errechnet sich aus der Summe der Antwortscores. Bei minimaler Beeinträchtigung werden 20 Punkte und bei maximaler Beeinträchtigung 60 Punkte erreicht. Dieser RW wird für die statistische Auswertung in einen alterskorrigierten Prozentrang umgeformt.

#### **Nürnberger Alters-Beobachtungs-Skala (NAB)**

Der NAB ist, als ein Fremdbeurteilungsbogen, auch ein Untertest des NAI. Er hilft „beobachtbare Alltagsaktivitäten sowie zugrundeliegende aktivitätsmindernde körperliche Beeinträchtigungen“ zu erfassen (Oswald et al., 1997b). (Siehe Anhang, Abschnitt 6.3.7).

15 Fragen werden vom Angehörigen beantwortet. Für jedes Item gibt es drei vorformulierte Antwortmöglichkeiten. Die gegebenen Antworten werden mit ein bis drei Punkten bewertet. Der RW errechnet sich aus der Summe der Antwortscores. Bei minimaler Beeinträchtigung werden 15 Punkte und bei maximaler Beeinträchtigung 45 Punkte erreicht. Dieser RW wird für die statistische Auswertung in einen alterskorrigierten Prozentrang umgeformt.

### 2.3 Domänenzuordnung in Anlehnung an die MDS Level II Tests

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zusammenfassend folgende Tests durchgeführt, um die laut MDS-Level II Verfahren geforderten kognitiven Domänen widerzuspiegeln.

**Tabelle 2.2: Darstellung der Kognitiven Leistungsbereiche und der dafür durchgeführten Testverfahren**

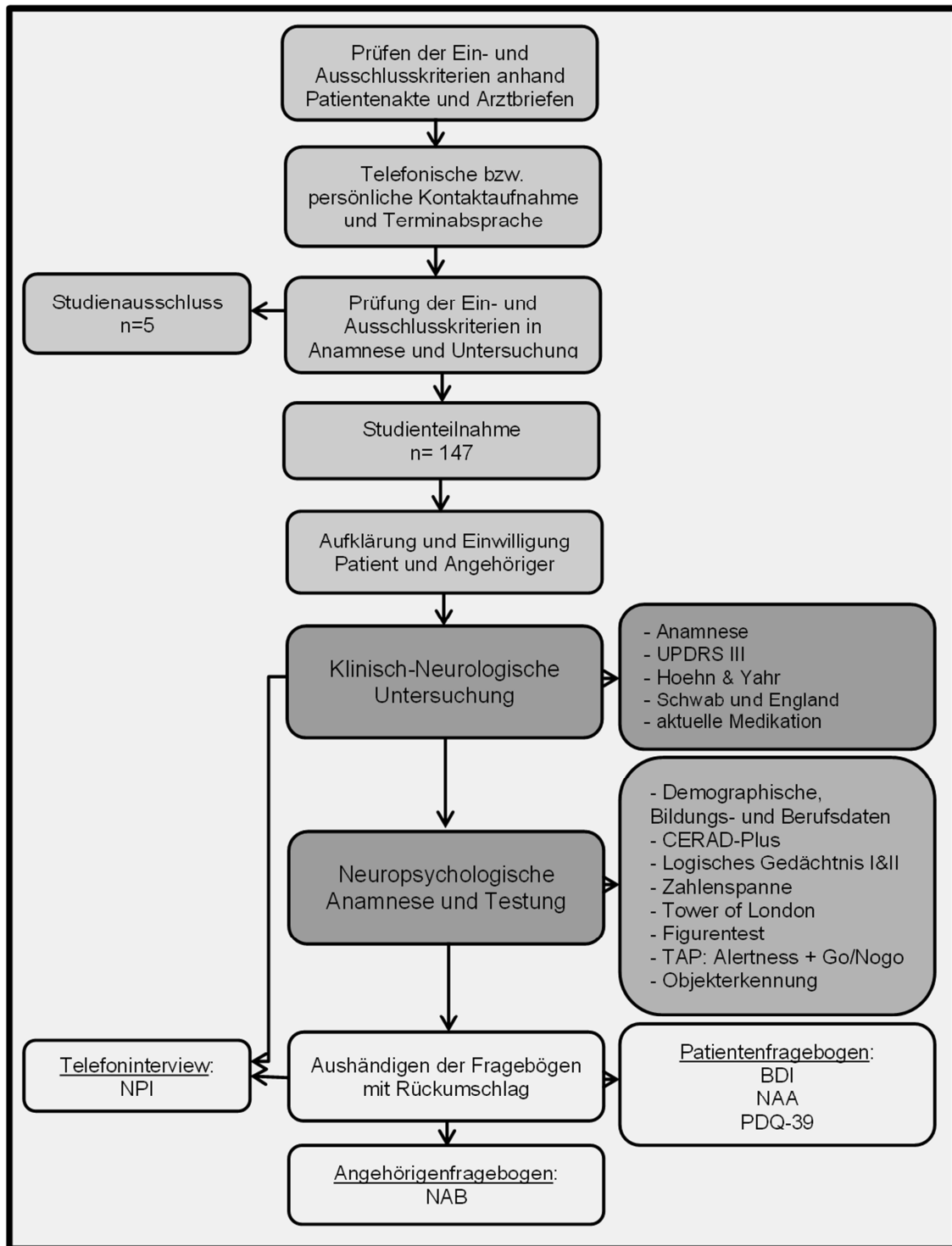
<p><u>Legende:</u> CERAD: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease; TMT-A: Trail Making Test A; TMT-B: Trail Making Test B; TL-D: Tower of London, deutsche Version; WMS-R: Wechsler Gedächtnistests Revidierte Fassung; NAI: Nürnberger Altersinventars; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; LG I&amp;II: Logisches Gedächtnis I und II; WL-I: Wortliste lernen; WL-a: Wortliste abrufen; WL-w: Wortliste wiedererkennen; Praxis : Konstruktive Praxis; Praxis-a: Konstruktive Praxis Abrufen; VOSP: Visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung; BNT: Boston Naming Test; BDI: Beck Depressions Inventar; NPI: Neuropsychiatric Inventory</p>		
KOGNITIVE LEISTUNGSBEREICHE	VERFAHREN	
<b>Exekutivfunktionen</b>	CERAD-Plus	TMT-A und TMT-B
	TL-D	
	WMS-R	Zahlenspanne
	NAI	Figurentest
<b>Aufmerksamkeit</b>	TAP	Alertness
		Go/NoGo
<b>Gedächtnis</b>	WMS-R	LG I&II
	CERAD- Plus	WL-I
		WL-a
		WL-w
		Praxis-a
<b>visuo-konstruktive Praxis</b>	CERAD-Plus	Praxis
		Praxis-a
	VOSP	Objekterkennung
<b>Sprachproduktion/Wortfindung</b>	CERAD-Plus	BNT
<b>Depression, Psychose</b>	BDI	
	NPI	

## 2.4 Versuchsablauf

Die Untersuchungen der Patienten aus dem Raum Tübingen und Stuttgart fanden je nach Präferenz des Probanden vormittags oder nachmittags in Räumlichkeiten des Universitätsklinikums Tübingen statt. Probanden aus der Gertrudis Klinik Biskirchen konnten vor Ort in den Räumlichkeiten dieser Klinik untersucht werden.

Abbildung 2.5 stellt den zeitlich chronologischen Ablauf der Testdurchführung dar. Aufbau und Inhalt werden im obigen Abschnitt detailliert beschrieben.

Die klinisch-neurologische Untersuchung wurde von einer/m unabhängigen Assistenzärztin/-arzt der Neurologie oder Neurologin/en vorgenommen. Anschließend folgten eine kompakte neuropsychologische Anamnese und schließlich die neuropsychologische Leistungsbeurteilung. In seltenen Fällen wurde die Befragung der Angehörigen, d.h. das Telefoninterview schon vor Ort vorgenommen, alternativ innerhalb der nächsten 14 Tage nach der Untersuchung. Patientenfragebögen und Angehörigenfragebögen ließ man mit einem rückfrankierten DIN A4 Umschlag im Voraus auf Postwegen den Teilnehmern zukommen oder übergab sie ihnen am Tag der Untersuchung mit der Bitte, diese zeitnah zum Untersuchungstermin auszufüllen und dem Untersucher zukommen zu lassen. Der zeitliche Aufwand für eine Testung lag zwischen 3 und 4 Stunden ohne Einberechnung individueller Pausen während der Testung und der Vor- und Nachbereitungszeiten.



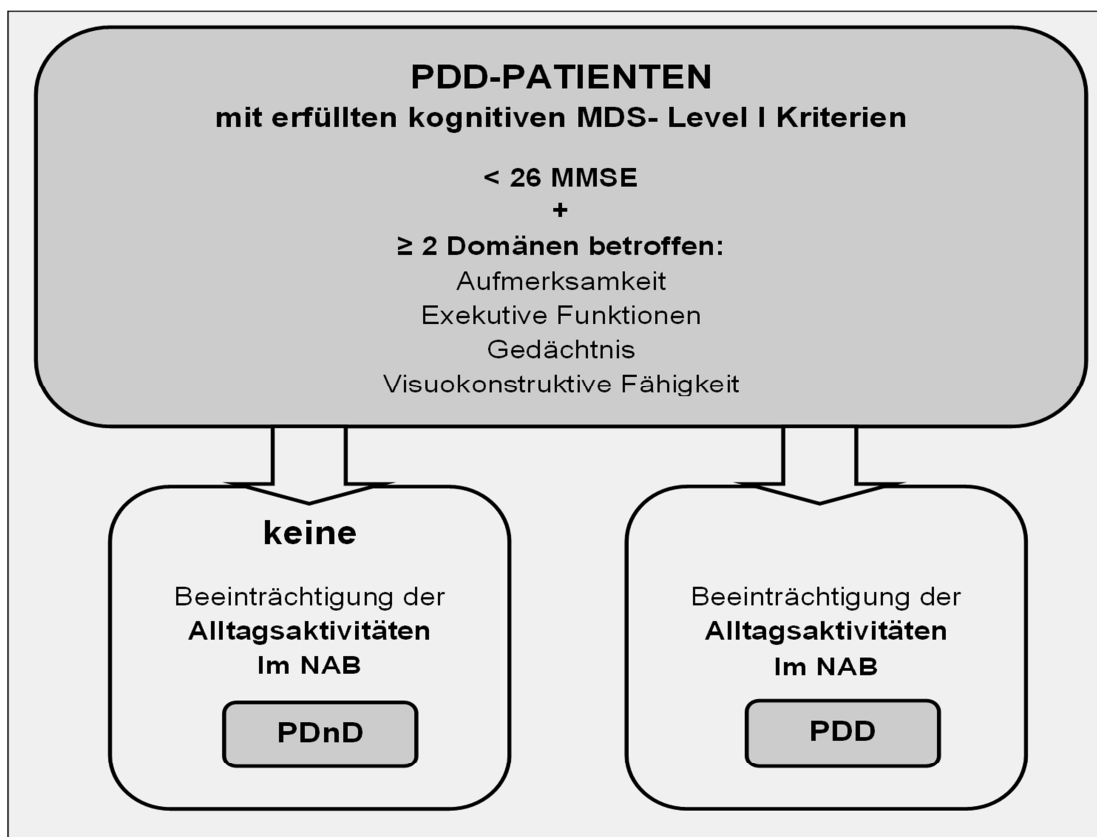
**Abbildung 2.5: Versuchsablauf und verwendete Instrumentarien**

Legende: n: Anzahl; UPDRS III: Unified Parkinson’s Disease Rating Scale III; CERAD Plus: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; NPI: The Neuropsychiatric Inventory; BDI: Becks Depression Inventar; NAA: Nürnberger Alters-Alltagsaktivitäten Skala; PDQ-39: The Parkinson’s Disease Questionnaire; NAB: Nürnberger Alters-Beobachtungs-Skala



### 2.5 Datenbearbeitung und statistische Analyse

Mit Hilfe der beschriebenen Tests wurde eine Zuordnung der Probanden in nach DSM-IV Kriterien demente und nicht demente vorgenommen. Zudem erfolgte eine Einteilung gemäß MDS-Level I Kriterien unter Einbezug der Funktionen des alltäglichen Lebens (ADL). Die Einschätzung der ADL wurde klinisch durch einen Arzt oder Neuropsychologen (klin.ADL) und durch den Angehörigen mittels NAB vorgenommen. Dabei entstanden zwei Gruppen unter den nach DSM-IV Kriterien und den kognitiven MDS-Level I Kriterien dementen Probanden. Diese wurden im nächsten Schritt verglichen.



**Abbildung 2.6: Gruppenzuordnung**

Legende: PDD:Demenz bei der Parkinsonerkrankung; MDS:Movement Disorder Society; MMSE:Minimental Examination Score; <; ≥:größer-gleich; +:plus; NAB:Nürnberger Alters-Beobachtungs-Skala, PDnD:kognitive MDS-Level I Kriterien erfüllt und keine Einschränkungen in den Alltagskompetenzen

Die Auswertung des CERAD-Plus wurde anhand des mit Microsoft Excel laufenden CERAD-Plus 1.0 Auswertungsprogramms vorgenommen, so dass eine Umrechnung der RW in alters-, ausbildungs- und geschlechtskorrigierte z-Werte möglich wurde. Die insgesamt erhobenen Daten wurden in eine eigens

für die Studie konstruierte Microsoft Office Access-Datenbank übertragen. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software SPSS Version 19. Die Berechnung der Sensitivität, Spezifität, des Positiv- und Negativ Prädiktiven Wertes wurde mittels Vierfeldertafel vorgenommen. Für die deskriptive Analyse der nicht normalverteilten Parameter wurden Anteile, Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt. Im Gruppenvergleich zur Ermittlung des Signifikanzniveaus wurde bei numerischen Variablen der U-Test von Mann und Whitney angewendet. Das Geschlechterverhältnis wurde mittels  $\chi^2$ -Tests berechnet. Für beide wurde  $p < 0,05$  als ein signifikantes Ergebnis gewichtet. Für die Textverarbeitung arbeitete die Doktorandin mit einem PC, eingerichtet mit dem Betriebssystem Windows 7 und Microsoft Office 2010.

## **2.6 Eigenanteil der Promovendin**

Die Doktorandin begann im Februar 2009 diese Arbeit. Sie arbeitete selbstverantwortlich über den gesamten Rekrutierungs-, Untersuchungs- und Auswertungszeitraum und hielt dabei regelmäßig Rücksprache mit den Mitdoktorandinnen J. Christ und E. Riedel und ihrer Betreuerin Dr. rer. nat. I. Liepelt-Scafone. Für die Bearbeitung der Fragestellung bestanden ihre Aufgaben darin, unter Anleitung 26 der insgesamt 147 Probanden zu rekrutieren und zu untersuchen. Besonderer Schwerpunkt lag dabei in der Untersuchung der kognitiv auffälligen Probanden, da diese einen besonderen Umgang verlangten. Ein Rekrutierungsprojekt wurde in Kooperation mit dem Parkinsonzentrum der Gertrudis Klinik Biskirchen vorgenommen. Hier untersuchte sie an fünf Tagen Zehn für die Fragestellung relevante Probanden. Ebenso war sie bei der Kontaktaufnahme und Untersuchung der 6 Probanden aus der Gemeinschaftspraxis für Neurologie und Psychiatrie Dr. med. Molt beteiligt. Die Doktorandin war mit der zeitlichen und örtlichen Organisation, der neuropsychologischen Testung, der Eingabe der Daten in die Datenbank sowie der vollständigen statistischen Datenanalyse beauftragt. Zusätzlich zu den oben aufgeführten Verfahren wurden von ihr weitere Untersuchungen durchgeführt, die für andere Fragestellungen relevant waren.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Charakterisierung der Stichprobe

Demographische und klinische Merkmale der gesamten Kohorte fasst Tabelle 3.1 zusammen. Die Leistungen von insgesamt 147 Probanden konnten für die Validierung der MDS Task Force Kriterien berücksichtigt werden (Fragestellung 1). Ein Proband verweigerte die Beantwortung der Fragebögen, so dass für die Beantwortung der Fragestellung 2a und 2b lediglich die Angaben von 146 PD Patienten eingingen. Bei einem weiteren Probanden lagen unvollständige Daten bezüglich der Medikation vor.

Das mittlere Alter lag bei  $68,7 \pm 6,9$  Jahren, die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug  $7,3 \pm 5,4$  Jahre. Männlichen Geschlechts waren 93 (63,3%) aller Patienten.

Ausgehend von 146 Patienten wurden bei 38 (25,9%) Probanden die Einnahme von Antidepressiva, bei 20 (13,6%) Probanden die Einnahme von Antipsychotika und bei 11 (7,5%) die Einnahme von Antidementiva dokumentiert. Angaben zur Parkinsonmedikation beziehen sich auf alle Patienten der Studienkohorte. Es bekamen 24 (16,3%) der 147 Patienten eine Monotherapie mit L-Dopa, 25 (17%) eine Monotherapie mit Dopaminagonisten und 92 (62,6%) eine Kombinationstherapie aus den oben genannten Parkinsonmedikamenten. Sechs Patienten (4,1%) wurden mit einer anderen Parkinsonmedikation therapiert. Drei dieser sechs Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer Doppelblindstudie mit dem MAO-B Hemmer Rasagelin teil. Somit lag bei diesen Patienten entweder eine Therapie mit Rasagelin oder einem Placebopräparat vor. Zudem wurde ein Patient ausschließlich mit Amantadin und ein Patient mit Amantadin und Entacapon therapiert. Ein Patient nahm zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Parkinsonmedikamente ein.

Weitere Merkmale des Studienkollektivs, v. a. der Bildungsstatus, der Berufsstatus und die motorische Ausprägung sind der Tabelle 3.1 zu entnehmen.

**Tabelle 3.1: Deskriptiver Gesamtüberblick der Studienpopulation anhand demographischer und klinischer Merkmale**

<b>Variable</b>		
<u>Legende:</u> [M]: Mittelwert; [SD]: Standardabweichung; [N]:Anzahl; (%): Anteil; L-Dopa: Levodopa		
Probanden [N]		147
Erkrankungsdauer (in Jahren) [M / (SD)]		7,3 / (5,4)
<b>DEMOGRAPHISCHE DATEN</b>		
Alter (in Jahren) [M / (SD)]		68,73 / 6,89
Geschlecht männlich N (%)		93 (63,3)
<b>Bildungsstatus</b>		
Bildung (in Jahren) [M / (SD)]		10,2 / (2,28)
< 7 Jahre [N (%)]		1 (0,7)
Hauptschule/ Volksschule [N (%)]		20 (13,6)
Mittlere Reife [N (%)]		81 (55,1)
Abitur [N (%)]		25 (17,0)
Hochschulabschluss [N (%)]		15 (10,2)
Graduiert [N (%)]		5 (3,4)
<b>Berufsstatus</b>		
Hilfskraft/ Ungelernter Arbeiter [N (%)]		8 (5,4)
Hausfrau/-mann [N (%)]		13 (8,8)
Techniker/ Büro-, Verkaufspersonal [N (%)]		80 (54,4)
Akademiker/ Mittlerer Beamter/ Angestellter/ Selbständiger [N (%)]		46 (31,3)
<b>KLINISCHE MERKMALE</b>		
BDI Score $\geq$ 18 [N (%)]		15 (10,28)
Unified Parkinson disease rating scale III [M / (SD)]		29,33 / (11,99)
Hoehn & Yahr 1 / 1,5 [N (%)]		17 (11,6)
Hoehn & Yahr 2 / 2,5 [N (%)]		90 (61,2)
Hoehn & Yahr 3 [N (%)]		29 (19,7)
Hoehn & Yahr 4 [N (%)]		11 (7,5)
Hoehn & Yahr 5 [N (%)]		0 (0)
<b>Parkinsonmedikation</b>		
Monotherapie mit L-Dopa [N (%)]		24 (16,3)
Monotherapie mit Dopamin- Agonisten [N (%)]		25 (17)
Kombinationstherapie mit L-Dopa + Dopaagonisten [N (%)]		92 (62,6)
Andere Parkinsonmedikation [N (%)]		6 (4,1)

### 3.2 Übereinstimmung der DSM-IV und MDS-Level I Kriterien

#### 3.2.1 Übereinstimmung der DSM-IV und MDS-Level I Kriterien unter Einbezug der klinischen ADL

Die Zuordnung gemäß DSM-IV Kriterien zeigte, dass von insgesamt 147 Probanden 111 (75,5%) als nicht dement eingestuft wurden. Die Kriterien einer vorliegenden Demenz erfüllten 36 (24,5%) der Patienten.

Die Anwendung der MDS-Level I Kriterien unter Einbezug der klinischen Beurteilung der Alltagsaktivitäten auf die 147 Probanden zeigte, dass 120 (81,6%) Probanden als nicht dement eingestuft wurden und 27 (18,4%) als dement (vgl. Abbildung 3.2).

**Tabelle 3.2: Induktive Darstellung der Übereinstimmung der DSM-IV Kriterien und MDS-Level I Kriterien unter Einbezug der klin. ADL**

Legende: MDS: Movement Disorder Society; DSM IV: Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen; PD: Parkinson Disease; PDD: Demenz bei Parkinson-Syndrom; ADL: Activities of daily living (Alltagsaktivitäten) N: Anzahl; MMSE: Minimental Status Examination;				
		<b>MDS-Level I Kriterien</b>		
		<b>Klinische Beurteilung der ADL Funktionen</b>		
		<b>PDD</b> Gesamt N=27		<b>PD</b> Gesamt N=120
		<b>Keine depressive Episode</b>	<b>Aktuell depressive Episode</b>	<b>MMSE≥26 oder &lt; 2 kognitive Domänen</b>
<b>DSM-IV Kriterien</b>	<b>PDD</b> Gesamt: N=36	Diagnose übereinstimmend N=21	PDD nach Level I Kriterien unwahrscheinlich N=6	Diagnose different N=9
	<b>PD</b> Gesamt: N=111	Diagnose different N=0		Diagnose übereinstimmend N=111

Die Sensitivität (SE), als Maß der Eindeutigkeit der MDS-Level I Kriterien die PDD unabhängig von einer Depression (27 PDD vs. 9 PD) zu diagnostizieren lag bei 75%. Die Spezifität (SP), als Maß der Empfindlichkeit, betrug hingegen 100%. Als Vorhersagewerte dienten der positiv prädiktive Wert (PPV), der bei 100% und der negativ prädiktive Wert (NPV), der bei 92,5% lag.

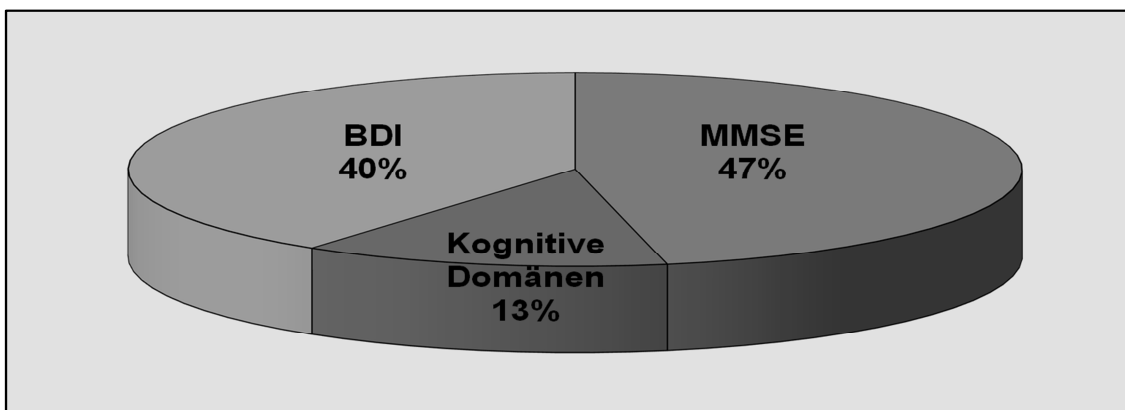
Nach Berücksichtigung einer eventuell vorliegenden Depression stimmten noch 21 (58,3%) der 36 Probanden in ihrer Diagnose einer PDD überein. Wurden jedoch Patienten ausgehend von der kognitiven Testung und der Beurteilung der Alltagsaktivität als dement eingeordnet, aufgrund der MDS-Level I Kriterien unter Beachtung einer Depression jedoch als „nicht dement“ eingestuft (21 PDD vs. 15 PD), so lag die ermittelte SE bei 58,3%, die SP war weiterhin 100%. Der PPV lag in diesem Fall bei 100% und der NPV bei 88,1%.

Das gleichzeitige Vorliegen einer depressiven Episode führt gemäß den MDS-Level I Kriterien zum Ausschluss einer PDD-Diagnose. Bezogen auf die Gesamtkohorte erzielten 15 Probanden einen Verdachtswert im BDI, der für das Vorliegen einer Depression sprach. Bei über der Hälfte dieser Probanden (n=8, 53,3%) fanden sich keine Anzeichen einer PDD gemäß DSM-IV und MDS-Level I Kriterien. Weitere sechs Probanden (40%) wurden nach DSM-IV und MDS- Level I Kriterien als dement diagnostiziert. Ein Proband (6,7%) mit Depression wurde gemäß DSM-IV Kriterien als dement eingestuft, erfüllte jedoch nicht die definierten Screening Kriterien der MDS Task Force. Ein Abweichen zwischen DSM-IV und MDS-Level I Kriterien konnte somit auf Grund einer vorliegenden Depression bei sechs Patienten (16,6%) festgestellt werden. In einem Fall führte das Vorliegen einer depressiven Episode zudem zu einer pathologischen Testleistung gemäß den MDS-Level I Kriterien.

Bei weiteren neun (25%) der 36 PDD Patienten gemäß DSM-IV Kriterien lagen andere Gründe vor, die zum Nichtgreifen der MDS-Level I Kriterien führten. Sieben von diesen (46,7%) fielen durch einen MMSE Punktwert von 26 oder größer auf. Weniger als 2 pathologisch auffällige Domänen wiesen zwei (13,3%) Probanden auf. Auffällig bei diesen Probanden war, dass sie jedoch mit

einem MMSE Gesamtscore von 21 und 24 Punkten bedeutsame kognitive Leistungseinschränkungen aufzeigten. Unter diesen fiel zudem ein Proband (ID 62) auf, der zusätzlich einen BDI von 18 Punkten hatte.

Abbildung 3.1 zeigt die Merkmale auf, welche ursächlich zum Abweichen zwischen DSM-IV und MDS-Level I Kriterien führten. Um die Einzelleistungen der divergenten Fälle detailliert aufzuzeigen, werden diese in einer übersichtlichen Falldarstellung, Tabelle 3.3 dargestellt.



**Abbildung 3.1: Ursache divergenter Fälle unter Hinzunahme der klin.ADL**

Legende: DSM IV: Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen; MDS: Movement Disorder Society; klinische ADL Beurteilung: klinische Beurteilung der Alltagsaktivitäten; MMSE: Minimal Status Examination; BDI: Becks Depression Inventar

Unter den Probanden, die nach DSM-IV und MDS-Level I Kriterien als nicht dement diagnostiziert wurden, wurden außerdem folgende drei Probanden subsumiert: Sie erfüllten nur die kognitiven MDS-Level I Kriterien. Das Kriterium der reduzierten Alltagstauglichkeit, beurteilt sowohl durch einen erfahrenen Kliniker als auch durch den Angehörigen, traf für sie jedoch nicht zu. Es wurde sowohl basierend auf den DSM-IV als auch auf den MDS-Level I Kriterien eine Demenz ausgeschlossen. Im MMSE erreichten sie 25 Summenpunkte. Jeweils zeigten die Probanden Defizite in insgesamt 2, 3 und 4 kognitiven Domänen. Die Verdachtsdiagnose einer aktuell schweren depressiven Störung konnte laut BDI Summenrohwert nicht angenommen werden und war somit als Ursache des Leistungsdefizits auszuschließen.

Es lässt sich schließen, dass die ermittelte SE der MDS-Level I Kriterien im Vergleich mit den bisherigen DSM-IV Verfahren als unzureichend (<80%) zu

beurteilen war, jedoch zeigte sich eine ausgezeichnete SP (100%) der neuformulierten diagnostischen Kriterien. Der PPV und NPV der Level I Kriterien war hoch. Insbesondere der vorgeschlagene MMSE Grenzwert führte zu einer unzureichend sensitiven Treffsicherheit der Level I Kriterien. Es tauchten sowohl unter den PDDlern nach DSM-IV und MDS-Level I Kriterien aber auch unter den PDlern Fälle auf, bei denen der Verdacht einer relevanten Depression vorlag. Die Anwendung der Level I Kriterien bei einer vorliegenden Depression ohne Demenz führte jedoch zu keiner falsch positiven Zuordnung.



**Tabelle 3.3: Deskriptive Darstellung der Einzelleistungen der nach DSM-IV Kriterien als dement diagnostizierten Parkinsonpatienten, in denen die MDS-Level I Kriterien jedoch nicht erfüllt sind.**

Legende: Pat.: Patient; m: männlich; w: weiblich; UPDRS III: Unified Parkinson Disease Rating Scale; BDI: Becks Depression Inventar; NPI: The Neuropsychiatric Inventory; MDS: Movement Disorder Society; MMSE: Mini-Mental-Status Examination; NAA: Nürnberger Alters Alltagsaktivitäten Skala; NAB: Nürnberger Alters Beobachtungsskala; PR: Prozentrang; PDD: Demenz beim Parkinsonsyndrom

Pat. ID	Alter (Jahre)	(m/w)	DSM IV	UPDRS III	Hoehn & Yahr	Schwab & England	BDI	NPI	Erkrankung (Jahre)	MDS- Level I Testung						NAA [PR]	NAB [PR]
										Anzahl Domänen	MMSE	Wort-Flüssigkeit	„PREIS“ rückwärts	Wörter erinnern	MMSE Fünfecke		
<b>Minimental Status Test ≥ 26</b>																	
8	77	m	PDD	32	2	50	16	14	12	2	26	-1,9	5	1	1	0	14
11	76	m	PDD	33	2,5	70	2	10	2	2	26	-0,9	5	1	0	56	27
46	67	m	PDD	23	2	80	11	22	16	2	27	-2,2	5	1	1	0	6
50	79	w	PDD	29	3	70	9	43	14	3	26	-1,8	5	1	0	4	3
224	72	w	PDD	50	3	60	10	24	12	3	26	-1,7	5	2	0	27	6
249	77	m	PDD	45	3	60	10	2	1,8	4	26	-2	2	0	0	0	14
251	68	w	PDD	23	2,5	90	11	20	14	3	26	-1,6	3	3	0	9	9
<b>&lt;2 Kategorien auffällig</b>																	
239	74	m	PDD	48	4	50	14	5	6	1	21	-0,2	3	3	1	2	14
62	69	w	PDD	43	3	70	18	8	4	1	24	-0,8	5	0	1	0	14
<b>BDI ≥ 18</b>																	
49	64	m	PDD	60	3	70	24	6	24	2	24	0	5	1	0	0	9
105	69	m	PDD	53	4	45	18	3	18	3	23	-2	4	1	0	0	3
214	78	m	PDD	57	3	80	34	20	4	2	24	-0,8	4	2	0	0	20
217	78	m	PDD	37	3	70	29	27	9	4	21	-1,3	3	1	0	0	9
230	85	m	PDD	39	4	50	19	3	3	3	24	-3,7	3	2	1	3	20
246	75	m	PDD	55	4	30	39	27	13	3	23	-0,9	2	2	0	0	6

### **3.2.2 Übereinstimmung der DSM-IV Kriterien und MDS-Level I Kriterien unter Einbezug der ADL Beurteilung durch Angehörige**

Im folgenden Abschnitt erfolgte die Zuordnung unter Einsatz der MDS-Level I Kriterien, nun aber unter Einbezug der Beurteilung der Alltagsaktivitäten durch einen Angehörigen. Hierfür wurde der standardisierte Fragebogen NAB herangezogen.

Es zeigte sich, dass 129 (87,8%) Probanden als nicht dement eingestuft wurden und 18 (12,2%) als dement. Im Vergleich zur Zuordnung mit Hilfe der klinischen Beurteilung der Alltagsfunktion durch einen Kliniker (Tabelle 3.2) wurden nun neun Patienten weniger als dement eingestuft. Es darf vermutet werden, dass dieser Unterschied durch die Beurteilung der Angehörigen entstand, die keine bedeutsamen Einschränkungen der Alltagsfunktion detektierten. Tabelle 3.4 zeigt dieses Verhalten.

Die Sensitivität, als Maß der Eindeutigkeit der MDS-Level I Kriterien die PDD mit und ohne Depression (18 PDD vs. 18 PD) sicher zu diagnostizieren, lag bei 50%. Die Spezifität dagegen, als Maß der Empfindlichkeit lag bei 100%. Der positiv prädiktive Wert, als Vorhersagewert lag bei 100% und der negative prädiktive Wert bei 86,1%.

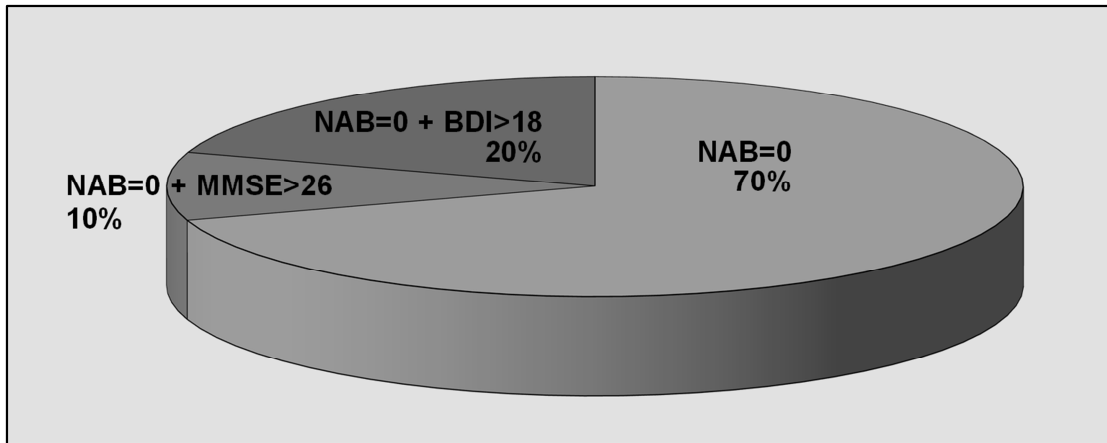
Nach Berücksichtigung einer eventuell vorliegenden Depression mittels BDI, waren 14 (38,9%) der 36 Probanden in ihrer Diagnose einer PDD kohärent mit den DSM-IV Kriterien. Die Sensitivität betrug in diesem Fall 38,9%, die Spezifität unverändert 100%. Der positiv prädiktive Wert lag in diesem Fall bei 100% und der negative prädiktive Wert bei 83,5%.

**Tabelle 3.4: Induktive Darstellung der Übereinstimmung der DSM-IV Kriterien und MDS-Level I Kriterien unter Einbezug der Beurteilung der Alltagsaktivitäten durch Angehörige**

Legende: MDS: Movement Disorder Society; DSM IV: Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen; PD: Parkinson Disease (IPS); PDD: Demenz bei Parkinson-Syndrom; NAB: Nürnberg Alters Beobachtungsskala; ADL: Alltagsaktivität; N: Anzahl; MMSE: Minimal Status Examination;

		<b>MDS-Level I Kriterien</b>			
		<b>Angehörigenbeurteilung der ADL Funktionen durch NAB</b>			
		<b>PDD</b> Gesamt N=18		<b>PD</b> Gesamt N=129	
		<b>Keine depressive Episode</b>	<b>Aktuell depressive Episode</b>	<b>MMSE≥26 oder &lt; 2 Kategorien betroffen</b>	<b>+ NAB PR ≥16</b>
<b>DSM-IV Kriterien</b>	<b>PDD</b> Gesamt N=36	Diagnose übereinstimmend N=14	PDD nach Level I Kriterien unwahrscheinlich N=4	Diagnose different N=9	Diagnose different N=9
	<b>PD</b> Gesamt N=111	Diagnose different N=0		Diagnose übereinstimmend N=111	

Die ursächlichen Merkmale, die zur Divergenz zwischen DSM-IV und MDS-Level I Kriterien unter Einbezug der Beurteilung der Alltagstauglichkeit durch einen Angehörigen führten, zeigt Abbildung 3.2. Es sind diejenigen Fälle dargestellt, die gemäß DSM-IV Kriterien als dement diagnostiziert wurden, deren Angehörige aber keine Einschränkungen der Alltagsaktivitäten, mittels NAB angaben (Fragestellung 2a). Als Einzelfalldarstellung werden diese zudem in Tabelle 3.5 aufgezeigt. Sie erlaubt Rückschlüsse auf die Einflussfaktoren zu ziehen, denen die Beurteilung durch den Angehörigen unterlag.



**Abbildung 3.2: Ursache divergenter Fälle unter Hinzunahme des NAB**

Legende: DSM IV: Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen; MDS: Movement Disorder Society; ADL: Alltagsaktivitäten; NAB: Nürnberger Alters- Beobachtungs Skala; MMSE: Minimental Status Examination; BDI: Becks Depression Inventar

Einzig der NAB wurde bei sieben Patienten (70%) als nicht pathologisch eingestuft, während die kognitiven MDS-Level I Kriterien eher eine PDD vermuten ließen. Drei Patienten dieser Gruppe gaben im Selbstbeurteilungsbogen NAA hingegen an, unter bedeutsamen Alltagseinschränkungen zu leiden. Bei einem Probanden (10%) gab einerseits der Angehörige an, dass keine Reduktion der Alltagsaktivität vorlag. Darüber hinaus erzielte dieser Patient auch einen höheren MMSE als für die Diagnose einer Demenz als suffizient gefordert war. Bei zwei weiteren Patienten (20%) fanden sich zusätzlich zur Beurteilung der Alltagskompetenz, die von den Angehörigen als normgerecht beurteilt wurde, Hinweise für das Vorliegen einer schweren depressiven Episode. Auch bei diesen beiden Probanden war eine deutliche Diskrepanz zwischen NAB und NAA zu verzeichnen.

Zusammenfassend wurde beobachtet, dass unter Einbezug der Aussagen nahestehender Angehöriger die MDS-Level I Kriterien lediglich bei 22 (61.1%) der 36 Probanden eine PDD detektiert. Die SE war somit sowohl im Vergleich mit den bisherigen DSM-IV Verfahren als auch im Vergleich mit den MDS-Level I Kriterien unter Gebrauch der klin. ADL vermindert. Die SP zeigte mit 100% dagegen ebenso ausgezeichnete Werte. Sowohl der PPV als auch der NPV lagen hoch, wenn auch niedriger als beim Einsatz der klin. ADL.

**Tabelle 3.5: Deskriptive Darstellung der Einzelleistungen der nach DSM-IV Kriterien dementen Parkinsonpatienten ohne Beeinträchtigungen der Alltagsaktivitäten nach Urteil durch den Angehörigen mittels NAB**

Legende: Pat.: Patient; m: männlich; w: weiblich; UPDRS III: Unified Parkinson Disease Rating Scale; BDI: Becks Depression Inventar; NPI: The Neuropsychiatric Inventory; MDS: Movement Disorder Society; MMSE: Mini-Mental-Status Examination; NAA: Nürnberger Alters Alltagsaktivitäten Skala; NAB: Nürnberger Alters Beobachtungsskala; PDD: Demenz beim Parkinsonsyndrom

Pat. ID	Alter (Jahre)	(m/w)	DSM IV	UPDRS III	Hoehn & Yahr	Schwab & England	BDI	NPI	Erkrankung (Jahre)	MDS-Level I Testung						NAA [PR]	NAB [PR]
										Anzahl Kategorien	MMSE	Wort-Flüssigkeit	„PREIS“ rückwärts	Wörter erinnern	MMSE Fünfecke		
<b>NAB nicht pathologisch=0</b>																	
97	74	w	PDD	32	2,5	90	2	1	8	2	22	-0,9	4	2	0	56	45
101	63	m	PDD	21	3	60	16	14	10	4	20	-2,1	2	0	0	0	20
103	70	m	PDD	19	2	70	12	4	7	3	21	-1,6	4	2	0	3	20
223	73	w	PDD	41	4	50	11	4	14	4	19	-1,7	2	1	0	65	27
227	81	m	PDD	44	4	90	9	11	13	3	25	-1,8	5	2	0	20	20
228	79	m	PDD	40	3	100	4	5	5	2	25	-0,7	4	2	0	36	20
241	70	m	PDD	44	2	80	13	9	11	3	24	-2,3	4	1	1	4	27
<b>NAB=0 + Minimental Status Test ≥ 26</b>																	
11	76	m	PDD	33	2,5	70	2	10	2	3	26	-0,9	5	1	0	56	27
<b>NAB=0 + BDI ≥ 18</b>																	
214	78	m	PDD	57	3	80	34	20	4	2	24	-0,8	4	2	0	0	20
230	85	m	PDD	39	4	50	19	3	3	3	24	-3,7	3	2	1	3	20

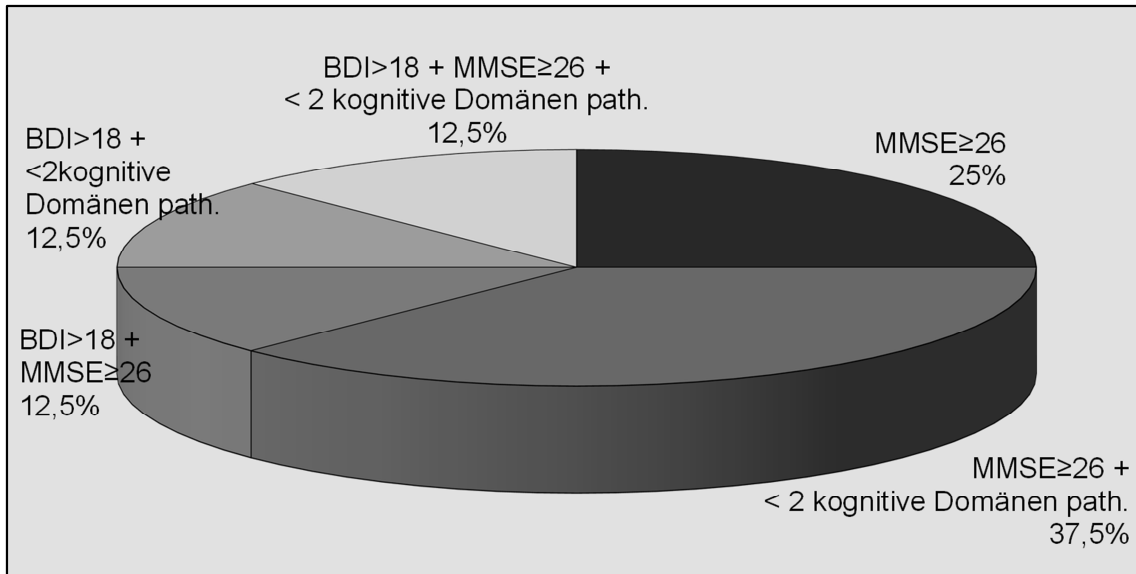
### **3.2.3 Nicht demente Parkinsonpatienten mit Einschränkung der Alltagsaktivität nach Urteil der Angehörigen**

Im Verlauf der Arbeit wurde deutlich, dass Fälle auftraten, in denen nach DSM-IV Kriterien eine Demenz vorlag, die Angehörigen jedoch keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten festgestellt hatten. Es traten andererseits Fälle (n=8) auf, bei denen eine Demenz von kognitiver Seite und klinischer Beurteilung der Alltagsaktivitäten ausgeschlossen wurde, die Angehörigen aber eine Einschränkung der Alltagsaktivitäten (mittels NAB erhoben) festgestellt hatten. Abbildung 3.3 und Tabelle 3.6 fassen die zuletzt genannten Fälle zusammen.

Lediglich bei einem Proband (ID 215), der von seinem Angehörigen als reduziert alltagstauglich geschildert wurde, tat sich der Verdacht eines prädementiven Syndroms (MMSE=27) auf. Zudem zeigte dieser deutliche Gedächtniseinschränkungen (Erinnern an drei genannte Wörter) sowie eine visuo-konstruktive Störung (Fünfeck abzuzeichnen). Der Patient schilderte selbst keine Einschränkungen der Alltagskompetenz (NAA, PR= 82).

In drei Fällen ergaben sich Hinweise auf das Vorliegen einer schweren depressiven Episode. Bei ID 37 lag der Verdacht einer depressiven Episode vor, zudem fanden sich bei diesem Teilnehmer kognitive Auffälligkeiten, jedoch nicht so schwerwiegend, dass sich der Verdacht einer PDD erhärtete.

Weitere drei Patienten litten primär unter schwerwiegenden motorischen Beeinträchtigungen, entsprechend wiesen sie im UPDRS-III  $\geq 42$  Punkte auf.



**Abbildung 3.3: Ursache divergenter Fälle, der im Alltag eingeschränkten PDLern**

Legende: MDS: Movement Disorder Society; MMSE: Minimental Status Examination; BDI: Becks Depression Inventar; path.: pathologisch

Zusammenfassend wurde anhand dieser Untersuchungen deutlich, dass das Vorliegen einer schweren depressiven Episode sowie schwerwiegender motorischer Symptome negative Auswirkungen auf den Test-Wert des NAB haben.

**Tabelle 3.6: Falldarstellung von PDlern, deren Angehörige Beeinträchtigungen in den Alltagsfunktionen beschreiben**

Legende: Pat.: Patient; m: männlich; w: weiblich; UPDRS III: Unified Parkinson Disease Rating Scale; BDI: Becks Depression Inventar; NPI: The Neuropsychiatric Inventory; MDS: Movement Disorder Society; MMSE: Mini-Mental-Status Examination; NAA: Nürnberger Alters Alltagsaktivitäten Skala; NAB: Nürnberger Alters Beobachtungsskala; PD: Parkinson Disease;

Pat. ID	Alter (Jahre)	(m/w)	DSM IV	UPDRS III	Hoehn & Jahr	Schwab & England	BDI	NPI	Erkrankung (Jahre)	MDS-Level I Testung						NAA [PR]	NAB [PR]
										Anzahl Kategorien	MMSE	Wort-Flüssigkeit	„PREIS“ rückwärts	Wörter erinnern	MMSE Fünfecke		
<b>MMSE ≥ 26</b>																	
213	58	m	PD	36	4	50	17	35	12	2	27	-1,6	4	2	1	0	9
215	69	w	PD	34	3	80	4	6	15	2	27	-0,9	5	2	0	82	6
<b>MMSE ≥ 26 + &lt;2 kognitive Domänen pathologisch</b>																	
25	79	m	PD	34	3	60	17	2	17	1	26	0,3	5	1	1	14	6
86	73	m	PD	<b>42</b>	2,5	60	2	4	14	1	28	0,2	5	2	1	14	14
211	65	w	PD	<b>49</b>	3	60	3	6	10	0	29	0,1	5	3	1	2	14
<b>BDI &gt; 18 + MMSE ≥ 26</b>																	
37	70	m	PD	<b>57</b>	2,5	70	<b>27</b>	7	9	2	27	-1,6	5	2	1	97	6
<b>BDI &gt; 18 + &lt;2 kognitive Domänen pathologisch</b>																	
216	62	w	PD	27	2,5	80	<b>22</b>	4	10	1	25	-0,5	5	0	1	27	14
<b>BDI &gt; 18 + MMSE ≥ 26 + &lt;2 kognitive Domänen pathologisch</b>																	
219	70	m	PD	30	3	70	<b>20</b>	5	17	1	26	0,2	4	2	1	14	4



### **3.3 Profil der Patienten mit schwerwiegenden kognitiven Defiziten mit und ohne signifikanter Alltagseinschränkungen**

Ausgangspunkt dieser Studie war die Frage, ob bei allen Patienten, welche die kognitiven Kriterien der MDS-Level I Kriterien erfüllten, Probleme im Alltag auftraten. Wie den vorherigen Abschnitten (3.2.1 und 3.2.2) zu entnehmen ist, konnten, obwohl die kognitiven Leistungseinbußen den Verdacht einer PDD nahelegten, bei zwölf Patienten keine relevanten Alltagseinschränkungen vom Angehörigen beobachtet werden (PDnD). Bei insgesamt drei dieser zwölf Patienten wurde diese Beobachtung zusätzlich von einem Arzt bestätigt. Es stellte sich die Frage, inwieweit sich diese zwölf Patienten von den Patienten mit einer relevanten Minderung der Alltagskompetenz laut Angehörigenurteil unterscheiden (PDD). Dieser Profilvergleich ist Gegenstand des nachfolgenden Abschnitts.

Herausgearbeitet wurde, ob sich Unterschiede hinsichtlich demographischer Daten, der Schwere der motorischen Defizite (UPDRS-III, H&Y), der medikamentösen Behandlung, dem kognitivem Leistungsprofil, dem Affekt (BDI) bzw. dem Verhalten (NPI) und/oder der selbst beurteilten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PDQ-39) ergaben.

Die Ergebnispräsentation bezieht sich auf die zwölf Patienten (PDnD), welche die kognitiven MDS-Level I Kriterien erfüllten, ohne dass die Angehörigen signifikante Alltagseinschränkungen dokumentierten (NAB PR<16) vs. der 18 Patienten mit der Diagnose einer Demenz (PDD) aufgrund der Aussagen des Angehörigen. Nur aus anschaulichen Gründen wurde die Leistung der nicht dementen Parkinsonpatienten (PD) mit in den Tabellen aufgeführt. Sie flossen in keine Rechnungen ein.

Der Gruppenvergleich wurde anhand des Mann und Whitney U Test vorgenommen. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% ( $p=0,05$ ) festgelegt.

### 3.3.1 Analytischer Gruppenvergleich der Klinik, Motorik und Medikation

Es ließen sich keine bedeutenden Gruppenunterschiede hinsichtlich Alter und Geschlecht erkennen ( $p > 0,05$ ). In der Erkrankungsdauer schien es aber einen tendenziellen Gruppenunterschied zu geben ( $p = 0,095$ ). So waren die PDDler im Mittel drei Jahre länger erkrankt.

Hinsichtlich Klinik und Motorik zeigten der UPDRS III und der Hoehn und Yahr zwischen den Gruppen keine relevanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ). Der Schwab und England Test jedoch zeigte, dass die PDD-Gruppe mit  $p = 0,005$  signifikant schwerer eingeschränkt war als die Gruppe der PDnDler. Im Mittel erreichten die NAB-Alltagseingeschränkten 60 Prozentpunkte und die Alltagsunauffälligen 80%. Die PDnDler sind damit weniger stark in ihren Alltagsfunktionen eingeschränkt als die PDDler.

Die Einteilung in die motorischen Symptomtypen (Tremordominant, PIGD und Gemischt) zeigte signifikant ( $p = 0,009$ ) einen Gruppenunterschied. Während in der Gruppe der PDDler die PIGD-Motortypen mit 17 Probanden dominierten, waren in der PDnD Gruppe alle Typen vertreten.

Im Vergleich der Medikation wurde hinsichtlich der Einnahme der Parkinsonmedikation ein Gruppenunterschied angedeutet ( $p = 0,06$ ). Die PDnDler erhielten als Monotherapie in 33% der Fälle L-Dopa und in 25% der Fälle Dopaminagonisten. Eine Kombinationstherapie mit L-Dopa und Dopaminagonisten erhielten 41,7% der Probanden. In der Gruppe der PDDler erhielten dagegen 72,2% der Probanden eine Kombinationstherapie mit L-Dopa und Dopaminagonisten. Als Monotherapie waren in dieser Gruppe nur L-Dopa und das bei 27,8% der Probanden vertreten. Hinsichtlich der Antipsychotikatherapie war der Gruppenunterschied ebenso eindeutig ( $p = 0,049$ ).

**Tabelle 3.7: Analytischer Vergleich: Klinik, Motorik und Medikation**

<b>Legende:</b> Alle Werte sind in Median und Range (Minimum-Maximum) angegeben. MDS: Movement Disorder Society; PD: Parkinson Disease; PDnD: kognitive MDS-Level I Kriterien erfüllt+ keine Einschränkungen in den Alltagskompetenzen; PDD: kognitive MDS-Level I Kriterien erfüllt+ Alltagsbeeinträchtigungen detektiert; p: Signifikantsniveau; (J.): Jahre; m: männlich; w: weiblich N: Anzahl; (%): Anteil; UPDRS III: Unified Parkinson Disease Rating Scale; PIGD: Phänotyp mit posturaler Instabilität und Gangstörungen; L-Dopa: Levodopa;				
<b>Klinik, Motorik &amp; Medikation</b>	<b>PD</b>	<b>Kognitive MDS-Level I Kriterien erfüllt</b>		<b>P</b>
		<b>keine Alltagsbeeinträchtigung</b>	<b>Alltagsbeeinträchtigung</b>	
	<b>PDnD</b>	<b>PDD</b>		
Patientenzahl [N]	<b>108</b>	<b>12</b>	<b>18</b>	
Alter (J.)	67,5 (51-85)	71,5 (63-85)	74 (64-86)	<b>0,545</b>
Geschlecht (m/w)	65 / 43	9 / 3	14 / 4	<b>1,00</b>
Erkrankungsdauer	5 (0,3-19)	7,5 (1-16)	10,5 (4-24)	<b>0,095</b>
<b>Klinik / Motorik</b>				
UPDRS III	25 (7-62)	35,5 (19-57)	39 (28-60)	<b>0,113</b>
Hoehn & Yahr	2 (1-4)	2,75 (1-4)	3 (2-4)	<b>0,305</b>
Schwab & England	90 (50-100)	80 (50-100)	60 (10-80)	<b>0,005</b>
Motorischer Typ: N(%)				
- Tremordominant	19 (17,6)	3 (25)	0	<b>0.009</b>
- PIGD	67 (62)	6 (50)	17 (94,4)	
- Mixed	22 (20,4)	3 (25)	1 (5,6)	
<b>Medikation: N (%)</b>				
L-Dopa	15 (13,9)	4 (33,3)	5 (27,8)	<b>0.06</b>
Dopaminagonist	22 (20,4)	3 (25)	0	
L-Dopa + Dopaminagonist	65 (60,2)	5 (41,7)	13 (72,2)	
Andere/ keine PD-Medikation	6 (5,6)	0	0	
Antidepressiva	28 (26,2) N=107	1 (8,3)	5 (27,8)	<b>0.36</b>
Antipsychotika	8 (7,5) N=107	1 (8,3)	8 (44,4)	<b>0.049</b>
Antidementiva	3 (2,8) N=107	2 (16,7)	6 (33,3)	<b>0.28</b>

### 3.3.2 Analytischer Gruppenvergleich der neuropsychologischen Leistung

Die einzelnen Testleistungen der neuropsychologischen Untersuchungen werden im aktuellen Abschnitt miteinander verglichen.

Ein Gruppenunterschied zeichnete sich deutlich ( $p < 0,05$ ) nur im Go/NoGo der Testbatterie für Aufmerksamkeitsprüfungen ( $p = 0,039$ ) und dem Abruf der konstruktiven Praxis der CERAD-Plus Version ( $p = 0,002$ ) ab. Die Gruppe der PDDler zeigte eine wesentlich schlechtere Aufmerksamkeitsleistung als die der PDnDler. Auch die Leistung im Abruf der konstruktiven Praxis zeigte deutliche Defizite bei den PDDlern.

Eine Tendenz zum Gruppenunterschied wurde in den Tests Tower of London ( $p = 0,092$ ), Physische Alertness der Testbatterie für Aufmerksamkeitsleistung ( $p = 0,092$ ), Konstruktive Praxis aus der CERAD-Plus Version ( $p = 0,059$ ) und der Objekterkennung ( $p = 0,079$ ) deutlich. Die exekutive Leistung, die u. a. durch den TL-D abgebildet wurde, war in der Gruppe der PDDler beeinträchtigt als in der Gruppe der PDnDler. Sie war allerdings in beiden Gruppen pathologisch vermindert. Auch die Aufmerksamkeitsleistung in der Physischen Alertness war in der Gruppe der PDDler schlechter als unter den PDnDlern, die ein sehr ähnliches Ergebnis erzielten wie die nicht dementen Parkinsonpatienten. Die visuokonstruktive Leistung war in beiden diese Leistung abfragenden Tests, der Konstruktiven Praxis und der Objekterkennung, in der Gruppe der PDD pathologisch auffällig und jeweils ausgeprägter als in der Gruppe der PDnD. Die Gruppe der PDnD zeigte nur im Test der Konstruktiven Praxis unter der Norm liegende Leistungen, die Leistung in der Objekterkennung war nicht krankhaft vermindert.

Alle weiteren neuropsychologischen Leistungen zeigten sich im Gruppenvergleich nicht eindeutig verschieden. Allerdings zeigten sie insgesamt ein kognitiv deutlich gemindertem, unter der Norm liegendem Leistungsniveau.

**Tabelle 3.8: Analytischer Vergleich: Neuropsychologische Tests**

<b>Legende:</b> Alle Werte sind in Median und Range (Minimum-Maximum) angegeben. MDS: Movement Disorder Society; PD: Parkinson Disease; ; PDnD: kognitive MDS-Level I Kriterien erfüllt+ keine Einschränkungen in den Alltagskompetenzen; PDD: kognitive MDS-Level I Kriterien erfüllt+ Alltagsbeeinträchtigungen detektiert; p: Signifikantsniveau; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; CERAD: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; WMSR: Wechsler Gedächtnistests Revidierte Fassung; VOSP: Visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung				
<b>Neuro-psychologische Tests</b>	<b>PD</b>	<b>Kognitive MDS-Level I Kriterien erfüllt</b>		<b>P</b>
		<b>keine Alltagsbeeinträchtigung</b>	<b>Alltagsbeeinträchtigung</b>	
	<b>PDnD</b>	<b>PDD</b>		
<b>Exekutivfunktionen</b>				
Zahlenspanne	65 (4-100)	27 (4-65)	31,5 (4-100)	<b>0,491</b>
Tower of London	51 (3-99)	10 (0-35)	3 (0-51)	<b>0,095</b>
Trail Making Test A	41 (19-106)	5 (0-82)	1,5 (0-62)	<b>0,249</b>
Trail Making Test B	88 (39-500)	0 (0-73)	0 (0-66)	<b>0,819</b>
<b>Aufmerksamkeit</b>				
TAP Phasische Alertness	50 (4-100)	50 (7-96)	74 (16-100)	<b>0,092</b>
TAP Go/Nogo	52 (0-100)	10 (0-66)	1,5 (0-54)	<b>0,039</b>
<b>Verbales Gedächtnis (CERAD-Plus; WMSR; VOSP)</b>				
Wortliste lernen	34 (0-98)	5,5 (0-42)	3 (0-86)	<b>0,632</b>
Wortliste Intrusionen	68 (0-82)	3 (0-84)	3,5 (0-82)	<b>0,692</b>
Wortliste abrufen	34 (0-100)	22,5 (0-86)	8,5 (0-89)	<b>0,518</b>
Wortliste Diskriminabilität	62 (0-90)	3,5 (0-92)	12,5 (0-86)	<b>0,305</b>
Logisches Gedächtnis I	22 (1-98)	3 (1-23)	3 (1-70)	<b>0,632</b>
Logisches Gedächtnis II	22 (0-97)	4 (0-47)	3,5 (0-68)	<b>0,983</b>
<b>Non-verbales Gedächtnis</b>				
Konstruktive Praxis Abruf	27 (0-98)	15 (0-84)	0 (0-13)	<b>0,002</b>
<b>Visuokonstruktion</b>				
Konstruktive Praxis	32,5 (0-95)	2,5 (0-86)	0,5 (0-82)	<b>0,059</b>
Objekterkennung	38,1 (3,6-100)	34,55 (3,6-100)	9,5 (2,4-47,6)	<b>0,079</b>
<b>Sprachproduktion/Wortfindung (CERAD-Plus)</b>				
Verbale Flüssigkeit	38 (0-100)	4,5 (0-76)	17 (0-90)	<b>0,134</b>
BostonNamingTest	54 (1-96)	4 (0-76)	9 (0-95)	<b>0,232</b>

### **3.3.3 Analytischer Gruppenvergleich der psychischen Begleitsymptome, der Stimmung und der Lebensqualität**

Typische Verhaltensstörungen für die PDD, erhoben mittels NPI, zeigten keine relevanten Gruppenunterschiede zwischen den Probanden ohne Alltagseinschränkungen und denen mit Einschränkungen.

Die Stimmung, gemessen mittels Gesamtscore des Beck Depressions Inventar, ließ keinen Gruppenunterschied erkennen ( $p=0,394$ ). Auch die Teilfrage des Neuropsychiatric Inventory hinsichtlich einer Depression ( $p=0,632$ ), zeigte sich bei den PDDlern nicht deutlicher pathologisch als bei den PDnDlern.

Die Lebensqualität, erhoben mit dem Parkinson's Disease Questionnaire, zeigte im Summenscore und in einigen der Einzelfragen Auffälligkeiten. Schon der Gesamtscore deutet den Trend an, dass die PDDler schwerere Lebensqualitätseinbußen beschrieben als die Nichtbetroffenen. Als statistisch signifikant präsentierte sich dieser Unterschied vor allem in den Fragen zur Alltagsaktivität ( $p=0,031$ ) und der Kommunikation ( $p=0,048$ ). Weniger deutlich, aber ein tendenzieller Unterschied bestand zudem in den Fragen zur Kognition ( $p=0,059$ ). Die PDDler gaben dabei eine größere Beeinträchtigung an. Alle weiteren Einzelfragen des PDQ 39 zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied, jedoch war die Beeinträchtigung insgesamt, sowohl bei den Alltagseingeschränkten als auch bei den Uneingeschränkten, stärker ausgeprägt als bei den PDIern.

**Tabelle 3.9: Analytischer Vergleich: Verhalten, Stimmung und Lebensqualität**

<b>Verhalten, Stimmung &amp; Lebensqualität</b>				
	<b>PD</b>	<b>Kognitive MDS-Level I Kriterien erfüllt</b>		<b>P</b>
		<b>Keine Alltagsbeeinträchtigung</b>	<b>Alltagsbeeinträchtigung</b>	
		<b>PDnD</b>	<b>PDD</b>	
<b>Legende:</b> Alle Werte sind in Median und Range (Minimum-Maximum) angegeben				
MDS: Movement Disorder Society; PD: Parkinson Disease; PDnD: kognitive MDS-Level I Kriterien erfüllt+ keine Einschränkungen in den Alltagskompetenzen; PDD: kognitive MDS-Level I Kriterien erfüllt+ Alltagsbeeinträchtigungen detektiert; p:Signifikantsniveau; ADL: Alltagsaktivitäten; NPI: Neuropsychiatric Inventory; Abweichendes motor. Verhalten: Abweichendes motorisches Verhalten; BDI: Beck Depressions Inventar; PDQ-39: The Parkinson's Disease Questionnaire; (trRW): transformierter Rohwert				
<b>Psychische Begleitsymptome</b>				
<b>NPI Summe A-J</b>	1 (0-35)	4,5 (0-20)	7,0 (0-32)	<b>0,305</b>
- Wahnvorstellung	0 (0-9)	0 (0-0)	0 (0-6)	<b>0,465</b>
- Halluzinationen	0 (0-9)	0 (0-1)	0,5 (0-12)	<b>0,134</b>
- Erregung/ Aggression	0 (0-8)	0 (0-8)	0 (0-9)	<b>1,0</b>
- Depression	0 (0-9)	1 (0-8)	0,5 (0-8)	<b>0,632</b>
- Angst	0 (0-9)	0 (0-1)	0 (0-8)	<b>0,134</b>
- Hochstimmung	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	<b>1,0</b>
- Apathie	0 (0-8)	0 (0-8)	0 (0-6)	<b>0,917</b>
- Enthemmung	0 (0-4)	0 (0-1)	0 (0-4)	<b>0,917</b>
- Reizbarkeit	0 (0-9)	0 (0-1)	0 (0-6)	<b>0,465</b>
- Abweichendes motor. Verhalten	0 (0-6)	0 (0-4)	0 (0-3)	<b>0,755</b>
- Schlaf	0 (0-12)	0,5 (0-6)	0 (0-12)	<b>0,884</b>
- Appetit/Esstörung	0 (0-999)	0 (0-2)	0 (0-6)	<b>0,215</b>
<b>Stimmung</b>				
<b>BDI Gesamtscore</b>	7 (0-27)	11,5 (0-34)	14 (1-39)	<b>0,394</b>
<b>Lebensqualität</b>				
<b>PDQ-39 Gesamtscore</b>	3,8 (0-14,6)	7 (0,2-20,7)	12,35 (2,8-19,5)	<b>0,072</b>
- Mobilität	11,25 (0-75)	30 (0-100)	51,25 (5-105)	<b>0,084</b>
- Alltagsaktivitäten	16,67 (0-70,8)	29,18 (0-100)	62,48 (4,2-91,7)	<b>0,031</b>
- Emotionales Wohlbefinden	16,67 (0-58,3)	29,15 (0-91,7)	33,32 (8,3-83,3)	<b>0,346</b>
- Stigma	6,25 (0-62,5)	21,88 (0-50)	21,88 (0-75)	<b>0,950</b>
- Soziale Unterstützung	4,17 (0-183,3)	12,5 (0-58,3)	25 (0-75)	<b>0,368</b>
- Kognition	18,75 (0-62,5)	31,25(0-56,3)	43,75 (12,5-81,3)	<b>0,059</b>
- Kommunikation	8,33 (0-66,7)	25 (0-75)	41,67 (0-66,7)	<b>0,048</b>
- Körperliches Unbehagen	16,67 (0-91,7)	41,67 (0-66,7)	33,33 (8,3-91,7)	<b>0,465</b>

Grundsätzlich unterschied sich die Leistung der dementen Parkinsonpatienten, sowohl mit als auch ohne Einschränkungen der Alltagsaktivitäten, den Erwartungen entsprechend deutlich vom Leistungsniveau der PDler. Der Gruppenunterschied zwischen den Nichtalltagseingeschränkten (PDnD) und den Alltagsaktivitäteneingeschränkten (PDD) war in der Mehrzahl weniger eindrücklich als man erwartet hätte, jedoch in einigen Funktionen relevant.

Statistisch sichere Unterschiede fand man in der Erkrankungsdauer, dem Schwab und England Test, dem motorischen Typus und der Medikation. Neuropsychologische Gruppenunterschiede zeigten sich in der Aufmerksamkeitsleistung, dem nonverbalen Gedächtnis und der Visuo-konstruktion. Verhaltensauffälligkeiten konnten insgesamt in den Gruppen als unterschiedlich festgehalten werden, allerdings sind diese insgesamt auch nicht stärker ausgeprägt als bei den PDlern. Die Stimmung zeigte sich zwischen den Gruppen als nicht verschieden. Interessant und relevant war, dass die Lebensqualität bei den PDDlern tendenziell als beschränkter empfunden wurde als bei den PDnDlern. Führende Problemschwerpunkte waren hier die Alltagsaktivitäten, Kognition und Kommunikation.



#### 4. DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zum einen die neu formulierten MDS-Level I Kriterien zu validieren und zum anderen ein neuropsychologisches Profil herauszuarbeiten, dass eventuell als Ursache für die unterschiedliche Bewertung der Alltagstauglichkeit bei Patienten, die die kognitiven MDS-Level I Kriterien erfüllen, angenommen werden kann.

Die Validierungsarbeit der MDS-Level I Kriterien kam zusammenfassend zu folgenden Ergebnissen: Unter Einbezug der klinischen ADL wurde eine SE der Level I Kriterien ermittelt, die im Vergleich zu den bisherigen DSM-IV Verfahren als unzureichend (<80%) zu beurteilen war. Der von der MDS Task Force vorgeschlagene MMSE Grenzwert ist als eine der Hauptursachen anzunehmen, die zu einer unzureichend sensitiven Treffsicherheit der MDS-Level I Kriterien für die Diagnose einer PDD führte. Es tauchten unter den PDDlern nach DSM-IV und MDS-Level I Kriterien, aber auch unter den PDlern Fälle auf, bei denen der Verdacht einer relevanten Depression vorlag. Die Anwendung der MDS-Level I Kriterien bei einer vorliegenden Depression ohne Demenz führte jedoch zu keiner falsch positiven Zuordnung. Das Hinzuziehen des Angehörigenurteils zur Alltagsaktivität wirkte sich letztlich weiter negativ auf die Empfindlichkeit der MDS-Level I Kriterien aus. So wurde lediglich bei 22 (61,1%) der 36 Probanden eine PDD detektiert. Die SE war somit, sowohl im Vergleich mit den bisherigen DSM-IV Verfahren, als auch im Vergleich mit den MDS-Level I Kriterien unter Gebrauch der klinischen ADL vermindert.

Es traten Fälle auf, bei denen die DSM-IV Kriterien nicht erfüllt waren, die Angehörigen jedoch Einschränkungen der Alltagstauglichkeit angaben. Anhand dieser Fälle wurde deutlich, dass das Vorliegen einer schweren depressiven Episode sowie schwerwiegender motorischer Symptome negative Auswirkungen auf die Einschätzung des Angehörigen hatten.

Das Einbeziehen der Alltagstauglichkeit beurteilt durch einen Angehörigen zeigte, dass es zwei Gruppen unter den Parkinsonpatienten gab, die die kognitiven MDS-Level I Kriterien erfüllten. Die eine Gruppe war laut Angehörigenurteil nicht im Alltag eingeschränkt (PDnD), die andere wurde durch den Angehörigen als eingeschränkt (PDD) beschrieben. Zur Rolle der

Alltagsaktivitäten und deren Einflussfaktoren ließ sich erkennen, dass sich die Leistung der dementen Parkinsonpatienten sowohl mit, als auch ohne Einschränkungen der Alltagsaktivitäten, grundsätzlich den Erwartungen entsprechend deutlich vom Leistungsniveau der kognitiv nicht beeinträchtigten PDLern unterschied. Der Gruppenunterschied zwischen den PDnDLern und den PDDLern war in der Mehrzahl weniger eindrücklich als man erwarten könnte, jedoch in einigen Funktionen wesentlich. Statistisch sichere Unterschiede fand man im Schwab und England Test, dem motorischen Typus und der Medikation. Neuropsychologische Gruppenunterschiede zeigten sich in Teilleistungen der Exekutivfunktionen und der Visuo-Konstruktion. Verhaltensauffälligkeiten konnten detektiert werden, allerdings waren diese insgesamt nicht stärker ausgeprägt als bei den PDLern. Die Stimmung zeigte sich zwischen den Gruppen als nicht verschieden. Die Lebensqualität wurde bei den im Alltag Eingeschränkten tendenziell als beschränkter empfunden als bei den Nichteingeschränkten. Problempunkte waren hier die Alltagsaktivitäten, Kognition und Kommunikation.

## 4.1 Interpretation der Ergebnisse

### 4.1.1 Validität der MDS-Level I Kriterien

In der vorliegenden Arbeit wurde die Validität der neu formulierten MDS-Level I Kriterien zum einen unter Hinzunahme des klinischen Urteils der Alltagstauglichkeit des Probanden und getrennt davon unter Hinzunahme des Angehörigenurteils ermittelt.

Es stellte sich heraus, dass die Güte der MDS-Level I Kriterien unter Anwendung der klin.ADL mit einer SE von weniger als 80% im Vergleich mit den bisherigen DSM-IV Verfahren als unzureichend bewertet werden muss. Dahingegen zeigte sich eine ausgezeichnete SP (100%) und ein ausreichender PPV und NPV. Als Hauptfaktor, der zu einer unzureichend sensitiven Treffsicherheit der MDS-Level I Kriterien für die Diagnose einer PDD führte konnte der MMSE Grenzwert detektiert werden. So führte ursächlich, ein **MMSE Gesamtscore** von  $\geq 26$  Punkten, in sieben Fällen zur fälschlichen PD

Zuteilung. Auch wenn der MMSE als Instrument zur Erkennung kognitiver Einschränkungen durch die neuen Diagnosekriterien frischen Aufwind erfuhr, existieren ebenso Arbeiten, die die Verlässlichkeit des MMSE in Frage stellen (Freidl et al., 1996; Hoops et al., 2009; Riedel et al., 2008; Zadikoff et al., 2008) und alternative Testverfahren als geeigneteres Screening Verfahren evaluierten (Hoops et al., 2009). Die vorliegenden Ergebnisse stützen die Befunde der zuletzt genannten Quelle, dass ein MMSE Cut-Off Wert von 26 Punkten die Sensitivität der MDS-Level I Kriterien signifikant mindert. Der **Cut-Off der Anzahl pathologisch auffälliger kognitiver Domänen** schien dagegen sensitiver zu sein. Die Gefahr eine Demenz fälschlich auszuschließen (falsch negative Fälle) könnte reduziert werden, wenn eine ausführliche neuropsychologische Abklärung vorgenommen wird, sobald der Fall auftritt, dass der MMSE-Gesamtscore nahe dem Cut-Off liegt oder nur ein nicht erfülltes Kriterium zum Nichtgreifen der MDS-Level I Kriterien führt. Die Beobachtung, dass sowohl unter den PDDlern nach DSM-IV und MDS-Level I Kriterien, aber auch unter den nicht dementen Parkinsonpatienten Fälle vorkamen, bei denen der Verdacht einer relevanten **Depression** vorlag, festigt die Annahme, dass kognitive Defizite nicht ausschließlich durch eine depressive Stimmungslage verursacht werden (Riedel et al., 2008). Zudem führte die Anwendung der MDS-Level I Kriterien bei einer vorliegenden Depression ohne Demenz zu keiner falsch positiven Zuordnung, so dass sich schließen lässt, dass eine vorliegende Depression nicht zwingend als Ausschlusskriterium für das Vorliegen einer Demenz beim Parkinsonsyndrom gewertet werden muss, da eine Depression zu kognitiven Einschränkungen führen kann, aber nicht muss.

Es liegen aktuell drei Arbeiten vor, die einer ähnlichen Fragestellung folgten wie die hiesige Arbeit. Barton B.R. und Mitarbeiter überprüften die Validität der MDS-Level I und Level II Kriterien. Sie kommen zu Ergebnissen, die unsere Arbeit ebenfalls herausgearbeitet hat. Zum einen erachteten sie die Sensitivität der Level I Kriterien mit 46,7% ebenfalls zu niedrig und zum anderen ist die Spezifität der Level I Kriterien mit 100% gleich. Falsch negative Fälle wurden ebenfalls hauptsächlich durch (eine) Depression und (den) MMSE verursacht

(Barton et al., 2012; Barton B. R. Grabli, 2010). Dujardin, Dubois und Mitarbeiter überprüften ebenso die Sensitivität und Spezifität der MDS-Level I Kriterien. Die Level I Kriterien zeigen hier eine höhere Aussageverlässlichkeit als in unseren Untersuchungen. Zudem postulieren sie, dass die MDS-Level I Kriterien ebenso sensitiv und spezifisch wie die Level II Kriterien sind (Dujardin et al., 2010a). Die dritte Arbeit von DiBattista, Giustini et al. widerspricht nach Überprüfung der Validität der MDS-Level I Kriterien der Behauptung von Dujardin. Sie behaupten, dass „die alleinige Anwendung der Level I Kriterien zur Diagnosefindung der PD-D zur Überbewertung der Demenz führen könne“. Wie in der vorliegenden Arbeit wurden hier die falsch negativen Fälle durch einen über dem Cut-Off liegenden MMSE Gesamtscore verursacht. Die falsch positiven Fälle fielen durch ein „erhebliches Dysexekutives Syndrom und durch fehlende kortikale Störungen“ auf. „Es lagen keine Gedächtnisstörungen (...) kein subjektiver Eindruck oder Bericht durch das Pflegepersonal vor“ (Di Battista et al., 2011).

Unter Hinzunahme des **Angehörigenurteils** war die SE, sowohl im Vergleich mit den bisherigen DSM-IV Verfahren als auch im Vergleich mit den MDS-Level I Kriterien unter Einbezug der klinischen ADL vermindert. Divergente, falsch negative Fälle, waren in sieben Fällen einzig wegen nicht detektierter Einschränkung der Alltagskompetenz durch den Angehörigen entstanden und machten damit den größten Anteil aus. In zwei Fällen kam es zur Divergenz wegen eines für eine schwere Depression sprechenden BDI Summenwerts. In einem Fall betrug zusätzlich zum unauffälligen NAB der MMSE  $\geq 26$  Punkte.

Das Hinzuziehen des Angehörigenurteils führte zum Auftreten zweier Varianten. Zum einen detektierten, obwohl nach DSM-IV Verfahren eine PDD-Diagnose bestand und die kognitiven MDS-Level I Kriterien erfüllt waren, in sieben Fällen die Angehörigen keine Alltagseinschränkungen (falsch negative Fälle). Dabei beschrieben in drei dieser sieben Fälle die Patienten ihren Alltag selbst als sehr eingeschränkt. Diese Fälle verdeutlichten die in Frage zu stellende Verwertbarkeit des Angehörigenurteils und unterstützten die Relevanz der Ursachenforschung für diese Diskrepanz.

Die andere Variante zeigte sich in weiteren acht Fällen. Hier detektierten die Angehörigen eine verminderte Alltagskompetenz, nach DSM-IV Verfahren lag dabei keine PDD vor, die MDS-Level I Kriterien waren jedoch erfüllt (falsch positive Fälle). Ähnliche Fälle werden von Rosenthal, Brennan et al. beschrieben. Sie haben beobachtet, dass die „Kognition mit Einschränkungen der ADL Funktionen assoziiert ist, auch unter nicht dementen Parkinsonpatienten“ (Rosenthal et al., 2010). Die genauere Analyse dieser Fälle zeigte in unserer Arbeit, dass sich das Vorliegen einer schweren depressiven Episode sowie schwerwiegender motorischer Symptome (in jeweils 3 von 8 Fällen) negativ auf das Urteil der Angehörigen auswirken. Diese Annahme unterstützend existiert die Aussage, dass sich „motorische Funktionen (...) als bedeutender unabhängiger Prädiktor auf die physikalische ADL auswirkten“ (Cahn et al., 1998). Das Für und Wider des Angehörigenurteils ist also ein wichtiger zu diskutierender Punkt. Für das Heranziehen des Angehörigenurteils spräche, dass sie eine Verlaufs-beobachtung und keine Momentaufnahme darstellt. Es könnten Fehler, die eventuell durch den situativen Stress während des Untersuchungssettings entstehen, minimiert werden. Sie ist in jedem Fall der Selbstbeurteilung vorzuziehen, da es beim Vorliegen einer Demenz zu Selbstüberschätzung (Seltzer et al., 2001), im Falle einer Depression hingegen zur Selbstunterschätzung kommen kann. Die Anwendung eines Selbstbeurteilungsbogens zur Bewertung der ADL (Hobson et al., 2001) ist zu hinterfragen. Eine aktuelle Arbeit postuliert, dass „nur die PD-Schwere (H&Y) und mentale Symptome (NPI) signifikant mit Distress/Not der Bezugspersonen assoziiert waren (D'Amelio et al., 2009). Dennoch stehen dem Angehörigenurteil weitere Argumente entgegen: Der Review von Eters, Goodall et al. z.B. eruierte, dass verschiedene Faktoren von Seiten der Angehörigen wie das Geschlecht, die Beziehung, die Kultur und unterschiedliche Charaktere Auswirkungen auf den Angehörigen haben und nicht nur die Patienteneigenschaften (Eters et al., 2008). Zwar erarbeiteten Kim, Chang et al. in einer aktuelleren Arbeit, dass die krankheitsbedingten Faktoren den größten Einfluss auf die Belastung des Angehörigen haben, dennoch spielen (auch hier) an zweiter Stelle die soziodemographischen

Faktoren des Angehörigen eine Rolle. Individuelle Prädiktoren waren zudem Einschränkungen der Alltagsaktivitäten, die Pflegedauer, Anwendung von Bewältigungsstrategien, Co-Residenzen, Ehestatus und das Geschlecht (Kim et al., 2011). Eine weitere Erklärung für das Nichterkennen der eingeschränkten ADL durch den Angehörigen könnte die Aussage sein, dass eine „eingeschränkte ADL sich als Hauptprädiktor der Lebensqualität der Angehörigen erwies“ (Martinez-Martin et al., 2005). Angehörige sind eventuell auf Grund ihrer eigenen eingeschränkten Lebensqualität nicht in der Lage die Alltagsaktivitäten adäquat zu beurteilen. Diese Arbeiten unterstützten unsere Annahme, dass das Urteil des Angehörigen durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird. Diese Einflussfaktoren wurden von uns nicht genauer betrachtet, sollten jedoch in zukünftigen Arbeiten untersucht werden.

#### **4.1.2 Repräsentieren Parkinson Patienten, die die Level I Kriterien erfüllen mit und ohne Einschränkungen in der fremdbeurteilten Alltagsaktivität unterschiedliche Phänotypen?**

Der zweite Schwerpunkt dieser Arbeit stellt die Analyse der Gruppenunterschiede zwischen den Parkinsonpatienten dar, die die MDS-Level I Kriterien erfüllten, jedoch die Alltagsaktivitäten durch die Angehörigen unterschiedlich beurteilt wurden. Grundsätzlich unterschied sich die Leistung der dementen Parkinsonpatienten, sowohl mit als auch ohne Einschränkungen der Alltagsaktivitäten, den Erwartungen entsprechend vom Leistungsniveau der PDler. Dies verdeutlicht, dass die Trennung der nicht dementen von den dementen unter Anwendung der neu formulierten Diagnosekriterien gelungen ist. Der Gruppenunterschied zwischen PDnD und PDD war in der Mehrzahl weniger eindrucklich als man erwartet hätte, woraus sich die Vermutung entwickeln könnte, dass der Angehörige nicht ausreichend differenziert. Zum anderen sollte der Frage nachgegangen werden, ob tatsächlich unterschiedliche Phänotypen bestanden und das Angehörigenurteil Ausdruck dieser verschiedener Phänotypen war, hinter dem sich eventuell milde kognitive Einschränkungen (**PD-MCI**) verborgen haben. Diese kognitiven

Beeinträchtigungen präsentieren 24-36% der Parkinsonpatienten schon im frühen Krankheitsverlauf (Aarsland et al., 2010a; Foltynie et al., 2004; Muslimovic et al., 2005) auch ohne, dass eine Demenz vorliegt (Aarsland et al., 2009; Williams-Gray et al., 2007) oder der Patient medikamentös behandelt wird (Aarsland et al., 2009). Es hat sich herausgestellt, dass kognitive Einschränkungen bei der PD ohne Demenz „zukünftigen kognitiven Abbau einschließlich der Entwicklung einer PDD prognostizieren“ (Caviness et al., 2007; Janvin et al., 2006; Williams-Gray et al., 2007). Einschränkungen bestehen schwerpunktmäßig hinsichtlich Gedächtnis, Visuo-räumlichen und Aufmerksamkeits-/exekutiven Leistungen (Aarsland et al., 2010a). Die MCI zu diagnostizieren stellt eine große Herausforderung dar, weshalb aktuelle Quellen sowohl über valide Instrumente als auch neue Cut-Offs diskutieren. Die Genauigkeit und Empfindlichkeit des MMSE wird von einigen Quellen in Frage gestellt (Kalbe et al., 2008; Nazem et al., 2009; Zadikoff et al., 2008). Die Arbeit von Hoops, Nazem et al. besagt, dass „als Screening Instrument zur Detektion milder kognitiver Einschränkungen der MMSE Gesamtscore dem MoCA nachsteht. Eine Veränderung des MMSE Cut-Offs würde dessen SE und SP positiv beeinflussen. Mit einem Cut-Off von 28/29 läge die SE eine Demenz zu detektieren bei 82% und die SP bei 63%. Für die Detektion einer MCI läge der Cut-Off bei 29/30 und man erreicht eine SE von 91% und eine SP von 38%“ (Hoops et al., 2009). Ebenso gibt es Arbeiten, die beschreiben, dass MCI assoziiert ist mit einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QOL) (Marras et al., 2008) und funktionalen Einschränkungen (ADL) (Martin et al., 2008). Alle diese Arbeiten beschreiben Auffälligkeiten, die sich auch in unseren Ergebnissen gezeigt haben. Eine weitere Arbeit von Liepelt-Scarfone und Mitarbeitern beobachtete, dass strengere Cut-Off Werte assoziiert waren mit niedrigeren ADL- Scores (Liepelt-Scarfone et al., 2011). Die Annahme, dass in der Gruppe der PDnDler auch PD-MCI vorkommen wäre damit gestärkt. Jedoch wurden in unserer Arbeit die PDnDler nicht mit den PDlern verglichen. Erst wenn sich in zukünftigen Arbeiten signifikante Unterschiede zeigen, könnten mit einer größeren Wahrscheinlichkeit PD-MCIs in dieser Gruppe angenommen werden.

Statistisch messbare Unterschiede fand man im Schwab und England Test, dem motorischen Typus und der Medikation. Passend zu vorherigen Untersuchungen bestätigen die vorliegenden Ergebnisse, dass sowohl motorische Funktionen (Cahn et al., 1998) als auch der **motorische Typus** eine Rolle hinsichtlich kognitiver Einschränkungen und damit der Alltagskompetenz spielen. Während Lewis, Foltynie et al. zeigten, dass man eine Nicht-Tremor dominante Gruppe mit signifikanten kognitiven Einschränkungen von einer kognitiv uneingeschränkten Tremor-Dominanten Gruppe unterscheiden kann (Lewis et al., 2005) und Burn, Rowan und Mitarbeiter sich sogar darauf festlegten, dass der PIGD Motor Typ vermehrt mit kognitivem Verfall assoziiert ist (Burn et al., 2006), fand sich in unseren Untersuchungen unter den im Alltag als eingeschränkt beschriebenen vermehrt der PIGD Motor Typ. Hinsichtlich der **Medikation** zeigte sich, dass in der Gruppe der Alltagseingeschränkten ein wesentlich größerer Anteil der Patienten eine Kombinationstherapie aus L-Dopa und Dopaminagonisten erhielt. Zum einen könnte dies Ausdruck der fortgeschrittenen Erkrankungsphase sein, weshalb sich auch mittels des **Schwab und England** Tests signifikant stärkere Beeinträchtigung zeigten. Zum anderen könnte es den Zusammenhang mit den Dysfunktionen des cholinergen Systems bestätigen, welches eine wichtige Rolle in der PDD spielt (Hilker et al., 2005).

**Neuropsychologische** Gruppenunterschiede zeigten sich in den kognitiven Domänen: Aufmerksamkeitsleistung, nonverbales Gedächtnis und Visuo-Konstruktion. In vorangegangenen Literaturen wurden diese Defizite längst beschrieben. So wurde von Emre, Aarsland und Mitarbeitern hinsichtlich der Aufmerksamkeitsleistung geschrieben: Sie „(...) ist bei der PD-D beeinträchtigt und kann fluktuieren, mehr als es das bei der AD tut“ (Emre et al., 2007a). Ebenso positioniert sich der Review (Goetz et al., 2008). Der Einfluss der Aufmerksamkeitsdefizite auf die Alltagsaktivitäten wurden von Bronnick, Ehrt et al. als „stärkster einzelner kognitiver Prädiktor des ADL Status in Übereinstimmung mit der Stärke der Auswirkungen motorischer Funktionen auf den ADL Status“ (Bronnick et al., 2006) beschrieben. Auf der Grundlage, dass die Exekutivfunktionen schon in den frühen Krankheitsstadien bei der



Parkinsonerkrankung beschränkt sind, (Green et al., 2002; Levin et al., 1995, 2005; Muslimovic et al., 2005) wäre ein Erklärungsansatz gefunden, dass die Aufmerksamkeitsleistungen ebenso wie das nonverbale Gedächtnis als Komponenten der Exekutivfunktionen in der vorliegenden Arbeit eingeschränkt waren. Dass die „Visuo-konstruktion bei der PD-D eingeschränkt ist“ (Cahn-Weiner et al., 2003) und „sich v. a. bei der PD-D verstärkt Planungsfehler zeigen“ (Emre et al., 2007a) wurde schon in vorangegangenen Arbeiten beschrieben. Dass jedoch eine eingeschränkte Fähigkeit, die Pentagons richtig zu kopieren mitunter „assoziiert ist mit einem schnelleren kognitiven Rückgang“ (Williams-Gray et al., 2007) rückten Williams-Gray, Foltynie et al. ins Blickfeld. In der vorliegenden Arbeit zeigten sich Defizite im Abzeichnen der Pentagons vermehrt in der PDD-Gruppe.

Deutlich wird, dass die im Gruppenvergleich detektierten klinischen und kognitiven Defizite keine neuen Erkenntnisse darstellen. Neu ist jedoch, dass sie einen scheinbar entscheidenden Einfluss auf die Alltagstauglichkeit bzw. das Angehörigenurteil haben und eventuell auf verschiedene Erkrankungsstadien zurückzuführen sind. Vorsichtig könnte vermutet werden, dass es sich in der Gruppe der PDnDler um PD-MCI Patienten handelte. Das Heranziehen der Alltagstauglichkeit hilft eventuell zwischen der PD-MCI und der PDD zu diskriminieren.

**Verhaltensauffälligkeiten** konnten in den Gruppen festgehalten werden, allerdings war der Gruppenunterschied nicht signifikant messbar und insgesamt waren sie nicht stärker ausgeprägt als bei den PDlern. Sie konnten so zur Definition eines Phänotyps keinen Beitrag leisten.

Die **Stimmung** zeigte sich zwischen den im Alltag als nicht beeinträchtigt und den als beeinträchtigt beschriebenen Gruppen nicht signifikant verschieden. Allerdings zeigte der Mittelwert des BDI-Gesamtscore beider Gruppen eine Tendenz zur depressiven Stimmungslage. Eine Klärung des Zusammenhangs zwischen Depression und Demenz wird dadurch erschwert, dass sie jeweils gleiche Symptome wie Apathie, eingeschränkte Kognition, psychomotorische Retardierung und Schlafstörungen präsentieren (Hobson et al., 2004; Lieberman, 2006; Marsh et al., 2004; Nuti et al., 2004). Es wird argumentiert,

dass die Depression ein Vorbote der Demenz bei der Parkinsonerkrankung ist, da ihnen dieselbe Pathogenese zugrunde liegt (Cummings, 1993; Harding et al., 2002; Jellinger, 2003). In Anbetracht des Wissens, dass PD Patienten im Vergleich mit Patienten ohne PD ein dramatisch erhöhtes langfristiges Risiko für Demenz und Depression haben (Aarsland et al., 2001a; Emre, 2004), ist es wichtig diese rechtzeitig voneinander abzugrenzen. Es reicht nicht aus zu wissen, dass 13% der PDDler eine Major Depression aufweisen (Aarsland et al., 2001b) und auch nicht, dass diese häufig mit einer ängstlichen Stimmung überlappt (Aarsland et al., 2007; Bronnick et al., 2005; Menza et al., 1993). Es muss darum gehen, in wieweit die Kognition von der Depression und anderen neuropsychiatrischen Symptomen beeinflusst wird und wie man dennoch eine zuverlässige Diagnose und Therapie gewährleisten kann. In der aktuellen Literatur gibt es keinen Konsens darüber, ob PD Patienten mit Depression schlechtere neuropsychologische Leistungen darbieten als nicht depressive, (Cubo et al., 2000; Norman et al., 2002; Stefanova et al., 2006) oder ob sich die kognitive Leistung depressiver und nicht depressiver nicht unterscheidet (Silberman et al., 2007; Troster et al., 1995). Eine Arbeit von Riedel, Klotsche et al. verdeutlicht, dass „die Frequenz von Demenz und kognitiven Einschränkungen stark assoziiert waren mit der Erkrankungsschwere. (...) Demenz und kognitive Einschränkungen waren auch stark assoziiert mit Depression (...) und psychiatrischen Symptomen“. Allerdings wird in dieser Untersuchung auch formuliert, „dass depressive und psychotische Symptome keine wesentlichen Auswirkungen auf die Schätzungen der kognitiven Beeinträchtigung offenbaren (...) obwohl Depressionen einen unabhängigen statistischen Beitrag zu erhöhten Rate kognitiver Beeinträchtigung und Demenz (darstellt), sei der Gesamteffekt klein und würde die Rate kognitiver Beeinträchtigungen nicht dramatisch verändern, wenn der Einfluss depressiver Symptome auf Messungen kognitiver Beeinträchtigungen verworfen werden würde“ (Riedel et al., 2008). Mit dieser Äußerung wäre eine weitere Stimme gefunden, die wie wir die Depression als Ausschlusskriterium in Frage stellt. Eine aktuelle Arbeit von Riedel, Klotsche et al. (Riedel et al., 2010) widmete sich der Klärung der Häufigkeit von Demenz, Depression und anderen neuropsychiatrischen

Symptomen bei Parkinsonpatienten. Sie stellten fest, dass nur 29% der Parkinsonpatienten nicht von Demenz, Depression oder anderen neuropsychiatrischen Symptomen betroffen waren. Sowohl das Alter als auch die Erkrankungsschwere (H&Y) nahmen Einfluss auf die geschätzten Prävalenzen. Dement waren insgesamt 28,2% der Probanden. Von diesen waren 12,3% zusätzlich depressiv. Nur 7,3% waren ausschließlich dement, also von keinen weiteren neuropsychiatrischen Symptomen betroffen. Von Depressionen dahingegen waren 13,5% betroffen. Unter diesen waren 12,3% sowohl depressiv als auch zusätzlich dement und nur 1,2% ausschließlich depressiv. Gleichzeitig dement und depressiv waren 12,3% der Probanden. Diese Zahlen verdeutlichen, dass das kombinierte Auftreten von Demenz und Depression einen großen Anteil ausmacht. Unsere Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Alter und Erkrankungsschwere an. Verglichen mit den PDlern waren die PDnDler jedoch im Mittel 4 Jahre und die PDDler sogar 6,5 Jahre älter. Auch die Einteilung mittels H&Y zeigt bei den PDnDlern und den PDDlern eine schwerere Erkrankungsstufe an. Hierfür lagen leider keine statistischen Signifikanzrechnungen vor, jedoch unterstützt diese Beobachtung die Vermutung, dass es sich um verschiedene Stadien der Erkrankung handelte. Beide Gruppen weisen kognitive Beeinträchtigungen auf, die PDnDler wurden jedoch in einem früheren Erkrankungsstadium als die PDDler untersucht.

Die **Lebensqualität** wurde bei den PDDlern tendenziell als beschränkter empfunden als bei den PDnDlern. Als führende Problemschwerpunkte stellten sich hier die Alltagsaktivitäten, Kognition und Kommunikation dar. Dass der PDQ-39 ein adäquates Instrument darstellt, wird durch die Arbeit von Martinez-Martin, Rodriguez et al. bestätigt, in welcher aufgezeigt wird, dass der sogenannte NMSS-total score, der zum Ziel hat die nichtmotorischen Symptome bei der Parkinsonerkrankung abzufragen, signifikant mit dem PDQ-39 korrelierte (Martinez-Martin et al., 2009). In der Arbeit von Schrag, Jahanshani et al. haben "Depression, Behinderung, posturale Instabilität und kognitive Einschränkungen den größten Einfluss auf die Lebensqualität bei der Parkinsonerkrankung" (Schrag et al., 2000). Frank, Lloyd et al. beschreiben,

dass sich schon „milde kognitive Defizite (...) als erhebliche Belastung auf das Leben der Patienten und das der Angehörigen auswirken“ (Frank et al., 2006). Schließlich verdeutlicht die Behauptung von Dujardin, Duhamel et al.: „Objektiver kognitiver Rückgang und Demenz sind häufiger unter Parkinsonpatienten, die über kognitive Beschwerden berichten (subjektiv) als unter denen, die über keine Beschwerden berichten“ (Dujardin et al., 2010b), dass nicht nur beim Hinweis kognitiver und neuropsychologischer Auffälligkeiten eine PDD Abklärung vorgenommen werden sollte, sondern auch auf die Äußerung einer eingeschränkten Kognition oder Lebensqualität eine ausführliche Diagnostik hinsichtlich PDD folgen sollte.

Zusammengefasst zeigte sich, dass die systematischen Gruppenunterschiede gering ausgeprägt waren. Der Review von Aarsland und Kurz nennt als Risikofaktoren für eine frühe Demenz ein hohes Alter, schwere motorische Defizite (insbesondere PIGD), milde kognitive Einschränkungen und visuelle Halluzinationen (Aarsland et al., 2010b). Dass in unserer Untersuchung der Unterschied zwischen der PDnD und PDD so unscharf war, lässt sich eventuell darauf zurückführen, dass die PDDler nicht signifikant älter waren oder gehäuft visuelle Halluzinationen vorwiesen. Schwerere motorische Defizite jedoch konnten in der Gruppe der PDDler vermehrt detektiert werden. Den entscheidenden Gruppenunterschied machten die kognitiven Domänen Aufmerksamkeitsleistung und Visuo-konstruktive Leistung aus. Dass diese kognitiven Domänen hauptsächlich betroffen sind, ist keine neue Erkenntnis. Neu ist jedoch unsere Vermutung, dass sie entscheidenden Einfluss auf die Leistung der Alltagstauglichkeit auch in der Fremdbeurteilung nehmen und zudem eventuell verschiedene Phasen der Demenzerkrankung markieren. Ein Nichtwahrnehmen der Alltagseinschränkung durch Angehörige würde sowohl nach DSM-IV-TR als auch nach MDS Level I Kriterien zum fälschlichen Ausschluss der Demenz führen. Dies hätte zur Konsequenz, dass den Betroffenen eine mögliche Therapie oder angemessene Umgangsform vorenthalten wird. Der Stellenwert der Alltagstauglichkeit, beurteilt durch einen Angehörigen, muss auf Grund dieser Ergebnisse nicht vollständig in Frage gestellt werden, jedoch sollten zusätzliche Variablen in die Diagnosekriterien

einfließen, so dass Defizite hinsichtlich eingeschränkter Aufmerksamkeitsleistung und/oder Visuo-Konstruktion zusätzlich aufgezeigt werden oder eine stärkere Gewichtung erfahren. Das Angehörigenurteil würde seinen Stellenwert als Goldstandard einbüßen, die Diagnoseverlässlichkeit würde zunehmen. Zukünftige Arbeiten sollten in die Aufklärung investieren, ob es sich in der Gruppe der PDnD um PD-MCI Patienten handelt oder nicht.

#### **4.2 Limitation der Arbeit**

Die Kriterien einer Demenz nach DSM-IV Kriterien erfüllten in unserer Kohorte 36 Probanden. Damit liegt die Prävalenz mit 24% etwas niedriger als von Aarsland und Kurz beschrieben, die eine Punktprävalenz nahe 30% annehmen (Aarsland et al., 2010b). Als Ursache für diese Divergenz ist eventuell das Rekrutierungssetting anzunehmen. So wurde das größte Probandengut aus der neurologischen Ambulanz des Universitätsklinikum Tübingen rekrutiert. Patienten mit schweren kognitiven Einschränkungen werden in der Regel nach Diagnosestellung von Neurologen oder Hausärzten betreut, da therapeutisch wenige Optionen bestehen, die an der Universitätsklinik angeboten werden können. Daher werden im Vergleich zu anderen Stadien der Erkrankung weniger Patienten mit PDD gesehen. Aus diesem Grund rekrutierten wir zusätzlich aus einer neurologischen Praxis und einer Kurklinik. Es darf deshalb davon ausgegangen werden, dass unsere Stichprobe auf die Grundgesamtheit übertragbar ist.

Diese Arbeit bezieht sich auf die DSM-IV Kriterien als Goldstandard zur Diagnosefindung einer PDD. Diskutieren sollte man hier, dass diese Kriterien einen Zustand „beschreiben“ (Bothe et al., 2010; Emre, 2003), damit einer Interpretation unterliegen, und schlussendlich nicht die Wirklichkeit selbst widerspiegeln. So formuliert z.B. auch Di Battista und Mitarbeiter, dass die DSM-IV Kriterien nicht spezifisch für die PDD sind, dass zweitens das Gedächtnis und die kortikalen Störungen nicht in frühen aber auch nicht in späten Stadien der Erkrankung dominieren und dass letztlich die Kriterien nicht

die spezifischen motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen der Parkinsonerkrankung berücksichtigen (Di Battista et al., 2011).

Gegenüber der Methode könnten folgende Einschränkungen gelten: Das Untersuchungssetting war mit mindestens 3 Stunden sehr lang und es muss leider von Verzerrungen und Fehlern ausgegangen werden, die durch individuelle Leistungsschwankungen im Tagesverlauf verursacht wurden. Jedoch wurde versucht, diese so gering wie möglich zu halten, durch das Ermöglichen individueller Pausen. Die Wahl der Instrumente wurde nach höchstmöglicher Validität für die Kohorte ausgewählt, jedoch fanden auch Tests Anwendung, v. a. der MMSE, deren Pro und Contra aktuell stark diskutiert werden. Dennoch wurde deren Hinzuziehen damit gerechtfertigt, dass die vorliegende Arbeit sonst an Vergleichbarkeit mit vorherigen Arbeiten einbüßen würde und eben genau dieses Untersuchungsverfahren in den neuen Diagnosekriterien der Movement Disorder Society vorgeschlagen wird. Eine weitere Limitation könnte die Annahme darstellen, dass die Kognition durch dopaminerge Medikation beeinflusst wird (Fera et al., 2007; Kulisevsky et al., 2000). Dahingegen zeigte jedoch die Norwegia Park West Studie auch unter unbehandelten PDLern milde kognitive Einschränkungen (MCI) (Aarsland et al., 2009). Deshalb gehen wir davon aus, dass die Arbeit nicht an Wert einbüßt, obwohl medikamentös behandelte Probanden rekrutiert wurden.

### **4.3 Schlussfolgerung und Ausblick**

Diese Arbeit versucht einen Beitrag zur Diagnosesicherung und Profilermittlung der Demenz bei der Parkinsonerkrankung zu leisten. Es wurde deutlich, dass neue Diagnosekriterien, die v. a. als Screening Verfahren Anwendung finden sollen, die Diagnoseverlässlichkeit mindern. Durch die Analyse derjenigen Fälle, die die sogenannten kognitiven MDS-Level I Kriterien erfüllten, jedoch im Alltag als nicht eingeschränkt beschrieben wurden, wurde deutlich, dass sich diese von den PDDLern zwar nur mäßig unterschieden, jedoch in kognitiven Domänen (Exekutivfunktionen und Visuo-konstruktion) den Verdacht erhärten,

dass es sich bei diesen Fällen um sogenannte PD-MCI Patienten handeln könnte.

In Anbetracht der positiven Entwicklung der Therapiemöglichkeiten (Calleo et al., 2012; Emre et al., 2007b; Liepelt et al., 2008; Seppi et al., 2011), der bekannten höheren Sterblichkeit in der Gruppe der PDD versus PD (Levy et al., 2002) und der reduzierten Lebensqualität der Erkrankten und des Pflegenden (Buter et al., 2008; Liepelt-Scarfone et al., 2011; Martinez-Martin et al., 2005; Parashos et al., 2002) kommt der frühzeitigen und verlässlichen PDD Diagnosestellung eine hohe klinische Relevanz zu. Zudem ist längst bekannt, dass die PDD zu zunehmender Pflegebelastung, steigenden Kosten und vermehrten Pflegeheimzuweisungen führt (Emre, 2003), was das ökonomische Interesse dieser Arbeit unterstreicht.

Immer mehr alternative Untersuchungssettings werden in der aktuellen Literatur bekannt. Zum Beispiel stellen Pagonabarraga, Kulisevsky und Kollegen einen PDD-Short Screen vor, dessen Vorteile darin liegen, die PDD mit einer hohen Sensitivität (89,8%) und Spezifität (88,5%) und das in einer Durchführungszeit von 5 bis 7 Minuten zu diagnostizieren (Pagonabarraga et al., 2010). Hoops, Nazem und Kollegen dagegen schlagen als Alternative zum MMSE den MoCA vor. Dieser sei sensitiver bei der Erkennung früher kognitiver Störungen bei der PD (Hoops et al., 2009). Aufgabe zukünftiger Untersuchungen muss sein, diese sowohl gegenüber den DSM-IV als auch den MDS-Level I Kriterien zu validieren. In weiteren Forschungsprojekten sollte dem PANDA (Kalbe et al., 2008) und dem MMP (Mini Mental Parkinson) Aufmerksamkeit gewidmet werden, denn diese wurden ebenso als Screening Test für kognitive Beeinträchtigungen (CI) konzipiert. Sie wurden aber noch keinen umfangreichen Validierungsarbeiten unterzogen (Kulisevsky et al., 2009). Weitere neue Instrumentarien stellen der Pillsquestionnaire und der Uhrenzeichentest dar. Sie sind in Bezug auf diese Arbeit für weitere Studien eventuell von besonderem Interesse, da sie zur Beurteilung der Alltagstauglichkeit herangezogen werden und sich genau diese Variable in der vorliegenden Arbeit als eine noch ausbaufähige zeigte. Jedoch waren es nicht nur die fremdbeurteilten Alltagsaktivitäten, sondern auch der MMSE Cut-Off,

der zu Einbußen der Sensitivität der MDS-Level I Kriterien führte. Weshalb wir ebenso wie Hoops, Nazem und Kollegen vorschlagen, in zukünftigen Untersuchungen entweder diesen zu verändern oder durch weitere Tests, wie den MoCA zu ergänzen. In unserer Untersuchung wurde deutlich, dass die MDS-Level I Kriterien in der klinischen Anwendung bei nicht ganz eindeutigen Fällen durch die MDS-Level II Testung ergänzt werden müssen. Hinsichtlich zukünftiger wissenschaftlicher Arbeiten liegt unser Interesse darin zu verstehen, worin sich die mild kognitiv Eingeschränkten (PD-MCI) von den PDDlern unterscheiden und wodurch die Alltagsaktivitäten und das Urteil beeinflusst werden. Dies könnte gelingen durch eine Vergleichsarbeit der PDLer mit den PD-MCI Patienten und den PDDlern.



## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Im Mittelpunkt der Parkinsonerkrankung stehen die motorischen Symptome. Jedoch erlangen kognitive und emotionale Veränderungen, die ebenso auftreten und den Verlauf der Krankheit und das Umfeld des Erkrankten beeinflussen, immer mehr Aufmerksamkeit. Motiviert durch die Fortschritte in den Behandlungsmöglichkeiten kognitiver Symptome werden standardisierte und valide Diagnosekriterien und Diagnoseverfahren, die zeitökonomisch, gut zugänglich und international verbreitet sind, gefordert. Die vorliegende Arbeit versucht, hierzu einen Beitrag zu leisten, indem sie die von der Movement Disorder Society formulierten Diagnosekriterien (MDS-Level I Kriterien) validiert, einen Gruppenvergleich zwischen kognitiv auffälligen Patienten, die zum einen im Alltag als beeinträchtigt und zum anderen als nicht beeinträchtigt beschrieben wurden vornimmt und die Rolle und Einflussfaktoren der Alltagsaktivitäten analysiert.

Es konnten 147 Probanden für diese Studie rekrutiert werden. Im Untersuchungssetting wurden diese klinisch-neurologisch und neuropsychologisch untersucht. Für die Validierungsarbeit wurden die von der MDS geforderten Screening-Tests angewendet. Die Beurteilung der ADL wurde sowohl durch den Untersucher, als auch durch den Angehörigen vorgenommen. Um ein neuropsychologisches Leistungsprofil zu erstellen, wurden die für die MDS-Level II Testung geforderten Instrumente angewendet.

Die Ergebnisse zeigten, dass die MDS-Level I Kriterien im Vergleich mit den DSM-IV Verfahren unzureichend sensitiv sind. Hauptschwachpunkte waren hier der MMSE Cut-Off (Gesamtscore < 26) und das Urteil des Angehörigen. Eine relevante Depression war sowohl unter PDlern aber auch unter PDDlern anzutreffen. Allerdings kam es auf Grund der Depression zu keiner falsch positiven PDD Zuordnung, weshalb vermutet werden kann, dass eine Depression die kognitive Leistung nicht so wesentlich beeinflusst, dass sie als Ausschlusskriterium betrachtet werden muss.

Das Einbeziehen der Alltagstauglichkeit beurteilt durch einen Angehörigen zeigte, dass es zwei Gruppen unter den Parkinsonpatienten gibt, die die kognitiven MDS-Level I Kriterien erfüllen. Die eine Gruppe war in unserer Studie

laut Angehörigenurteil im Alltag nicht eingeschränkt (PDnD), die andere wurde durch den Angehörigen als eingeschränkt (PDD) beschrieben. Statistisch sichere Gruppenunterschiede fand man im Schwab und England Test, dem motorischen Typus und der Medikation. Neuropsychologische Unterschiede zeigten sich in Teilleistungen der Exekutivfunktionen (Aufmerksamkeitsleistung) und der Visuo-Konstruktion. Verhaltensauffälligkeiten konnten detektiert werden, allerdings waren diese insgesamt nicht stärker ausgeprägt als bei den PDlern. Die Stimmung zeigte sich zwischen den Gruppen als nicht verschieden. Die Lebensqualität war bei den PDDlern tendenziell beschränkter als bei den PDnDlern. Problempunkte waren hier die Alltagsaktivitäten, Kognition und Kommunikation. Den entscheidenden Gruppenunterschied machten vermutlich die Aufmerksamkeitsleistung und das visuo-konstruktive Vermögen aus. Es ist anzunehmen, dass sie Einfluss auf die Leistung der Alltagstauglichkeit nahmen. Zudem wurde der Verdacht erhärtet, dass es sich in der Gruppe der PDnD um sogenannte PD-MCI Patienten handelte.

Das Vorliegen einer schweren depressiven Episode sowie schwerwiegende motorische Symptome wirken sich negativ auf das Urteil des Angehörigen aus. Dies wurde an Fällen deutlich, die die DSM-IV Kriterien einer Demenz nicht erfüllten, deren Angehörige jedoch Einschränkungen im Alltag angaben.

Um die Diagnoseverlässlichkeit zu erhöhen sollten die Cut-Offs verändert werden und/oder zusätzliche Variablen in die MDS-Level I Kriterien fließen, so dass Defizite hinsichtlich eingeschränkter Aufmerksamkeitsleistung und/oder Visuo-Konstruktion eine stärkere Gewichtung erfahren. Das Angehörigenurteil würde zwar seinen Stellenwert als Goldstandard einbüßen, die Diagnoseverlässlichkeit würde aber zunehmen. Zukünftige Arbeiten sollten in die Aufklärung investieren, ob es sich in der Gruppe der PDnD um PD-MCI Patienten handelt oder nicht. Zudem sollten hinsichtlich der eventuell angemessenen Kritik an den MDS-Level I Kriterien weitere Untersuchungsverfahren, wie der Pillsquestionnaire, Uhrzeigentest, MoCA, MMP und PANDA validiert werden.

## 6. ANHANG

### 6.1 Merkmalsgruppen einer möglichen und wahrscheinlichen PD-D

<p><b>Legende:</b> UKBB-Kriterien: UK Brain Bank Kriterien; DSM IV Kriterien: Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen; NINDS-AIREN-Kriterien: NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke, AIREN: Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences</p>
<b>KERNMERKMALE</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnose der Parkinsonerkrankung anhand der <b>UKBB-Kriterien</b></li> <li>2. <b>Demenzielles Syndrom</b> beginnt schleichend und schreitet langsam fort; es entwickelt sich bei vorher bestandenem Parkinson Syndrom und wird anamnestisch, klinisch und durch neuropsychologische Testung diagnostiziert. <b>Definition des demenziellen Syndroms:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beeinträchtigungen in <b>mehr als einer kognitiven Domäne</b></li> <li>- Verschlechterung in Bezug zum <b>prämorbidem Niveau</b></li> <li>- Einschränkung der <b>Alltagsaktivitäten</b> durch obige Defizite, unabhängig von motorischen und autonomen Dysfunktionen.</li> </ul> </li> </ol>
<b>ASSOZIIERTE KLINISCHE MERKMALE</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kognitive Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Aufmerksamkeit:</b> spontane und fokussierte; Fluktuation</li> <li>- <b>Exekutivfunktionen:</b> Initiierung, Planung, Konzeptbildung, Durchführung komplexer Prozesse, Verlangsamtes Denken</li> <li>- <b>Visuoräumliche Funktionen:</b> Orientierung, Wahrnehmung, Konstruktion</li> <li>- <b>Gedächtnis:</b> freier Abruf neuer Ereignisse oder neu erlernter Dinge; Verbesserung durch Abrufhilfen, Wiedererkennen besser als freier Abruf</li> <li>- <b>Sprache:</b> erhaltene Kernfunktionen, evtl. Beeinträchtigung bei Wortfindung und Begreifen komplexer Sätze; Sprachmelodie</li> </ul> </li> <li>2. Verhaltensauffälligkeiten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Apathie:</b> verminderte Spontanität, Motivation, Interessen, zielgerichtetes Handeln</li> <li>- Veränderungen der Persönlichkeit und <b>Affekte:</b> Depression und Angststörungen</li> <li>- <b>Halluzinationen:</b> visuell, komplex geformt, z.B. Menschen, Tiere...</li> <li>- Paranoide <b>Wahnvorstellungen:</b> Untreue, Mitleben fremder Menschen</li> <li>- Exzessive Tagesschläfrigkeit (<b>EDS</b>)</li> </ul> </li> </ol>
<b>Die Diagnose UNSICHER aber NICHT ausschließende MERKMALE</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nebeneinander anderer Abnormitäten, die ihrerseits kognitive Beeinträchtigungen verursachen können, nicht jedoch als Ursache beurteilt werden</li> <li>2. Unsicheres Intervall zwischen Beginn der motorischen und kognitiven Symptome</li> </ol>
<b>AUSSCHLIESSENDE MERKMALE</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Akute Verwirrheitszustände</b> durch systemische Erkrankung und Abnormitäten oder durch Medikamentenintoxikation hervorgerufen.</li> <li>2. „<b>Major Depression</b>“ gemäß DSM-IV Kriterien</li> <li>3. „<b>Wahrscheinliche Vaskuläre Demenz</b>“ gemäß den NINDS-AIREN Kriterien</li> </ol>

## 6.2 Diagnosekriterien einer möglichen und wahrscheinlichen PD-D

<b>„Wahrscheinlich“ PDD:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Beide Kernmerkmale liegen vor.</li> <li>- Zwei oder mehr kognitive Domänen sind pathologisch auffällig.</li> <li>- Keine die Diagnose unsicher aber nicht ausschließende bzw. keine ausschließende Merkmale liegen vor.</li> </ul>
<b>„Möglichen“ PDD:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Beide Kernmerkmale sind gegeben.</li> <li>- Mindestens eine kognitive Domäne ist pathologisch auffällig.</li> <li>- Es kann, muss aber keine Verhaltensauffälligkeit vorliegen. Alternativ liegt ein Merkmal vor, dass die Diagnose unsicher aber nicht ausschließt.</li> <li>- Ein die Diagnose ausschließendes Merkmal darf nicht vorliegen.</li> </ul>

## 6.3 Diagnose einer PD gemäß UKBB- Kriterien

<b>Step 1: Diagnose des Parkinson Syndroms</b>		
Sind mindestens zwei der nachfolgenden Kriterien erfüllt? Eines dieser Merkmale muss Hypo-Bradykinese sein:		
Hypo-Bradykinese	Ja ( )	Nein ( )
Ruhetremor	Ja ( )	Nein ( )
Rigor	Ja ( )	Nein ( )
Posturale Instabilität	Ja ( )	Nein ( )
<b>Step 2: Ausschluss Kriterien (mind. 3 nein-Antworten gefordert)</b>		
Anamnese eines Schlaganfalls	Ja ( )	Nein ( )
Anamnese eines Schädel-Hirn Traumas	Ja ( )	Nein ( )
Anamnese einer Enzephalitis	Ja ( )	Nein ( )
<b>Step 3: Unterstützende Merkmale (mind. 3 ja-Antworten gefordert)</b>		
Einseitiger Beginn	Ja ( )	Nein ( )
Ruhetremor manifest	Ja ( )	Nein ( )
Progressiver Verlauf	Ja ( )	Nein ( )
Seitenbetonung	Ja ( )	Nein ( )
Ansprechen auf L-Dopa (70%-100%)	Ja ( )	Nein ( )
L-Dopa induzierte Chorea	Ja ( )	Nein ( )
Ansprechen auf L-Dopa über 5 Jahre	Ja ( )	Nein ( )
Ansprechen auf L-Dopa über 10 Jahre	Ja ( )	Nein ( )

## 6.4 Auswahl der Testinstrumentarien

Anhand der Auswahl der im Folgenden dargestellten Testinstrumentarien lassen sich die in dieser Studie relevanten Testverfahren durchführen und die Ergebnisse nachvollziehen.

### 6.4.1 UPDRS III (Motorik)

**Item 18: Sprache**

- 0 = normal.
- 1 = leichter Verlust von Ausdruck und/oder Lautstärke.
- 2 = monoton, verwaschen aber verständlich; mäßig beeinträchtigt.
- 3 = deutliche Beeinträchtigung, schwer verständlich.
- 4 = unverständlich.

**Item 19: Gesichtsausdruck**

- 0 = normal.
- 1 = minimale Hypomimie, könnte noch als normales „Pokergesicht“ gelten.
- 2 = leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung der Mimik.
- 3 = mäßige Hypomimie, Lippen manchmal geöffnet.
- 4 = maskenhafter oder starrer Gesichtsausdruck mit schwerem oder komplettem Verlust der Mimik, Lippen mind. 0,5 cm geöffnet.

**Item 20: Ruhetremor**

- 0 = nicht vorhanden.
- 1 = leicht und selten vorhanden.
- 2 = geringe Amplitude aber anhaltend. Oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend vorhanden.
- 3 = mäßige Amplitude und die meiste Zeit vorhanden.
- 4 = deutliche Amplitude und die meiste Zeit vorhanden.

**Item 21: Aktions- oder Haltetremor der Hände**

- 0 = nicht vorhanden.
- 1 = leicht, in Aktion vorhanden.
- 2 = mäßige Amplitude, in Aktion vorhanden.
- 3 = mäßige Amplitude, sowohl beim Vorhalten der Hände als auch in Aktion vorhanden.
- 4 = deutliche Amplitude; beeinträchtigt beim Essen.

**Item 22: Rigor**

Beurteilt anhand des passiven Durchbewegens der großen Gelenke am entspannten, sitzenden Patienten; Zahnradphänomen wird nicht berücksichtigt

- 0 = nicht vorhanden.
- 1 = leicht oder nur durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen nachweisbar.
- 2 = leicht bis mäßig.
- 3 = deutlich, aber voller Bewegungsumfang wird einfach erreicht.
- 4 = schwer, voller Bewegungsumfang nur mit Mühe zu erreichen.

**Item 23: Fingertippen**

Patient tippt Daumen und Zeigefinger in schneller Folge mit größtmöglicher Amplitude zusammen, jede Hand einzeln

- 0 = normal.
- 1 = leichte Verlangsamung und/oder Verkleinerung der Amplitude.
- 2 = mäßig beeinträchtigt. Deutliche und frühe Ermüdung.  
Möglicherweise gelegentliches Innehalten im Bewegungsablauf.
- 3 = schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern bei der Bewegungsinitiation oder Innehalten im Bewegungsverlauf.
- 4 = kann nur mit Mühe die Aufgabe erfüllen.

**Item 24: Handbewegungen**

Patient öffnet und schließt die Hände in schneller Folge mit größtmöglicher Amplitude, jede Hand einzeln

- 0 = normal.
- 1 = leichte Verlangsamung und/oder Verkleinerung der Amplitude.
- 2 = mäßig beeinträchtigt. Deutliche und frühe Ermüdung.  
Möglicherweise gelegentliches Innehalten im Bewegungsablauf.
- 3 = schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern bei der Bewegungsinitiation oder Innehalten im Bewegungsverlauf.
- 4 = kann nur mit Mühe die Aufgabe erfüllen.

**Item 25: rasche alternierende Handbewegungen**

Pronations- Supinationsbewegungen der Hand, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, jede Hand einzeln

- 0 = normal
- 1 = leichte Verlangsamung und/oder Verkleinerung der Amplitude.
- 2 = mäßig beeinträchtigt. Deutliche und frühe Ermüdung.  
Möglicherweise gelegentliches Innehalten im Bewegungsablauf.
- 3 = schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern bei der Bewegungsinitiation oder Innehalten im Bewegungsverlauf.
- 4 = kann nur mit Mühe die Aufgabe erfüllen.

**Item 26: Beinbeweglichkeit**

Patient tippt mit der Ferse in rascher Folge auf den Boden, wobei das ganze Bein mit einer Amplitude von ca. 8 cm angehoben wird

- 0 = normal
- 1 = leichte Verlangsamung und/oder Verkleinerung der Amplitude.
- 2 = mäßig beeinträchtigt. Deutliche und frühe Ermüdung.  
Möglicherweise gelegentliches Innehalten im Bewegungsablauf.
- 3 = schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern bei Bewegungsinitiation oder Innehalten im Bewegungsverlauf.
- 4 = kann nur mit Mühe die Aufgabe erfüllen.

**Item 27: Aufstehen vom Stuhl**

Patient versucht von einem Holz- oder Metallstuhl mit gerader Rückenlehne aufzustehen, wobei die Arme vor der Brust verschränkt sind

- 0 = normal.
- 1 = langsam, oder benötigt möglicherweise mehr als einen Versuch.
- 2 = stößt sich von den Armlehnen ab.
- 3 = neigt zum Zurückfallen und braucht möglicherweise mehrere Versuche, kann aber ohne Hilfe aufstehen.
- 4 = außerstande ohne Hilfe aufzustehen.

**Item 28: Körperhaltung**

0 = normal aufrecht.

1 = nicht ganz aufrecht, leicht gebeugte Haltung, könnte bei Älteren normal sein.

2 = mäßig gebeugte Haltung, definitiv abnorm; kann leicht zu einer Seite geneigt sein.

3 = deutlich gebeugte Haltung mit Kyphose, kann mäßig zu einer Seite geneigt sein.

4 = schwere Beugung mit extrem abnormer Körperhaltung.

**Item 29: Gang**

0 = normal.

1 = geht langsam, möglicherweise Schlurfen mit kleinen Schritten, aber ohne Trippeln oder Propulsion.

2 = geht mit Schwierigkeiten, aber benötigt wenig oder keine Unterstützung, möglicherweise Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion.

3 = schwere Gangstörung, benötigt Unterstützung.

4 = Gehen überhaupt nicht möglich, auch nicht mit Unterstützung.

**Item 30: Posturale Stabilität**

Reaktion auf einen plötzlichen starken Zug nach hinten an den Schultern, Patient steht aufrecht mit offenen Augen und Füßen in Hüftbreite, Patient ist vorbereitet, Probedurchläufe möglich

0 = normal.

1 = Retropulsion, fängt sich aber ohne Hilfe.

2 = Fehlen der Körperhaltungsreaktion; würde stürzen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen werden würde.

3 = sehr instabil, neigt dazu spontan das Gleichgewicht zu verlieren.

4 = stehen ohne Unterstützung nicht möglich.

**Item 31: Bradykinese des Körpers**

Kombination aus Verlangsamung, Zögern, vermindertem Armschwung, kleiner Amplitude und allgemeiner Bewegungsarmut

0 = normal.

1 = minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt bedächtig; könnte als normal gelten. Möglicherweise verminderte Amplitude.

2 = leichte Verlangsamung und -Bewegungsarmut, definitiv abnorm. Oder verminderte Amplitude.

3 = mäßige Verlangsamung und -Bewegungsarmut. Oder kleine Bewegungsamplitude.

4 = deutliche Verlangsamung und -Bewegungsarmut. Oder kleine Bewegungsamplitude.

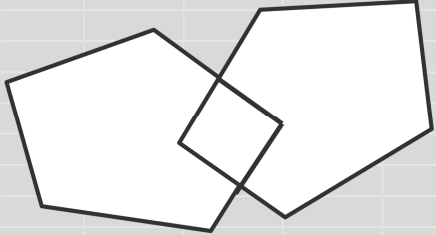
#### 6.4.2 Stadieneinteilung nach Schwab und England

- 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



**6.4.3 Mini-Mental-State Examination (MMSE)**

Fehler	Richtig	Nicht beurteilt	Nun möchte ich Ihnen einige Fragen stellen, um Ihr Gedächtnis und Ihre Konzentration zu prüfen. Einige Fragen mögen einfach, andere schwieriger sein.	
0	1	9	Welches Jahr haben wir?	
0	1	9	Welche Jahreszeit haben wir?	
0	1	9	Den wievielten des Monats haben wir?	
0	1	9	Welcher Wochentag ist heute?	
0	1	9	Welcher Monat?	
0	1	9	In welchem Land sind wir?	
0	1	9	In welchem Bundesland?	
0	1	9	In welcher Ortschaft?	
0	1	9	Auf welchem Stockwerk?	
0	1	9	An welchem Ort (Name oder Adresse) befinden wir uns?	
			Ich werde Ihnen nun drei Wörter nennen. Nachdem ich Ihnen diese gesagt habe, möchte ich Sie bitten, sie zu wiederholen. Versuchen Sie sich diese Wörter zu merken; in einigen Minuten werde ich Sie bitten, sich wieder an diese Wörter zu erinnern.	
0	1	9	<b>Zitrone</b>	Bitte wiederholen Sie die Wörter! <i>(Die erste Wiederholung ergibt die Punktzahl pro genanntes Wort. Wiederholen Sie die Begriffe bis zu 3 Mal, bis alle Wörter gelernt sind.)</i>
0	1	9	<b>Schlüssel</b>	
0	1	9	<b>Ball</b>	
Summe 0 – 5	—	9	Nun werde ich Ihnen ein Wort nennen und bitten Sie diese vorwärts und rückwärts zu buchstabieren. Das Wort ist „ <b>PREIS</b> “. Können Sie es vorwärts buchstabieren? <i>(Wiederholen Sie wenn nötig und helfen Sie wenn nötig beim Vorwärtsbuchstabieren)</i>  Buchstabieren Sie es jetzt rückwärts! ____	
			Welches sind die drei Wörter, die Sie sich merken sollten?	
0	1	9	<b>Zitrone</b>	
0	1	9	<b>Schlüssel</b>	
0	1	9	<b>Ball</b>	
0	1	9	Zeigen Sie Ihre <b>Armbanduhr</b> : Was ist das? _____	

0	1	9	Zeigen Sie einen <b>Bleistift</b> Was ist das? _____
0	1	9	Sprechen Sie mir nach: <b>BITTE KEIN WENN UND ABER</b>
0	1	9	Lesen Sie bitte was auf diesem Blatt steht und führen Sie es aus <i>Auf dem Blatt steht:</i> <b>SCHLIESSEN SIE IHRE AUGEN</b>
			Ich werde Ihnen ein Blatt Papier geben. Wenn ich es Ihnen gebe,
0	1	9	nehmen Sie es mit der rechten Hand,
0	1	9	falten es mit beiden Händen und
0	1	9	legen es in Ihren Schoss
<i>Zuerst die vollständige Instruktion vorlesen, dann dem Patienten das Papier mit beiden Händen überreichen.</i>			
0	1	9	Schreiben Sie bitte irgendeinen vollständigen Satz auf dieses Blatt Papier
0	1	9	Hier ist eine Figur. Bitte zeichnen Sie diese Figur auf dem gleichen Blatt Papier ab
			
			<i>(Richtig, wenn die sich überlappenden Fünfecke ein Viereck bilden und alle Ecken der Fünfecke vorhanden sind.)</i>
_____		<b>MMSE-Gesamt-Score</b>	

Anmerkung:

Grau hinterlegt sind die für die MDS- Level I wesentlichen Teilfragen

#### 6.4.4 Beck Depressions Inventar (BDI)

Bitte lesen Sie jeweils die Aussage 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 gereizter 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 größten Teils verloren.  
(3) Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.
- M:** (0) Ich bin so entschlossfreudig 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 habe 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.

\_\_\_\_\_ **Summenwert**

### 6.4.5 The Neuropsychiatric Inventory (NPI)

The Neuropsychiatric Inventory															
Name des Patienten:				Datum:											
Name des Angehörigen:				Geburtsdatum des Angehörigen:											
ANWEISUNG: Die Bezugsperson wird gefragt, ob in den vergangenen vier Wochen die unten aufgeführten Verhaltensweisen bei dem Patienten aufgetreten sind. Wenn ja, werden die folgenden Fragen benutzt, um deren Häufigkeit und Schwere und die Belastung, die diese Verhaltensweise für die Bezugsperson darstellt zu bewerten.															
<b>Häufigkeit:</b> (1) Gelegentlich – weniger als einmal pro Woche (2) Öfter – etwa einmal pro Woche (3) Häufig – mehrmals pro Woche, aber nicht jeden Tag (4) Sehr häufig – einmal oder mehrmals pro Tag				<b>Schwere:</b> (1) Leicht (2) Mittelschwer (3) Schwer			<b>Belastung Bezugsperson:</b> (0) Gar nicht (1) Minimal (2) leicht (3) Mittelschwer (4) Schwer (5) Sehr schwer oder extrem								
<b>(A) Wahnvorstellungen</b>		Glaubt der /die Patientin Dinge, von denen Sie wissen, dass sie nicht wahr sind?													
		Ja	Nein	<u>Häufigkeit</u>				<u>Schwere</u>			<u>Belastung Bezugsperson</u>				
				1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	4	5
Skalenscore:		Häufigkeit*Schwere									_____				
<b>(B) Halluzinationen</b>		Hat der/die Patient/in optische akustische oder andere Halluzinationen? Scheint er/sie Dinge zu sehen, zu hören oder wahrzunehmen, die nicht vorhanden sind?													
		Ja	Nein	<u>Häufigkeit</u>				<u>Schwere</u>			<u>Belastung Bezugsperson</u>				
				1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	4	5
Skalenscore:		Häufigkeit*Schwere									_____				
<b>(C) Erregung/ Aggression</b>		Gibt es bei dem /der Patient/in Zeiten, in denen er/sie sich weigert zu kooperieren oder sich nicht von anderen helfen lassen will?													
		Ja	Nein	<u>Häufigkeit</u>				<u>Schwere</u>			<u>Belastung Bezugsperson</u>				
				1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	4	5
Skalenscore:		Häufigkeit*Schwere									_____				

<b>(D) Depression/ Dysphorie</b>		Scheint der/die Patient/in traurig oder deprimiert zu sein? Sagt er/sie, dass er/sie sich traurig oder deprimiert fühlt?												
Ja	Nein	<u>Häufigkeit</u>				<u>Schwere</u>			<u>Belastung Bezugsperson</u>					
		1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	4	5	
Skalenscore:		Häufigkeit*Schwere						_____						
<b>(E) Angst</b>		Ist der/die Patient/in ohne ersichtlichen Grund sehr nervös, besorgt oder verängstigt? Scheint er/sie sehr angespannt oder zappelig? Hat der/die Patient/in Angst davor, von ihnen getrennt zu sein?												
Ja	Nein	<u>Häufigkeit</u>				<u>Schwere</u>			<u>Belastung Bezugsperson</u>					
		1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	4	5	
Skalenscore:		Häufigkeit*Schwere						_____						
<b>(F) Hochstimmung/ Euphorie</b>		Hat der/die Patient/in scheinbar ohne Grund eine übertriebene Hochstimmung oder übertriebene, anhaltende und abnormale Glücksgefühle?												
Ja	Nein	<u>Häufigkeit</u>				<u>Schwere</u>			<u>Belastung Bezugsperson</u>					
		1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	4	5	
Skalenscore:		Häufigkeit*Schwere						_____						
<b>(G) Apathie/ Gleichgültigkeit</b>		Hat der/die Patient/in das Interesse an der Welt um sich herum verloren? Hat er/sie das Interesse daran verloren, etwas zu tun, oder fehlt ihm/ihr die Motivation etwas Neues zu beginnen? Ist es schwerer geworden, ihn/sie in ein Gespräch zu verwickeln oder an der Hausarbeit zu beteiligen? Ist der/die Patient/in apathisch oder gleichgültig?												
Ja	Nein	<u>Häufigkeit</u>				<u>Schwere</u>			<u>Belastung Bezugsperson</u>					
		1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	4	5	
Skalenscore:		Häufigkeit*Schwere						_____						
<b>(H) Enthemmung</b>		Scheint der/die Patient/in impulsiv zu handeln, ohne nachzudenken? Tut oder sagt er/sie Dinge, die man normalerweise nicht in der Öffentlichkeit tut oder sagt? Tut er/sie Dinge, die für Sie oder andere peinlich sind?												
Ja	Nein	<u>Häufigkeit</u>				<u>Schwere</u>			<u>Belastung Bezugsperson</u>					
		1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	4	5	
Skalenscore:		Häufigkeit*Schwere						_____						

<b>(I) Reizbarkeit/ Labilität</b>		Regt sich der/die Patient/in auf und wird er/sie leicht durcheinandergebracht? Ist er/sie sehr wechselhaft in seinen/ihren Stimmungen? Ist er/sie abnormal ungeduldig? Damit ist nicht die Frustration über Gedächtnisverlust oder die Unfähigkeit, die üblichen Aufgaben zu erfüllen gemeint.											
Ja	Nein	<u>Häufigkeit</u>				<u>Schwere</u>			<u>Belastung Bezugsperson</u>				
		1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	4	5
Skalenscore:		Häufigkeit*Schwere						_____					
<b>(J) Abweichendes Motorisches Verhalten</b>		Geht der/die Patient/in auf und ab, macht er/sie Dinge wieder und wieder, wie etwa Schränke und Schubladen zu öffnen oder wiederholt an Dingen zu zupfen oder Schnur und Fäden aufzuwickeln?											
Ja	Nein	<u>Häufigkeit</u>				<u>Schwere</u>			<u>Belastung Bezugsperson</u>				
		1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	4	5
Skalenscore:		Häufigkeit*Schwere						_____					
<b>(K) Schlaf</b>		Hat der/die Patient/in Schlafstörungen? Damit ist nicht gemeint, dass der/die Patient/in nur ein oder zweimal pro Nacht zur Toilette geht und sofort wieder einschläft. Ist er/sie nachts auf? Läuft er/sie nachts herum, zieht sich an oder stört Ihren Schlaf?											
Ja	Nein	<u>Häufigkeit</u>				<u>Schwere</u>			<u>Belastung Bezugsperson</u>				
		1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	4	5
Skalenscore:		Häufigkeit*Schwere						_____					
<b>(L) Appetit-/ Essstörungen</b>		Haben sich Appetit, Gewicht oder Essgewohnheiten des/der Patienten/in verändert? Gab es eine Änderung in seinen/ihren Vorlieben was das Essen angeht? (Ausgenommen, wenn Patient gefüttert werden muss)											
Ja	Nein	<u>Häufigkeit</u>				<u>Schwere</u>			<u>Belastung Bezugsperson</u>				
		1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	4	5
Skalenscore:		Häufigkeit*Schwere						_____					
<b>Summe der Skalenscore' (A-J):</b>							_____						



### 6.4.6 The 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. 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...?	Niemals	Gelegentlich	Manchmal	Oft	Immer oder kann es überhaupt nicht
1. Schwierigkeiten gehabt, beabsichtigte Freizeitaktivitäten auszuüben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Schwierigkeiten gehabt, für Ihren Haushalt zu sorgen, z.B. bei handwerklichen Arbeiten, Hausarbeit, Kochen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Schwierigkeiten gehabt, Ihre vollen Einkaufstaschen zu tragen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Probleme gehabt, ungefähr 1 km zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Probleme gehabt, ungefähr 100 m zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Probleme gehabt, sich so leicht wie Sie wollten im Haus zu bewegen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Probleme gehabt, sich in der Öffentlichkeit zu bewegen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Eine Begleitperson zum Ausgehen gebraucht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie oft haben Sie (sind Sie) während des letzten Monats aufgrund Ihrer Parkinsonkrankheit...?	Niemals	Gelegentlich	Manchmal	Oft	Immer oder kann es überhaupt nicht
9. Angst gehabt oder sich Sorgen über das Hinfallen in der Öffentlichkeit gemacht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Das Gefühl gehabt an das Haus gebunden zu sein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Schwierigkeiten gehabt, sich zu waschen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Schwierigkeiten beim Anziehen gehabt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Schwierigkeiten mit Knöpfen oder Schnürsenkeln gehabt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Probleme gehabt, deutlich zu schreiben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Schwierigkeiten gehabt, Ihr Essen klein zu schneiden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Schwierigkeiten gehabt, ein Getränk zu halten, ohne es zu verschütten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Niedergeschlagen oder deprimiert gewesen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Sich isoliert und alleine gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Sich den Tränen nahe gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie oft haben Sie (sind Sie) während des letzten Monats aufgrund Ihrer Parkinsonkrankheit...?	Niemals	Gelegentlich	Manchmal	Oft	Immer oder kann es überhaupt nicht
20. Sich verärgert oder bitter gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Ängstlich oder unruhig gewesen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Sich über die Zukunft Sorgen gemacht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Das Gefühl gehabt, Ihre Parkinsonerkrankung vor anderen verheimlichen zu müssen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Situationen vermieden, die das Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit bedeuten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Sich in der Öffentlichkeit gerade wegen Ihrer Erkrankung geschämt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Sich Sorgen über das Verhalten gemacht das andere Ihnen entgegenbrachten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Probleme in Ihren engen persönlichen Beziehungen erlebt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Nicht die Unterstützung bekommen, die Sie von Ihrem Ehepartner oder Partner brauchen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Nicht die Unterstützung bekommen, die Sie von Ihrer Familie oder engen Freunden brauchen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Während des Tages unerwartet eingeschlafen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie oft haben Sie (sind Sie) während des letzten Monats aufgrund Ihrer Parkinsonkrankheit...?	Niemals	Gelegentlich	Manchmal	Oft	Immer oder kann es überhaupt nicht
31. Probleme mit der Konzentration, z.B. beim Lesen oder Fernsehen gehabt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Das Gefühl gehabt, dass Ihr Gedächtnis schlecht war?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Besorgniserregende Träume oder Halluzinationen gehabt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Schwierigkeiten beim Sprechen gehabt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Sich unfähig gefühlt, mit anderen richtig zu kommunizieren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Den Eindruck gehabt von anderen nicht beachtet zu werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. Schmerzhaftes Muskelkrämpfe gehabt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. Dumpfe oder akute Schmerzen in Ihren Gelenken oder in Ihrem Körper gehabt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. Sich unangenehm heiß oder kalt gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 6.4.7 Nürnberger-Alters-Alltagsaktivitäten-Skala (NAA)

<b>Was trifft für Sie im Augenblick zu?</b>			
1. Ich mache meine Besorgungen und Einkäufe selbstständig	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>
2. Ich besuche Veranstaltungen wie Seniorentreffen, Konzerte, Kirche...	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>
3. Ich erledige meine finanziellen Angelegenheiten selbst	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>
4. Ich vergesse Verabredungen oder Arzttermine	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>
5. Ich schaue mir Fernsehsendungen an.	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>
6. Ich überquere ohne Hilfe belebte Straßen.	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>
7. Ich vergesse das Datum	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>
8. Ich habe Mühe beim An- und Ausziehen.	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>
9. Ich gehe ohne Hilfe außer Haus	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>
10. Ich kann Worte, die mir auf der Zunge liegen, nicht sagen	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>
11. Ich rufe selbst jemanden an	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>
12. Ich erledige kleinere alltägliche Arbeiten wie Aufräumen, Abstauben... selbst.	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>

<b>Was trifft für Sie im Augenblick zu?</b>			
13. Ich vergesse sofort, was mir jemand sagt.	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>
14. Ich schreibe jemandem einen Brief oder eine Postkarte.	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>
15. Ich besuche Verwandte, Bekannte oder Freunde.	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>
16. Ich bekomme bei den Mahlzeiten kleine Hilfen.	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>
17. Ich habe Schwierigkeiten, meine Brille, meine Schlüssel oder meinen Geldbeutel wieder zu finden.	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>
18. Ich lese die Zeitung oder Illustrierte.	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>
19. Ich mache kleinere handwerkliche Arbeiten selbst, wie Knöpfe annähen oder einen Nagel in die Wand schlagen.	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>
20. Ich fahre ohne Hilfe mit öffentlichen Verkehrsmitteln oder dem Auto.	<b>oft</b>	<b>manchmal</b>	<b>nie</b>

### 6.4.8 Nürnberger-Alters-Beobachtungs-Skala (NAB)

Initialen	ID	Datum	NAB
Beurteiler	Ergebnis		
<p>ANWEISUNG: Bitte beurteilen Sie die oben genannte Person mit Hilfe der folgenden Skala. Bitte befolgen Sie dabei folgendes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Beziehen Sie bitte die Fragen möglichst auf mehrere Beobachtungen neuesten Datums</li> <li>Fällen Sie bitte Ihr Urteil selbstständig. Lassen Sie sich bitte nicht durch Gespräche mit ihrem Umfeld beeinflussen</li> <li>Die „unsichere“ mittlere Antwort sollten Sie nur dann ankreuzen, wenn Sie sich ganz sicher sind, dass die beiden anderen Angaben unmöglich zutreffen können.</li> <li>Machen Sie bitte jeweils ein deutliches Kreuz durch den entsprechenden Kreis</li> </ol>			
<p>1. Die äußere Erscheinung des Beurteilten (Kleidung, Gesicht, Haare, Rasur, Hände, Nägel)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ist nie unordentlich</li> <li>○ Ist manchmal etwas ungepflegt</li> <li>○ Wäre ohne Hilfe praktisch immer unordentlich, bzw. immer ungepflegt</li> </ul>			
<p>2. Der Beurteilte kann</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mit alltäglichen Aufgaben <b>nicht</b> betraut werden (z.B. Führung eines eigenen Haushalts, Pflege des eigenen Appartements, der eigenen Kleidung usw.)</li> <li>○ Nur einfachere, kleinere Tätigkeiten ausüben</li> <li>○ Alle alltäglichen Arbeiten (s.o.) eigenverantwortlich übernehmen</li> </ul>			
<p>3. Wenn der Beurteilte außer Haus ist</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hat er <b>nie</b> Schwierigkeiten alleine zurechtzukommen (z.B. bei Besorgungen, bei Besuchen, in öffentlichen Verkehrsmitteln, bei Ausflügen, bei Behörden, usw.)</li> <li>○ Benötigt er manchmal besonders in neuen und ungewohnten Situationen, etwas Hilfe (z.B. in einem ihm unbekanntem Geschäft, bei einer größeren Reise)</li> <li>○ Braucht er ständig eine Begleitung; er kann nicht alleine außer Haus gehen</li> </ul>			

4.	Der Beurteilte beschäftigt sich mit konstruktiven oder nutzvollen Tätigkeiten (kleinere Arbeiten, Basteln, Spiele, Hobbies, Lesen, regelmäßiges Zeitungslesen usw.) <ul style="list-style-type: none"><li>○ Sehr häufig,</li><li>○ Nur manchmal</li><li>○ Praktisch nie</li></ul>
5.	Der Beurteilte <b>versteht</b> Sachverhalte, die man ihm durch Sprechen, Schreiben oder Gestik mitteilt <ul style="list-style-type: none"><li>○ Mühelos und vollständig</li><li>○ Nur teilweise oder nur mit Mühe</li><li>○ Nur unvollständig und selten</li></ul>
6.	Die Äußerung des Beurteilten durch Sprechen, Schreiben oder Gestik <ul style="list-style-type: none"><li>○ Sind jeder Zeit gut zu verstehen.</li><li>○ Können manchmal nur mit Anstrengung verstanden werden</li><li>○ Können kaum oder nie verstanden werden (aus welchen Gründen auch immer)</li></ul>
7.	Der Beurteilte besucht öffentliche Veranstaltungen (z.B. Theater, Konzerte, Gottesdienste, Heimveranstaltungen) <ul style="list-style-type: none"><li>○ Praktisch nie</li><li>○ Manchmal oder nur in Begleitung</li><li>○ Häufig, auch alleine</li></ul>
8.	Der Beurteilte sieht <ul style="list-style-type: none"><li>○ Sehr schlecht, er ist nahezu blind</li><li>○ Etwas schlecht, er liest nur mit Anstrengung, er ermüdet schnell</li><li>○ Normal mit und ohne Brille</li></ul>
9.	Das Gehen des Beurteilten <ul style="list-style-type: none"><li>○ Ist sehr stark erschwert, er braucht eine Begleitperson, er geht nie allein</li><li>○ Ist erschwert (er geht langsam, benützt einen Stock usw.)</li><li>○ Bereitet keine Schwierigkeiten</li></ul>



<p>10. Der Beurteilte hört</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Sehr schlecht, er ist nahezu taub</li><li>○ Etwas schlecht oder mit Hörgerät; er versteht wenn laut und deutlich gesprochen wird</li><li>○ Normal</li></ul>
<p>11. Der Beurteilte</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Erledigt alle finanziellen Angelegenheiten selbstständig (er geht zur Bank, überweist Rechnungen usw.)</li><li>○ Erledigt kleinere Geldangelegenheiten selbstständig (aber braucht für Bankgeschäfte, Überweisungen usw. Hilfe)</li><li>○ Ist nicht in der Lage Geldangelegenheiten zu erledigen</li></ul>
<p>12. Beim Essen benötigt der Beurteilte</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Keinerlei Hilfe</li><li>○ Etwas Unterstützung (z.B. durch spezielle Vorbereitung des Essens wie Brotstreichen usw.)</li><li>○ Ständig Hilfestellung, er kann nicht alleine essen</li></ul>
<p>13. Die Mahlzeiten des Beurteilten bestehen aus</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Einer besonderen Spezialdiät</li><li>○ Den üblichen Nahrungsmitteln mit einigen Ausnahmen (z.B. keine harten Speisen)</li><li>○ Den üblichen Nahrungsmitteln ohne Einschränkungen</li></ul>
<p>14. Zum An- und Entkleiden benötigt der Beurteilte</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Immer Hilfe, er ist dazu alleine nicht in der Lage</li><li>○ Manchmal etwas Hilfe (z.B. beim Schließen bestimmter Knöpfe usw.)</li><li>○ Keinerlei Hilfe</li></ul>
<p>15. Der Beurteilte</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Kann sich ohne Hilfestellung waschen</li><li>○ Braucht zum Waschen gelegentlich Hilfe (z.B. beim Baden)</li><li>○ Ist nicht in der Lage, sich selbstständig zu waschen.</li></ul>

## 6.5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Gegenüberstellung der DSM-IV versus MDS-Level I Kriterien..	13
Abbildung 1.2: Fragestellung 1 .....	17
Abbildung 1.3: Fragestellung 2b .....	18
Abbildung 2.1: Beispielstrichzeichnungen aus dem BNT .....	26
Abbildung 2.2: Ausschnitt der beispielhaften Zahlenanordnung im TMT-A (links) und TMT-B (rechts) .....	27
Abbildung 2.3: Aufgabenstellung des TL-D: "in drei Zügen auszuführen" .....	29
Abbildung 2.4: Auszug aus dem Go/Nogo zur Darstellung der zu diskriminierenden Füllmuster .....	31
Abbildung 2.5: Versuchsablauf und verwendete Instrumentarien .....	38
Abbildung 2.6: Gruppenzuordnung .....	39
Abbildung 3.1: Ursache divergenter Fälle unter Hinzunahme der klin.ADL.....	45
Abbildung 3.2: Ursache divergenter Fälle unter Hinzunahme des NAB .....	50
Abbildung 3.3: Ursache divergenter Fälle, der im Alltag eingeschränkten PDLern .....	53

## 6.6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1:	Untertests der CERAD-Plus Version.....	25
Tabelle 2.2:	Darstellung der Kognitiven Leistungsbereiche und der dafür durchgeführten Testverfahren.....	36
Tabelle 3.1:	Deskriptiver Gesamtüberblick der Studienpopulation anhand demographischer und klinischer Merkmale.....	42
Tabelle 3.2:	Induktive Darstellung der Übereinstimmung der DSM-IV Kriterien und MDS-Level I Kriterien unter Einbezug der klin. ADL.....	43
Tabelle 3.3:	Deskriptive Darstellung der Einzelleistungen der nach DSM-IV Kriterien als dement diagnostizierten Parkinsonpatienten, in denen die MDS-Level I Kriterien jedoch nicht erfüllt sind. ....	47
Tabelle 3.4:	Induktive Darstellung der Übereinstimmung der DSM-IV Kriterien und MDS-Level I Kriterien unter Einbezug der Beurteilung der Alltagsaktivitäten durch Angehörige.....	49
Tabelle 3.5:	Deskriptive Darstellung der Einzelleistungen der nach DSM-IV Kriterien dementen Parkinsonpatienten ohne Beeinträchtigungen der Alltagsaktivitäten nach Urteil durch den Angehörigen mittels NAB.....	51
Tabelle 3.6:	Falldarstellung von PDlern, deren Angehörige Beeinträchtigungen in den Alltagsfunktionen beschreiben.....	54
Tabelle 3.7:	Analytischer Vergleich: Klinik, Motorik und Medikation.....	57
Tabelle 3.8:	Analytischer Vergleich: Neuropsychologische Tests.....	59
Tabelle 3.9:	Analytischer Vergleich: Verhalten, Stimmung und Lebensqualität.....	61

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., & Kragh-Sorensen, P. (2003a). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*, *60*(3), 387-392.
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., Nielsen, H., & Kragh-Sorensen, P. (2001a). Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*, *56*(6), 730-736.
- Aarsland, D., Ballard, C., Larsen, J. P., & McKeith, I. (2001b). A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, *16*(5), 528-536.
- Aarsland, D., Bronnick, K., Ehrt, U., De Deyn, P. P., Tekin, S., Emre, M., & Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *78*(1), 36-42.
- Aarsland, D., Bronnick, K., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., & Alves, G. (2009). Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*, *72*(13), 1121-1126.
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., & Emre, M. (2010a). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, *75*(12), 1062-1069.
- Aarsland, D., Cummings, J. L., & Larsen, J. P. (2001c). Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, *16*(2), 184-191.
- Aarsland, D., Hutchinson, M., & Larsen, J. P. (2003b). Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, *18*(10), 937-941.
- Aarsland, D., & Kurz, M. W. (2010b). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. [Review]. *J Neurol Sci*, *289*(1-2), 18-22.
- Aarsland, D., Larsen, J. P., Karlsen, K., Lim, N. G., & Tandberg, E. (1999). Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry*, *14*(10), 866-874.
- Aarsland, D., Larsen, J. P., Tandberg, E., & Laake, K. (2000). Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc*, *48*(8), 938-942.

- Aarsland, D., Litvan, I., & Larsen, J. P. (2001d). Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 13(1), 42-49.
- Aarsland, D., Perry, R., Brown, A., Larsen, J. P., & Ballard, C. (2005). Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol*, 58(5), 773-776.
- Bartels, A. L., & Leenders, K. L. (2009). Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex*, 45(8), 915-921.
- Barton, B., Grabli, D., Bernard, B., Czernecki, V., Goldman, J. G., Stebbins, G., Dubois, B., & Goetz, C. G. (2012). Clinical validation of Movement Disorder Society-recommended diagnostic criteria for Parkinson's disease with dementia. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Mov Disord*, 27(2), 248-253. doi: 10.1002/mds.24059
- Barton B. R. Grabli, D. B., B. Czenecki, V. Goldman, J. G. Strebbsins, G. Dubois, B. Goetz, C. G. (2010). Clinical validation of diagnostic procedures for Parkinson`s disease dementia (PD-D) *Movement Disorders*, 25(2), 313.
- Bassetti, C. L. (2011). Nonmotor Disturbances in Parkinson's Disease. *Neurodegenerative Diseases*, 8(3), 95-108.
- Bothe, M. R., Uttner, I., & Otto, M. (2010). Sharpening the boundaries of Parkinson-associated dementia: recommendation for a neuropsychological diagnostic procedure. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *J Neural Transm*, 117(3), 353-367. doi: 10.1007/s00702-010-0370-2
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24(2), 197-211.
- Bronnick, K., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2005). Neuropsychiatric disturbances in Parkinson's disease clusters in five groups with different prevalence of dementia. *Acta Psychiatr Scand*, 112(3), 201-207.
- Bronnick, K., Ehrt, U., Emre, M., De Deyn, P. P., Wesnes, K., Tekin, S., & Aarsland, D. (2006). Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77(10), 1136-1142.
- Burn, D. J., Rowan, E. N., Allan, L. M., Molloy, S., O'Brien, J. T., & McKeith, I. G. (2006). Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77(5), 585-589.

- Buter, T. C., van den Hout, A., Matthews, F. E., Larsen, J. P., Brayne, C., & Aarsland, D. (2008). Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology*, *70*(13), 1017-1022.
- Caballol, N., Marti, M. J., & Tolosa, E. (2007). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord*, *22 Suppl 17*, 358-366.
- Cahn-Weiner, D. A., Williams, K., Grace, J., Tremont, G., Westervelt, H., & Stern, R. A. (2003). Discrimination of dementia with lewy bodies from Alzheimer disease and Parkinson disease using the clock drawing test. *Cogn Behav Neurol*, *16*(2), 85-92.
- Cahn, D. A., Sullivan, E. V., Shear, P. K., Pfefferbaum, A., Heit, G., & Silverberg, G. (1998). Differential contributions of cognitive and motor component processes to physical and instrumental activities of daily living in Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol*, *13*(7), 575-583.
- Calleo, J., Burrows, C., Levin, H., Marsh, L., Lai, E., & York, M. K. (2012). Cognitive rehabilitation for executive dysfunction in Parkinson's disease: application and current directions. *Parkinsons Dis*, *2012*.
- Caviness, J. N., Driver-Dunckley, E., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Hentz, J. G., Noble, B., & Adler, C. H. (2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *22*(9), 1272-1277.
- Cubo, E., Bernard, B., Leurgans, S., & Raman, R. (2000). Cognitive and motor function in patients with Parkinson's disease with and without depression. *Clin Neuropharmacol*, *23*(6), 331-334.
- Cummings, J. L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*, *50*(8), 873-880.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, *44*(12), 2308-2314.
- D'Amelio, M., Terruso, V., Palmeri, B., Di Benedetto, N., Famoso, G., Cottone, P., & Savettieri, G. (2009). Predictors of caregiver burden in partners of patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci*, *30*(2), 171-174.
- Daum, R. F., Sekinger, B., Kopal, G., & Lang, C. J. (2000). Olfactory testing with "sniffin' sticks" for clinical diagnosis of Parkinson disease. *Der Nervenarzt*, *71*(8), 643-650.
- de Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, *5*(6), 525-535.
- Delank, H.-W., Gehlen W. (2006). *Neurologie* (Vol. 11). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- Di Battista, M. E., Giustini, P., Bernardi, S., Stirpe, P., Vanacore, N., & Meco, G. (2011). A simplified algorithm may lead to overestimate dementia in PD. A clinical and epidemiological study using criteria for PD-D proposed by the Movement Disorders Task Force. *J Neural Transm*, 118(11), 1609-1612.
- Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. H., & Schulte-Markow, E. (Eds.). (2008). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen* (Vol. 6). Bern: Verlag Hans Huber.
- Double, K. L., Rowe, D. B., Hayes, M., Chan, D. K., Blackie, J., Corbett, A., & Halliday, G. M. (2003). Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test. *Arch Neurol*, 60(4), 545-549.
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., & Emre, M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*, 22(16), 2314-2324.
- Dujardin, K., Dubois, B., Tison, F., Durif, F., Bourdeix, I., Pere, J. J., & Duhamel, A. (2010a). Parkinson's disease dementia can be easily detected in routine clinical practice. *Mov Disord*, 25(16), 2769-2776.
- Dujardin, K., Duhamel, A., Delliaux, M., Thomas-Anterion, C., Destee, A., & Defebvre, L. (2010b). Cognitive complaints in Parkinson's disease: its relationship with objective cognitive decline. *J Neurol*, 257(1), 79-84.
- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2(4), 229-237.
- Emre, M. (2004). Dementia in Parkinson's disease: cause and treatment. [Review]. *Curr Opin Neurol*, 17(4), 399-404.
- Emre, M., Aarsland, D., Albanese, A., Byrne, E. J., Deuschl, G., De Deyn, P. P., & Lane, R. (2004). Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 351(24), 2509-2518.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., & Dubois, B. (2007a). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22(12), 1689-1707.
- Emre, M., Cummings, J. L., & Lane, R. M. (2007b). Rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease and Alzheimer's disease: similarities and differences. *J Alzheimers Dis*, 11(4), 509-519.
- Etters, L., Goodall, D., & Harrison, B. E. (2008). Caregiver burden among dementia patient caregivers: a review of the literature. *J Am Acad Nurse Pract*, 20(8), 423-428.

- Fahn, S. E., RL; Members of the UPDRS Development Committee (Fahn, S, CD Marsden, DB Calne, M Goldstein (eds). (1987). Recent Developments in Parkinson's Disease- Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Macmillan Healthcare Information, Florham Park (NJ), 2*, 153-163, 293-304.
- Farlow, M. R., & Cummings, J. (2008). A modern hypothesis: The distinct pathologies of dementia associated with Parkinson's disease versus Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 25(4), 301-308.
- Fenelon, G., Mahieux, F., Huon, R., & Ziegler, M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, 123 ( Pt 4), 733-745.
- Fera, F., Nicoletti, G., Cerasa, A., Romeo, N., Gallo, O., Gioia, M. C., & Quattrone, A. (2007). Dopaminergic modulation of cognitive interference after pharmacological washout in Parkinson's disease. *Brain Res Bull*, 74(1-3), 75-83.
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., & Scazufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366(9503), 2112-2117.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.
- Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127(3), 550-560.
- Foster, E. R., & Hershey, T. (2011). Everyday Executive Function Is Associated With Activity Participation in Parkinson Disease Without Dementia. *OTJR (Thorofare N J)*, 31(1), 16-22.
- Frank, L., Lloyd, A., Flynn, J. A., Kleinman, L., Matza, L. S., Margolis, M. K., & Bullock, R. (2006). Impact of cognitive impairment on mild dementia patients and mild cognitive impairment patients and their informants. *Int Psychogeriatr*, 18(1), 151-162.
- Freidl, W., Schmidt, R., Stronegger, W. J., Irmeler, A., Reinhart, B., & Koch, M. (1996). Mini mental state examination: influence of sociodemographic, environmental and behavioral factors and vascular risk factors. *Journal of clinical epidemiology*, 49(1), 73-78.
- Friedman, J. H. (2010). Parkinson's disease psychosis 2010: A review article. *Parkinsonism Relat Disord*.
- Gillingham, F. J. (1969). Third Symp. of Parkinson's Disease. 152-157.



- Gjerstad, M. D., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2002). Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology*, *58*(10), 1544-1546.
- Goetz, C. G., Emre, M., & Dubois, B. (2008). Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol*, *64 Suppl 2*, S81-92.
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Counsell, C., & Seidl, L. (2004). Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*, *19*(9), 1020-1028.
- Green, J., McDonald, W. M., Vitek, J. L., Evatt, M., Freeman, A., Haber, M., & DeLong, M. R. (2002). Cognitive impairments in advanced PD without dementia. *Neurology*, *59*(9), 1320-1324.
- Harding, A. J., Stimson, E., Henderson, J. M., & Halliday, G. M. (2002). Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain*, *125*(Pt 11), 2431-2445.
- Härtling, C., Markowitsch, H. J., Calabrese, P., Deisinger, K., & Kessler, J. (2000). *Wechsler Gedächtnistest- Revidierte Fassung (WSM-R)*. Göttingen: Josef Kessler (Hrsg.).
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., Keller, F. (1995). *Beck- Depressions-Inventar (BDI)*. Bern, Switzerland: Huber.
- Hilker, R., Thomas, A. V., Klein, J. C., Weisenbach, S., Kalbe, E., Burghaus, L., Jacobs, A. H., Herholz, K., & Heiss, W. D. (2005). Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*, *65*(11), 1716-1722.
- Hobson, J. P., Edwards, N. I., & Meara, R. J. (2001). The Parkinson's Disease Activities of Daily Living Scale: a new simple and brief subjective measure of disability in Parkinson's disease. *Clin Rehabil*, *15*(3), 241-246.
- Hobson, P., & Meara, J. (2004). Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord*, *19*(9), 1043-1049.
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, *73*(21), 1738-1745.
- Hufschmidt, L., Rauer. (2009). *Neurologie compact* (Vol. 5). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *55*(3), 181-184.
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord*, *21*(9), 1343-1349.
- Jellinger, K. A. (2003). Alpha-synuclein pathology in Parkinson's and Alzheimer's disease brain: incidence and topographic distribution--a pilot study. *Acta Neuropathol*, *106*(3), 191-201.
- Jellinger, K. A. (2009). Formation and development of Lewy pathology: a critical update. *J Neurol*, *256* Suppl 3, 270-279.
- Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Peto, V., Greenhall, R., & Hyman, N. (1997). The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing*, *26*(5), 353-357.
- Jenner, P., & Olanow, C. W. (2006). The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. *Neurology*, *66*(10 Suppl 4), S24-36.
- Kalbe, E., Calabrese, P., Kohn, N., Hilker, R., Riedel, O., Wittchen, H. U., & Kessler, J. (2008). Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord*, *14*(2), 93-101.
- Katzenschlager, R., Zijlmans, J., Evans, A., Watt, H., & Lees, A. J. (2004). Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *75*(12), 1749-1752.
- Kim, H., Chang, M., Rose, K., & Kim, S. (2011). Predictors of caregiver burden in caregivers of individuals with dementia. *J Adv Nurs*.
- Kulisevsky, J., Garcia-Sanchez, C., Berthier, M. L., Barbanj, M., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., & Estevez-Gonzalez, A. (2000). Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Mov Disord*, *15*(4), 613-626.
- Kulisevsky, J., & Pagonabarraga, J. (2009). Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Mov Disord*, *24*(8), 1103-1110.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, *9*(3), 179-186.

- Levin, B. E., & Katzen, H. L. (1995). Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. [Review]. *Adv Neurol*, 65, 85-95.
- Levin, B. E., & Katzen, H. L. (2005). Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. [Review]. *Adv Neurol*, 96, 84-94.
- Levy, G., Tang, M. X., Louis, E. D., Cote, L. J., Alfaró, B., Mejia, H., & Marder, K. (2002). The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology*, 59(11), 1708-1713.
- Lewis, S. J., Foltynie, T., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., Owen, A. M., & Barker, R. A. (2005). Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(3), 343-348.
- Lieberman, A. (2006). Are dementia and depression in Parkinson's disease related? *J Neurol Sci*, 248(1-2), 138-142.
- Liepert-Scarfone, I., Graeber, S., Feseker, A., Baysal, G., Godau, J., Gaenslen, A., Maetzler, W., & Berg, D. (2011). Influence of different cut-off values on the diagnosis of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2011.
- Liepert, I., Maetzler, W., Blaicher, H. P., Gasser, T., & Berg, D. (2008). Treatment for dementia in parkinsonian syndromes. Efficacy of cholinesterase inhibitors. *Nervenarzt*, 79(1), 36-39, 42-36.
- Luck, T., Riedel-Heller, S. G., Wiese, B., Stein, J., Weyerer, S., Werle, J., & Pentzek, M. (2009). [CERAD-NP battery: Age-, gender- and education-specific reference values for selected subtests. Results of the German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe)]. *Z Gerontol Geriatr*, 42(5), 372-384.
- Maetzler, W., Liepert, I., & Berg, D. (2009). Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol*, 8(12), 1158-1171.
- Maidment, I., Fox, C., & Boustani, M. (2006). Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD004747.
- Marras, C., McDermott, M. P., Rochon, P. A., Tanner, C. M., Naglie, G., & Lang, A. E. (2008). Predictors of deterioration in health-related quality of life in Parkinson's disease: results from the DATATOP trial. *Mov Disord*, 23(5), 653-659.
- Marsh, L., Williams, J. R., Rocco, M., Grill, S., Munro, C., & Dawson, T. M. (2004). Psychiatric comorbidities in patients with Parkinson disease and psychosis. *Neurology*, 63(2), 293-300.

- Martin, R. C., Okonkwo, O. C., Hill, J., Griffith, H. R., Triebel, K., Bartolucci, A., & Marson, D. C. (2008). Medical decision-making capacity in cognitively impaired Parkinson's disease patients without dementia. *Mov Disord*, 23(13), 1867-1874.
- Martinez-Martin, P., Benito-Leon, J., Alonso, F., Catalan, M. J., Pondal, M., Zamarbide, I., & de Pedro, J. (2005). Quality of life of caregivers in Parkinson's disease. *Qual Life Res*, 14(2), 463-472.
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Abe, K., Bhattacharyya, K. B., Bloem, B. R., Carod-Artal, F. J., & Chaudhuri, K. R. (2009). International study on the psychometric attributes of the Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson disease. *Neurology*, 73(19), 1584-1591.
- Massachusetts General Hospital, Emad N., & Eskandar, M. D. Hoehn and Yahr Staging of Parkinson's Disease, Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), and Schwab and England Activities of Daily Living, from <http://neurosurgery.mgh.harvard.edu/functional/pdstages.htm#UPDRS>
- Masuhr, K. F., & Neumann, M. (2007). *Neurologie* (Vol. 6). Stuttgart: Duale Reihe, Georg Thieme Verlag.
- Masuhr, N. (2005). *MLP Duale Reihe Neurologie* (Vol. 5). Stuttgart: Thieme Verlag.
- McKeith, Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., & Yamada, M. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65(12), 1863-1872.
- McKeith, Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E. K., Dickson, D. W., Hansen, L. A., & Perry, R. H. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47(5), 1113-1124.
- McKeith, Mintzer, J., Aarsland, D., Burn, D., Chiu, H., Cohen-Mansfield, J., & Reid, W. (2004). Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol*, 3(1), 19-28.
- Menza, M. A., Robertson-Hoffman, D. E., & Bonapace, A. S. (1993). Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry*, 34(7), 465-470.
- Mosimann, U. P., Rowan, E. N., Partington, C. E., Collerton, D., Littlewood, E., O'Brien, J. T., & McKeith, I. G. (2006). Characteristics of visual hallucinations in Parkinson disease dementia and dementia with lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry*, 14(2), 153-160.
- Mumenthaler, M., & Mattle, H. (2008). *Neurologie* (Vol. 12., vollständig neu bearbeitete Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, *65*(8), 1239-1245.
- Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Have, T. T., Colcher, A., Horn, S. S., & Weintraub, D. (2009). Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *J Am Geriatr Soc*, *57*(2), 304-308.
- Norman, S., Troster, A. I., Fields, J. A., & Brooks, R. (2002). Effects of depression and Parkinson's disease on cognitive functioning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *14*(1), 31-36.
- NPZ, M. C. (2005). The Consortium to Establish a Registry of Alzheimer's Disease CERAD-Plus. Basel, Switzerland: Memory Clinic-NPZ.
- Nuti, A., Ceravolo, R., Piccinni, A., Dell'Agnello, G., Bellini, G., Gambaccini, G., & Bonuccelli, U. (2004). Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol*, *11*(5), 315-320.
- Olin, J. T., Aarsland, D., & Meng, X. (2010). Rivastigmine in the treatment of dementia associated with Parkinson's disease: effects on activities of daily living. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *29*(6), 510-515.
- Oswald, W. D., & Fleischmann, U. M. (1997a). *Handbuch NAA aus Nürnberger Altersinventar (kurz: NAI)* (Vol. 4). Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Oswald, W. D., & Fleischmann, U. M. (1997b). *Handbuch NAB aus Nürnberger Altersinventar (kurz: NAI)* (Vol. 4). Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Oswald, W. D., Fleischmann, U. M. (1999). *Das Nürnberger Altersinventar (kurz: NAI)*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., Garcia-Sanchez, C., Pascual-Sedano, B., Martinez-Corral, M., & Gironell, A. (2010). PDD-Short Screen: a brief cognitive test for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *25*(4), 440-446.
- Parashos, S. A., Maraganore, D. M., O'Brien, P. C., & Rocca, W. A. (2002). Medical services utilization and prognosis in Parkinson disease: a population-based study. *Mayo Clin Proc*, *77*(9), 918-925.
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *14*(2), 223-236; discussion 222.
- Reichmann, H., Schneider, C., & Löhle, M. (2009). Non-motor features of Parkinson's disease: depression and dementia. *Parkinsonism & related disorders*, *15*, 87-92.

- Reijnders, J. S., Ehrst, U., Weber, W. E., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23(2), 183-189.
- Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., Deuschl, G., Forstl, H., Henn, F., & Wittchen, H. U. (2008). Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol*, 255(2), 255-264.
- Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., Deuschl, G., Forstl, H., Henn, F., & Wittchen, H. U. (2010). Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol*, 257(7), 1073-1082.
- Ringendahl, H., Werheid, K., Leplow, B., Ellgring, H., Annecke, R., & Emmans, D. (2000). Recommendations for standardized psychological diagnosis in Parkinson patients. *Nervenarzt*, 71(12), 946-954.
- Rosen, W. G. (1980). Verbal fluency in aging and dementia. *Clinical Neuropsychologist*, 2, 135-146.
- Rosen, W. G., Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 141(11), 1356-1364.
- Rosenthal, E., Brennan, L., Xie, S., Hurtig, H., Milber, J., Weintraub, D., Karlawish, J., & Siderowf, A. (2010). Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia. *Mov Disord*, 25(9), 1170-1176. doi: 10.1002/mds.23073
- Sabbagh, M. N., Lahti, T., Connor, D. J., Caviness, J. N., Shill, H., Vedders, L., & Adler, C. H. (2007). Functional ability correlates with cognitive impairment in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 24(5), 327-334.
- Sass, H., Wittich, H.-U., Zaudig, M., & Houben I. (2003). *Diagnostische Kriterien DSM-IV-TR*. Goettingen: Hogrefe-Verlag.
- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69(3), 308-312.
- Seltzer, B., Vasterling, J. J., Mathias, C. W., & Brennan, A. (2001). Clinical and neuropsychological correlates of impaired awareness of deficits in Alzheimer disease and Parkinson disease: a comparative study. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 14(2), 122-129.
- Seppi, K., Weintraub, D., Coelho, M., Perez-Lloret, S., Fox, S. H., Katzenschlager, R., & Sampaio, C. (2011). The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the

- non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(S3), 42-80.
- Shulman, L. M., Gruber-Baldini, A. L., Anderson, K. E., Vaughan, C. G., Reich, S. G., Fishman, P. S., & Weiner, W. J. (2008). The evolution of disability in Parkinson disease. *Mov Disord*, 23(6), 790-796.
- Shulman, L. M., Pretzer-Aboff, I., Anderson, K. E., Stevenson, R., Vaughan, C. G., Gruber-Baldini, A. L., Reich, S. G., & Weiner, W. J. (2006). Subjective report versus objective measurement of activities of daily living in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21(6), 794-799. doi: 10.1002/mds.20803
- Shulman, L. M., Taback, R. L., Bean, J., & Weiner, W. J. (2001). Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 16(3), 507-510.
- Siddiqui, M. F., Rast, S., Lynn, M. J., Auchus, A. P., & Pfeiffer, R. F. (2002). Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a comprehensive symptom survey. *Parkinsonism & related disorders*, 8(4), 277-284.
- Silberman, C. D., Laks, J., Captao, C. F., Rodrigues, C. S., Moreira, I., Vasconcellos, L. F., & Engelhardt, E. (2007). Frontal functions in depressed and nondepressed Parkinson's disease patients: impact of severity stages. *Psychiatry Res*, 149(1-3), 285-289.
- Sinforiani, E., Zangaglia, R., Manni, R., Cristina, S., Marchioni, E., Nappi, G., & Pacchetti, C. (2006). REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21(4), 462-466.
- Starkstein, S. E., Sabe, L., Petracca, G., Chemerinski, E., Kuzis, G., Merello, M., & Leiguarda, R. (1996). Neuropsychological and psychiatric differences between Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61(4), 381-387.
- Stefanova, E., Potrebic, A., Ziropadja, L., Maric, J., Ribaric, I., & Kostic, V. S. (2006). Depression predicts the pattern of cognitive impairment in early Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 248(1-2), 131-137.
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*, 19(2), 203-214.
- Troster, A. I., Stalp, L. D., Paolo, A. M., Fields, J. A., & Koller, W. C. (1995). Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression. *Arch Neurol*, 52(12), 1164-1169.
- Tucha, O. L., K.W. (2004). Turm von London- Deutsche Version.
- Warrington, E. K., James, M. (1992). *VOSP - Testbatterie fuer visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung*. Göttingen: Hogrefe Verlag.

- Weintraub, D., Moberg, P. J., Duda, J. E., Katz, I. R., & Stern, M. B. (2004). Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc*, *52*(5), 784-788.
- Welsh, K. A., Butters, N., Mohs, R. C., Beekly, D., Edland, S., Fillenbaum, G., & Heyman, A. (1994). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology*, *44*(4), 609-614.
- WHO. (2009). *Verfassung der Weltgesundheitsorganisation; Übersetzung 0.810.1*. WHO.
- Wichmann, T., & DeLong, M. R. (2003). Pathophysiology of Parkinson's disease: the MPTP primate model of the human disorder. *Ann N Y Acad Sci*, *991*, 199-213.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, *130*(Pt 7), 1787-1798.
- Young, T. L., Granic, A., Yu Chen, T., Haley, C. B., & Edwards, J. D. (2010). Everyday reasoning abilities in persons with Parkinson's disease. *Mov Disord*, *25*(16), 2756-2761.
- Zadikoff, C., Fox, S. H., Tang-Wai, D. F., Thomsen, T., de Bie, R. M., Wadia, P., Miyasaki, J., Duff-Canning, S., Lang, A. E., & Marras, C. (2008). A comparison of the mini mental state exam to the Montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Mov Disord*, *23*(2), 297-299. doi: 10.1002/mds.21837
- Zimmermann, P., Fimm, B. (2002). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung Version 1.7, Psychtest*. Germany: Herzogenrath.



## 8. DANKSAGUNG

Meine Hochachtung und mein Dank gilt in besonderem Maße meiner Doktormutter Frau Prof. Daniela Berg. Sie war das Rückrat meiner Arbeit und begeisterte mich durch Ihre freundliche, motivierte und zuverlässige Person. Es ist schön solche Vorbilder zu haben.

In besonderer Weise möchte ich meiner Betreuerin Frau Dr. rer. nat. Inga Liepelt-Scafone danken. Sie hat mich von Tag eins durch alle Phasen bis zur Fertigstellung dieser Arbeit begleitet und maßgeblich mit Rat und Tat zum Gelingen beigetragen. Eine solche Betreuung ist nicht selbstverständlich dafür umso wertvoller.

Zudem bedanke ich mich bei allen Ärzten der Neurologie des Universitätsklinikum Tübingen, die die klinisch-neurologische Untersuchung der Probanden vornahmen. Sie waren stets motiviert und zuverlässig für meine Probanden abrufbar. Außerdem danke ich Frau Dr. med. Csoti und Herrn Dr. med. Molt. Sie ermöglichten mir auf unkomplizierten Wegen die Rekrutierung einiger ihrer Patienten.

Was wäre ich ohne meine Mitdotorandinnen Josefine Christ und Ellen Riedel gewesen. Ich danke ihnen für die gute Einführung, Einarbeitung und Zusammenarbeit über den gesamten Arbeitszeitraum.

Den zahlreichen Probanden gilt mein ganz besonderer Respekt und Dank. Ohne Ihre Mühe und Bereitschaft wäre diese Studie nicht durchführbar gewesen. Ich habe durch sie viel gelernt und werde jeden einzelnen in Erinnerung behalten.

Meinen Eltern und Geschwistern gilt ebenso mein großer Dank. Ohne ihre moralische und tatkräftige Unterstützung und ihr Verständnis hätte ich meine Ziele nicht verwirklichen können. Auch meinem Freund und meinen Freunden danke ich für ihre treue Begleitung durch das Studium, das so manche Entbehrungen mit sich brachte.

## 9. LEBENS LAUF

Name Prakash, Deborah Rachel  
Geburtsdatum/Ort 24. Mai 1983/ Karlsruhe

### Schulbildung

1989 bis 1999 Freie Walddorfschule, Tübingen  
1999 bis 2002 Eugen-Bolz-Gymnasium, Rottenburg  
25.06.2002 Allgemeine Hochschulreife

### Berufliche Tätigkeiten/ Weiterbildung

11/2000 bis 11/2003 Pflegehelferin und Aushilfe  
Hospital „Zum Hl. Geist“, Rottenburg  
04/2003 bis 07/2003 Vorsemester für Medizin  
Institut für Biologie und Medizin, Köln  
11/2003 bis 04/2004 Ausbildung zur Einsatzsanitäterin  
Malteser Hilfsdienst, Rottenburg  
03/2004 bis 04/2004 Fünfwöchige Mitarbeit im Konduktorenteam des  
Petö Andras Institut für konduktive Förderung der  
Bewegungsversehrten, Budapest Ungarn

### Medizinstudium

09/2004 bis 02/2007 Studium der Humanmedizin, Univ. Pécs, Ungarn  
23.12.2006: 1.Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
04/2007 bis 10/2011 Studium der Humanmedizin  
Eberhard-Karls Universität, Tübingen  
08/2010 bis 07/2011 Praktisches Jahr, Klinikum Esslingen,  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Univ. Tübingen  
25.10.2011: Ärztliche Prüfung

### Ärztliche Weiterbildung

1.5.2012 bis 30.4.2013 St. Vincentius-Kliniken Karlsruhe; Hämatologie,  
Onkologie und Immunologie, Prof. Dr. med. Mezger  
Seit 01.04.2013 Städtisches Klinikum Esslingen; Klinik für Kinder und  
Jugendliche, Prof. Dr. med. v. Schnakenburg