

Klassifikation von kognitiven Störungen bei
Morbus Parkinson
-eine Verlaufsstudie-

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Riedl, geb. Silberhorn, Ellen Lydia

2015

Klassifikation von kognitiven Störungen bei
Morbus Parkinson
-eine Verlaufsstudie-

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Riedl, geb. Silberhorn, Ellen Lydia

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Wildgruber

Für meinen Christoph und meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Die Parkinsonerkrankung	9
1.1.1	Klinischer Charakter	10
1.1.2	Klassifikation	11
1.1.3	Epidemiologie	11
1.1.4	Pathologie, Pathophysiologie und Ätiologie des Morbus Parkinson	11
1.2	Demenz	12
1.2.1	Einteilung der Demenz	12
1.2.2	Epidemiologie	14
1.2.3	Pathologie	14
1.3	Kognitive Störungen bei Morbus Parkinson	15
1.3.1	Klinischer Charakter kognitiver Störungen bei Morbus Parkinson	15
1.3.2	Epidemiologie	19
1.3.3	Pathologie, Pathophysiologie und Ätiologie der kognitiven Störungen	20
1.3.4	Risikofaktoren für Demenz bei Parkinson	21
1.4	Diagnostische Kriterien	21
1.4.1	Diagnosekriterien für eine Demenz bei Parkinson	21
1.4.2	Diagnosekriterien MCI	23
1.4.3	Verlaufsstudien über Progression der kognitiven Störungen bei Parkinson	24
1.4.4	Probleme bei der Diagnosestellung von kognitiven Leistungseinschränkungen	33
1.5	Fragestellung	34
2	Material und Methoden	36
2.1	Studienprobanden und Rekrutierung	36
2.1.1	Probanden	36
2.1.2	Einschlusskriterien	36
2.1.3	Ausschlusskriterien	36
2.1.4	Genehmigung der Ethikkommission	37
2.2	Methode	37
2.2.1	Anamnese	37
2.2.2	Klinisch neurologische Untersuchung	37
2.2.3	Globales Screeningverfahren	38
2.2.4	Neuropsychologische Testung	39
2.2.5	Übersicht über Domänen und die abbildenden Tests	47
2.2.6	Beurteilung der Alltagsaktivität durch den Arzt	48

2.2.7	Fragebogen für den Probanden zur Einschätzung der Stimmungslage	48
2.3	Durchführung	48
2.4	Datenanalyse und statistische Auswertung	51
2.4.1	Klassifikation von MCI	51
2.4.2	Klassifikation von PDD	51
2.4.3	Statistische Auswertung und Datenanalyse	52
3	Ergebnisse	54
3.1	Studienteilnehmer und Studienabbrecher	54
3.2	Charakterisierung von Verlaufsstudienteilnehmer und Studienabbrecher	56
3.3	Veränderung der Kognition der Studienteilnehmer im Verlauf von zwei Jahren	58
3.3.1	Klassifizierungsanteile gesamt	58
3.3.2	Klassifizierungsverlauf der einzelnen Probanden	60
3.4	Untersuchung der Domänen und Untersuchungsinstrumente auf Abbildung von Progression bzw. Sensitivität für Progression und Trennschärfe	66
3.4.1	Trennung zwischen PDnD und PD- MCI	70
3.4.2	Wortliste lernen und aus dem Gedächtnis abrufen	70
3.4.3	Aufmerksamkeit	70
3.4.4	Logisches Gedächtnis	71
3.4.5	Praxis und visuelle Funktion	71
3.4.6	Psychomotorische Geschwindigkeit und Sprachproduktion	71
3.4.7	Progression	71
3.4.8	Lerneffekt	72
3.5	Beurteilung der Cut- Off Werte im Blick auf Abbildung von Progression	72
4	Diskussion	75
4.1	Veränderung der Anteile nach 2 Jahren	76
4.2	Kategorisierung jedes einzelnen Probanden im Verlauf	77
4.3	Abbildung der Progression	81
4.4	Cut- Off Wert	85
4.5	Limitation der Arbeit	88
4.6	Ausblick	88
5	Zusammenfassung	90
6	Anhang	92
6.1	Evaluations- und Fragebögen	92
6.2	Abbildungsverzeichnis	97
6.3	Tabellenverzeichnis	97

6.4	Literaturverzeichnis	98
6.5	Erklärung zum Eigenanteil	111
6.6	Danksagung	112
6.7	Lebenslauf	113

Abkürzungsverzeichnis

AIREN	Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
Amyloid- β	Amyloid- Beta
APOE	Apolipoprotein E
BAXT	Berliner- Apraxie- Test
BDI	Becks- Depressions- Inventar
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CERAD	Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease
DSM- IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (vierte Auflage)
Hz	Hertz
IPS	idiopathisches Parkinsonsyndrom
L- Dopa	Levodopa
LEDD	L- dopa equivalent daily dose
MAPT H1	mikrotubulär assoziiertes Tau- Protein
MCI	mild cognitive impairment
MDS	Movement Disorder Society
MDS- TF	Movement Disorders Society Task Force
mg	Milligramm
MMSE	Mini- Mental State Examination
MMST	Mini- Mental- Status- Test
n	Anzahl
NAI	Nürnberger- Alters- Inventar
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NP	neuropsychologisch
p	Signifikanzniveau
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PD	Parkinson's disease
PDD	Parkinson Demenz
PD-MCI	Parkinson's disease mild cognitive impairment
PDnD	Parkinson's disease non dementia
SD	standard deviation (Standardabweichung)
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
UK	United Kingdom
UK PD Brain Bank	United Kingdom Parkinson Disease Brain Bank
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VOSP	visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung
WMS- R	revidierte Fassung des Wechsler- Gedächtnistests
z.B.	zum Beispiel
α -Synuclein	alpha- Synuclein
β	beta
E	epsilon
%	Prozent

1 Einleitung

Unsere Gesellschaft wird immer älter. Das statistische Bundesamt sagt für das Jahr 2030 voraus, dass die Anzahl der Personen unter 65 Jahre sinken und die Anzahl der über 65- Jährigen um 33 % steigen wird (Statistisches Bundesamt 2011). Somit werden Krankheiten, die mit zunehmendem Alter gehäuft auftreten an Bedeutung gewinnen. Dazu zählt die Parkinsonerkrankung, welche die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung darstellt (Meireles, Massano 2012; Nussbaum, Ellis 2003). Neben motorischen Einschränkungen kommen häufig kognitive Störungen bei Parkinsonpatienten vor (Kehagia et al. 2010). Diese kognitiven Störungen führen zu einem hohen Leidensdruck bei den Betroffenen und deren Angehörigen (Aarsland et al. 1999). So geht eine kognitive Beeinträchtigung mit einer Verschlechterung der Lebensqualität der Betroffenen einher (Biundo et al. 2014; Lawson et al. 2014; Marras et al. 2008; Schrag et al. 2000). Einer frühzeitigen Demenzdiagnose kommt daher eine hohe Bedeutung zu, zumal eine zumindest zum Teil effektive Behandlung mit Cholinesteraseinhibitoren möglich ist (Rolinski et al. 2012; van Laar et al. 2011; Olin et al. 2010; Dujardin et al. 2010; Emre et al. 2004). Jedoch gibt es bei der Früherkennung einer Demenzentwicklung bei Parkinsonpatienten einige Besonderheiten: Die Merkfähigkeitsstörung ist ein notwendiges Symptom um eine Demenz zu diagnostizieren. Dieses Merkmal ist bei Parkinsonpatienten, vor allem zu Beginn der Demenz, nicht sonderlich ausgeprägt. Darüber hinaus ist es bei Parkinsonpatienten äußerst schwierig festzustellen, ob einer Einschränkung bei alltäglichen Aktivitäten eine kognitive Störung oder die motorischen Beeinträchtigung zugrunde liegt (Caballol et al. 2007). Hinzu kommt, dass kognitive Defizite bei Parkinsonpatienten nicht dem bekannten Verlauf von anderen Demenzen folgen (Martinez- Horta, Kulisevsky 2011).

1.1 Die Parkinsonerkrankung

Die Parkinsonerkrankung wurde erstmals von James Parkinson 1817 in seinem „an Essay on the Shaking Palsy“ beschrieben (Lees 2007).

1.1.1 Klinischer Charakter

Die **klassischen Leitsymptome** bei Parkinsonpatienten sind Akinese, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität (Gibb, Lees 1988). Die Akinese (Bewegungsverarmung) tritt mit einer Bewegungsverlangsamung (Bradykinese) und einer verminderten Bewegungsamplitude (Hypokinese) auf. Bei den Patienten zeigt sich diese Bewegungsverarmung unter anderem durch eine reduzierte Gesichtsmimik, einen verminderten Armschwung, eine Mikrographie und einen schlurfenden, kleinschrittigen Gang (Lücking et al. 2009). Der Rigor zeigt sich bei passiver Gelenkbewegung als ein wächserner Widerstand (Hacke 2010a), subjektiv wird ein Steifigkeitsgefühl wahrgenommen (Lücking et al. 2009). Der Ruhetremor ist typischerweise ein grobschlägiger Pillendrehtremor der Hände mit einer Frequenz von 4- 6 Hz (Lees et al. 2009).

Zusätzlich können **nicht motorische Symptome** (Chaudhuri et al. 2006) auftreten:

Neuropsychiatrische Symptome

Beispielsweise: Depression, Demenz und psychotische Symptome

Schlafstörungen

Autonome Dysfunktion

Beispielsweise: orthostatische Hypotension, sexuelle Dysfunktion und Blasenstörungen

Gastrointestinale Symptome

Beispielsweise: vermehrter Speichelfluss, Übelkeit und Obstipation

Sensorische Symptome

Beispielsweise: Schmerzen, Parästhesien und Riechstörungen

Sonstige Symptome

Beispielsweise: Fatigue, Sehstörungen und Seborrhö

Für eine Parkinsonerkrankung ist typisch, dass die Beschwerden einseitig beginnen und im Verlauf ein Seitenunterschied bestehen bleibt, der Verlauf progredient ist und die Beschwerden gut auf eine L- Dopa- Therapie ansprechen (Lücking et al. 2009).

1.1.2 Klassifikation

Parkinsonsyndrome können in vier Gruppen unterteilt werden (Hacke 2010a).

- idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS)
- symptomatische Parkinsonsyndrome (auch sekundär genannt)
Beispielsweise: toxisch, metabolisch, infektiös oder medikamentös verursacht (Bach et al. 2010).
- atypische Parkinsonsyndrome
Das Parkinsonsyndrom tritt im Kontext einer anderen neurodegenerativen Erkrankung auf, beispielsweise bei der Multisystematrophie (Bach et al. 2010).
- familiäre Parkinsonformen (mit genetischer Ursache)

Die folgende Arbeit bezieht sich ausschließlich auf das idiopathische Parkinsonsyndrom, wobei die Begriffe IPS, Morbus Parkinson, Parkinsonerkrankung und PD (Parkinson's disease) synonym verwendet werden.

1.1.3 Epidemiologie

Morbus Parkinson ist eine altersabhängige Erkrankung, die vor dem 50. Lebensjahr selten und mit zunehmendem Alter häufiger auftritt (de Lau, Breteler 2006). Die Prävalenz von Morbus Parkinson beträgt zwischen 100 und 300 Erkrankten pro 100 000 Einwohnern (Wirdefeldt et al. 2011). Die Inzidenzrate liegt bei acht bis 18 Neuerkrankungen bei 100 000 Personen pro Jahr (de Lau, Breteler 2006). Somit ist Morbus Parkinson die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimererkrankung (Meireles, Massano 2012; Nussbaum, Ellis 2003).

1.1.4 Pathologie, Pathophysiologie und Ätiologie des Morbus Parkinson

Das pathologische Kennzeichen der Parkinson Erkrankung ist die Degeneration der dopaminergen Neurone in der Pars compacta der Substantia nigra (Lees et al. 2009) und dem daraus resultierenden Dopaminmangel (Bach et al. 2010). Symptomatisch im Hinblick auf die motorischen Symptome wird die Erkrankung erst, wenn 50 % bis 60 % der Neurone der Substantia nigra untergegangen

sind und der Dopamingehalt um 80 % bis 85 % gesunken ist (Wirdefeldt et al. 2011). Typisch ist der Nachweis von sogenannten Lewykörperchen (Einschlusskörperchen) in der Substantia nigra (Gibb, Lees 1988). Lewykörperchen setzen sich aus unterschiedlichen Proteinablagerungen zusammen, wie beispielsweise α -Synuclein (Bach et al. 2010). Die Ätiologie des Morbus Parkinson ist noch nicht vollständig geklärt, aber es scheinen sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse eine Rolle zu spielen (Wirdefeldt et al. 2011).

1.2 Demenz

1.2.1 Einteilung der Demenz

Es gibt verschiedene Demenzformen. Je nach Ätiologie wird zwischen den primären (Ursache liegt im Gehirn) und den sekundären Demenzen (Ursache sind andere körperliche Erkrankung beispielsweise Infektionen, extrazerebrale Tumore oder endokrinologische Störungen) unterschieden (Hampel et al. 2010).

Die klassische Demenzeinteilung unterscheidet je nach Lokalisation zwischen einer kortikalen und einer subkortikalen Demenz (Hacke 2010b).

Die kortikale Demenz charakterisiert sich durch Aphasie, räumliche Orientierungsstörungen und kognitive Leistungsstörungen und bezieht sich anatomisch auf kortikale Bereiche bzw. die Kommissuren- und Assoziationsbahnen zwischen diesen Bereichen (Hacke 2010b).

Die subkortikale Demenz tritt symptomatisch durch Einschränkungen im Bereich des erworbenen Wissens, verlangsamte gedankliche Abläufe und Emotions- und Stimmungsinstabilitäten auf (Hacke 2010b).

Es scheint, dass die subkortikale Demenz von kortikalen Veränderungen begleitet sein kann (Liepelt et al. 2008).

Nachfolgend werden die Kerncharakteristika der häufigsten primären Demenzformen dargestellt.

Die Alzheimer Demenz hat als Kardinalsymptom das Auftreten einer signifikanten Verschlechterung des episodischen Gedächtnisses (Ballard et al. 2011). Darüber hinaus können Veränderungen in der Verhaltensweise, wie

beispielsweise Teilnahmslosigkeit, Unruhe und Angst auftreten (Mega et al. 1996). Pathologisches Kennzeichen der Alzheimer Demenz ist zum einen das Beta- Amyloid- Protein, welches die Zellverbindungen schädigt (Morris, Mucke 2006) und zum anderen die Neurofibrillenbündel (aggregierte Tau- Proteine), welche die Struktur und Funktion der Neurone schädigen (Ballard et al. 2011).

Die vaskuläre Demenz wird eher von vielen kleineren Infarkten und Gefäßläsionen verursacht, als von einzelnen großen Infarkten (Liepelt-Scarfone et al. 2012a). Symptomatisch manifestiert sich die vaskuläre Demenz unter anderem mit Gangstörungen, Stürzen, Persönlichkeitsveränderungen, Stimmungsschwankungen, so wie urologischen Symptomen, denen keine primär urologische Ursache zugrunde liegt. Charakteristisch ist eine schrittweise Verschlechterung mit partiellen Erholungsphasen (Igoumenou, Ebmeier 2012).

Bei der frontotemporalen Demenz, früher auch Pick- Syndrom genannt, handelt es sich um eine umschriebene Atrophie im frontotemporalen Lappen (Takeda et al. 2012). Symptomatisch zeigen die Patienten ein enthemmtes, passives Verhalten, eine gewisse soziale Unbeholfenheit und Verluste im Bereich der exekutiven Funktion (Lindau et al. 2000).

Der Begriff Demenz mit Lewykörperchen umfasst die Demenzformen, die pathologisch durch das Auftreten von Lewy- Körper charakterisiert sind. Der Begriff subsummiert zum einen die Lewy- Körper- Demenz sowie die Parkinson Demenz. Die Lewy- Körper- Demenz zeigt als zentrales Merkmal eine fortschreitende kognitive Verschlechterung, die das soziale und berufliche Leben beeinflusst. Weitere Kernmerkmale sind eine fluktuierende Aufmerksamkeit, rezidivierende optische Halluzinationen und Parkinsonismus (McKeith et al. 2005). Im Gegensatz zur Demenz beim Morbus Parkinson sind die neokortikalen Lewy- Körperchen bei der Lewy- Körper- Demenz kleiner (Weisman, McKeith 2007). Auf die Charakteristiken der Parkinson Demenz wird im Abschnitt 1.3 und 1.4 detailliert eingegangen.

Beim Normaldruckhydrozephalus sind besonders drei Kardinalsymptome wegweisend: eine subkortikale Demenz, Gangstörungen und Blasenentleerungsstörungen (Wilson, Williams 2006).

1.2.2 Epidemiologie

Die Häufigkeit der einzelnen primären Demenzformen ist sehr unterschiedlich wie sich aus der Abbildung 1.1 entnehmen lässt.

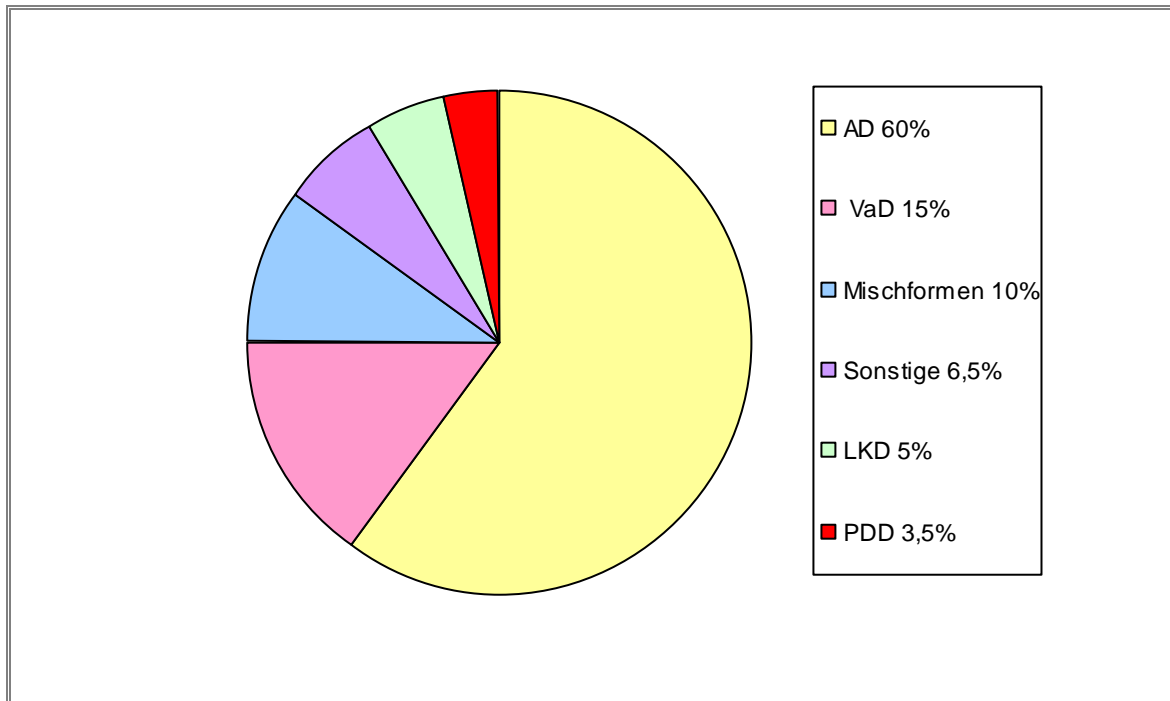


Abbildung 1.1: Anteile der verschiedenen Demenzformen in Prozent

(Hampel et al. 2010)

AD= Alzheimer Demenz, LKD= Lewy- Körper- Demenz, PDD= Parkinson- Demenz, VaD= vaskuläre Demenz. Rubrik „Sonstige“ beinhaltet: frontotemporale Demenz und Normaldruckhydrozephalus.

Aus der Abbildung 1.1 geht hervor, dass die Alzheimer Demenz mit 60 %, die häufigste Demenzform ist (Hampel et al. 2010). Die Demenz bei Parkinson (PDD) bildet mit drei bis vier Prozent einen untergeordneten Anteil unter den demenziellen Erkrankungen (Aarsland et al. 2005). Darüber hinaus, weiß man heute, dass der größte Anteil der Parkinsonpatienten im Verlauf ihrer Erkrankung eine Demenz entwickeln (siehe Kapitel 1.3.2).

1.2.3 Pathologie

Weisman und McKeith zeigten auf, dass es drei Demenzarten gibt bei denen Lewy- Körper eine Rolle spielen und diese Demenzarten dadurch miteinander in Beziehung stehen (Weisman, McKeith 2007). In der Abbildung 1.2 werden die Schnittpunkte zwischen der Alzheimer Demenz, der Parkinsondemenz und der Lewy- Körper- Demenz deutlich.

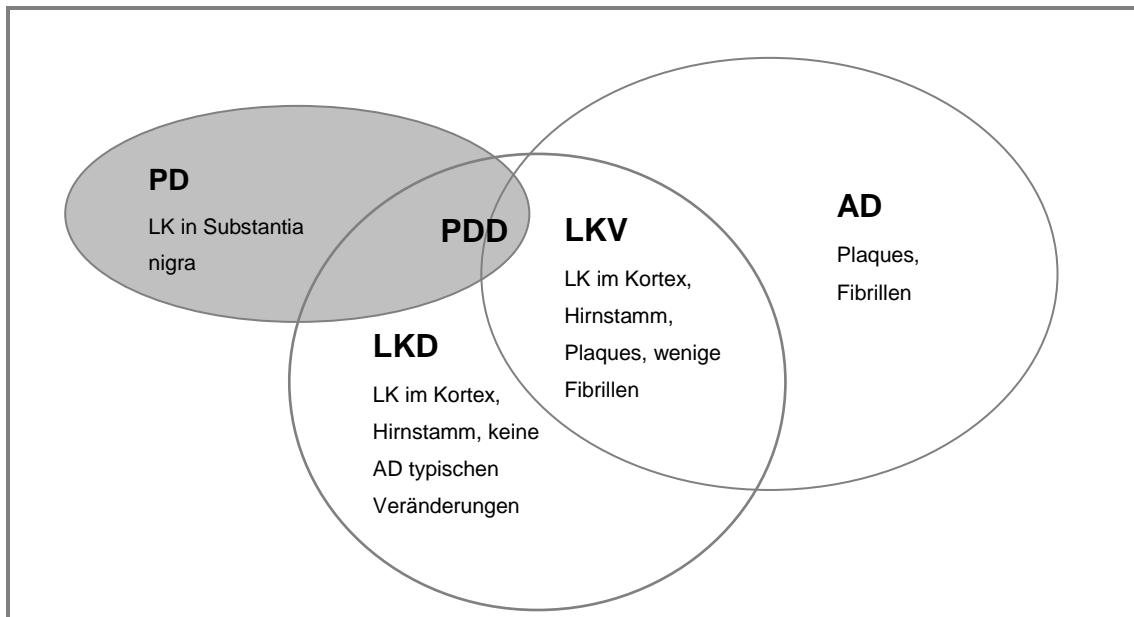


Abbildung 1.2: Schnittpunkte zwischen Demenzen, durch die Beteiligung von Lewy- Körper

(Weisman, McKeith 2007)

AD= Alzheimer Demenz, LK= Lewy- Körper, LKD= Lewy- Körper- Demenz, LKV= Lewy- Körper- Variante der AD, PD= Parkinson, PDD= Parkinson Demenz

1.3 Kognitive Störungen bei Morbus Parkinson

Parkinsonpatienten zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein geringeres kognitives Leistungsniveau (Poletti et al 2012).

1.3.1 Klinischer Charakter kognitiver Störungen bei Morbus Parkinson

Die klinische Manifestation von kognitiven Beeinträchtigung bei Morbus Parkinson reicht von einem leichten Defizit, das nur anhand einer neuropsychologischen Testung nachgewiesen werden kann bis hin zu einer Demenz (Martinez- Horta, Kulisevsky 2011).

Prinzipiell wird die kognitive Leistung von Parkinsonpatienten in drei Zustände unterteilt.

Wenn keine kognitive Einschränkung vorliegt, wird von Parkinsonpatienten mit normaler Kognition (PDnD = Parkinson´s disease non dementia) gesprochen. Eine mäßige kognitive Beeinträchtigung wird als MCI (MCI = mild cognitive impairment) bezeichnet. Die MCI entspricht dem Stadium einer leichten kognitiven Beeinträchtigung, die nicht normal für das jeweilige Alter ist (Goldman, Litvan 2011), die Alltagsaktivitäten nicht eingeschränkt sind und ohne dass es Hinweise auf eine zugrundeliegende Ätiologie gibt (Litvan et al. 2012). PD- MCI (mild cognitive impairment bei Parkinsonerkrankten) wird als

Übergangsstadium zwischen einer normalen Kognition und einer Demenz gehandelt (Goldman, Litvan 2011). Bei einer schweren kognitiven Einschränkung, die im Rahmen einer Parkinsonerkrankung auftritt, wird von einer Demenz bei Parkinson (PDD = Parkinson's disease dementia) gesprochen.

Die Kognition wird in zwei Untergruppen, Gedächtnis und nicht Gedächtnis eingeteilt. Die Untergruppen können dann wiederum nach sogenannten Domänen unterschieden werden. Die Einteilung, wie von Liepelt- Scarfone und Mitarbeiter publiziert (Liepelt- Scarfone et al. 2012b), geht aus der Abbildung 1.3 hervor.

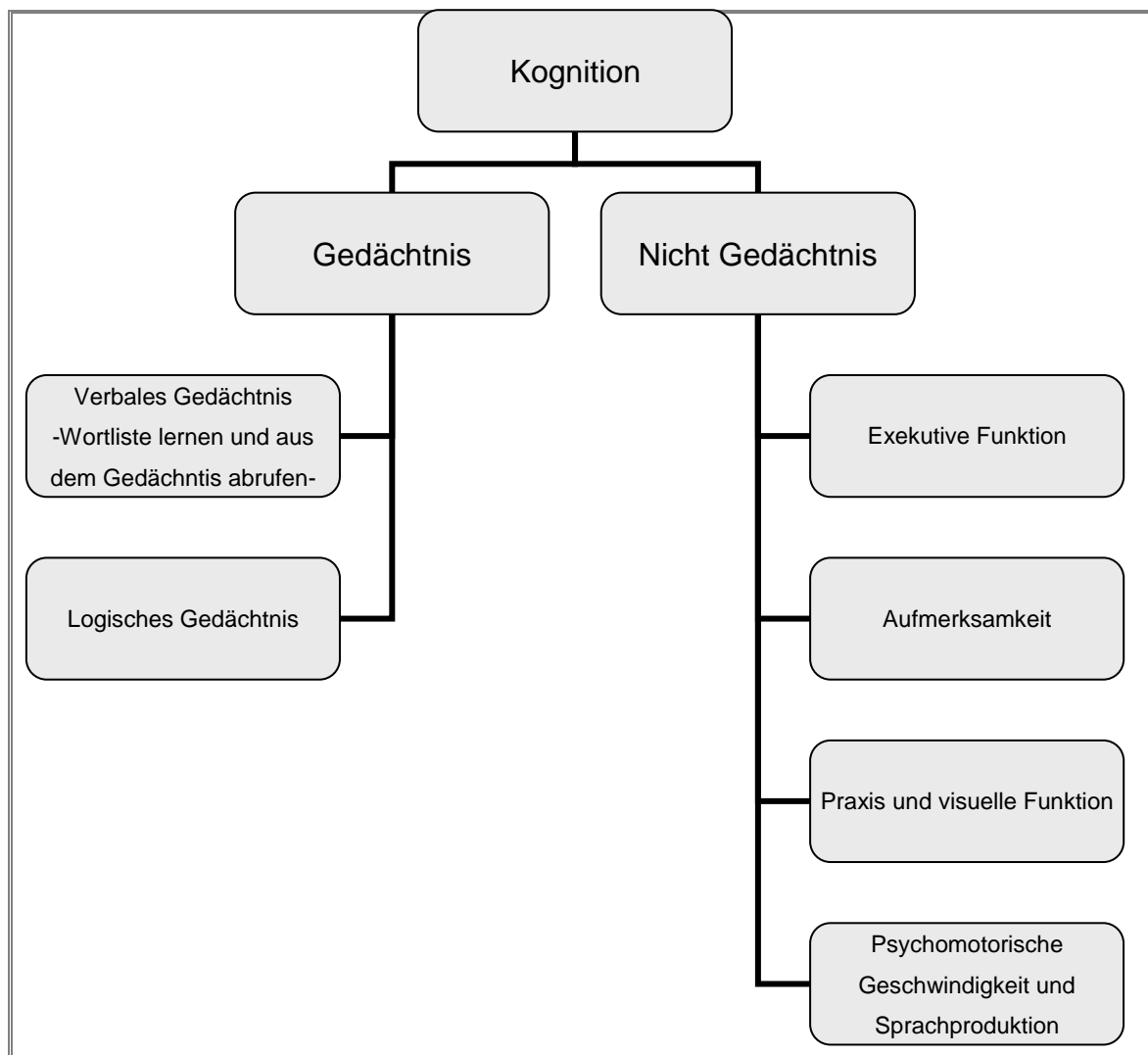


Abbildung 1.3: Untergruppen und Domänen der Kognition (Liepelt- Scarfone et al. 2012b)

Unter exekutive Funktion werden verschiedene Fähigkeiten wie beispielsweise Handlungsschritte zu planen, eine flexible Reaktion auf veränderte Umstände (Problemlösung) und auch das Arbeitsgedächtnis verstanden. Die exekutive Funktion wird vor allem mit dem präfrontalen Kortex in Verbindung gebracht (Kalbe, Kessler 2010).

Aufmerksamkeit ist die Fähigkeit sich über einen längeren oder kürzeren Zeitraum ganz einer Sache zu widmen, eine andere auszublenden oder zwischen beiden hin und her zu wechseln (Watson, Leverenz 2010).

Praxis und visuelle Funktion beinhaltet etliche kognitive Fähigkeiten verbunden mit dem Prozess der visuellen Informationsverarbeitung, wie Bildmustererkennung, konstruktive Fähigkeiten, Farberkennung und Raumanalyse (Watson, Leverenz 2010).

Psychomotorische Geschwindigkeit und Sprachproduktion

Unter psychomotorischer Geschwindigkeit versteht man die Schnelligkeit der kognitiven Informationsverarbeitung, deren Weiterleitung und die motorische Antwort. Die Sprachproduktion ist die Fähigkeit Wörter zu generieren und auszusprechen, die einem zu einem bestimmten Sachverhalt einfallen (Watson, Leverenz 2010).

Unter dem verbalen Gedächtnis, dass beispielsweise durch Wortliste lernen und aus dem Gedächtnis abrufen geprüft wird, zeigt sich ein verbales kontextunabhängiges Gedächtnis, bei der eine Struktur generiert werden muss, um die Objekte zu erinnern (Watson, Leverenz 2010).

Logisches Gedächtnis zeigt ein verbales kontextabhängiges explizites Gedächtnis, welches die Grundstruktur für die Informationen bietet (Watson, Leverenz 2010).

Welche Domäne mit welcher Funktion in Verbindung gebracht wird und Beispiele der Testauswahl, geht aus der Tabelle 1.1 hervor.

Tabelle 1.1: Kognitive Domänen, deren Funktion und Möglichkeiten zur Testung

CERAD= Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, TAP= Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, WMSR= revidierte Fassung des Wechsler- Gedächtnistests

Kognitive Domäne	Funktion	Beschreibung der Funktion	Beispiele für Tests
<u>Nicht Gedächtnis</u>			
Exekutive Funktion	Planung, Problemlösung	Fähigkeit eine Problemstellung in einzelnen Schritten zu lösen	Tower of London Test (Tuche, Lange 2004)
Aufmerksamkeit	Konzentration	Aufmerksamkeit bewusst steuern	Testbatterie zur Aufmerksamkeits-Prüfung z.B. Go/Nogo (Zimmermann, Fimm 2002)
Praxis und visuelle Funktion	Verarbeitung visueller Informationen	Geometrische Formen abzeichnen	CERAD: konstruktive Praxis (Memory Clinic NPZ 2005)
Psychomotorische Geschwindigkeit und Sprachproduktion	Informationsverarbeitung und konfigurieren der verbalen Antwort.	Fähigkeit Bilder zu benennen	Boston Naming Test (Memory Clinic NPZ 2005)
<u>Gedächtnis</u>			
Verbales Gedächtnis	Wortliste lernen und aus dem Gedächtnis abrufen	Fähigkeit einzelne Wörter zu erinnern	CERAD: Wortliste lernen; Wortliste abrufen (Memory Clinic NPZ 2005)
Logisches Gedächtnis	Verbales kontextabhängiges explizites Gedächtnis	Fähigkeit eine Geschichte zu merken	WMSR: Logisches Gedächtnistest (Härtig et al. 2000)

Das kognitive Profil von Parkinsonpatienten mit Demenz zeigt ein subkortikales demenzielles Syndrom mit größeren Einschränkungen in den nicht-Gedächtnis- Domänen wie beispielsweise exekutive Funktion, Aufmerksamkeit und visuospatiale Funktion. Geringere Einschränkungen, in der Anfangsphase der Demenz, zeigen sich in den Bereichen Sprache und Praxis (Goldman, Litvan 2011). Die Assoziation zwischen PD und den Einschränkungen in den nicht- Gedächtnis- Domänen, ist wahrscheinlich in der frontal- subkortikalen Beteiligung begründet, welche die Erkrankung charakterisiert (Monastero et al. 2012).

1.3.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der PDD in der Gesamtbevölkerung (Europa und Nordamerika) liegt bei ca. 30 pro 100 000 Einwohnern. Bei der über 65- jährigen Normalbevölkerung bei 150 bis 500 Betroffenen pro 100 000 Einwohner, dies entspricht einer Prävalenz von 0,2 % bis 0,5 %. (Aarsland et al. 2005). Bei den Parkinsonpatienten liegt die Punktprävalenz einer Demenz bei 24 % bis 31 % (Aarsland et al. 2005). Sanyal und Mitarbeiter beschreiben eine 7- Jahres- Prävalenzrate von nahezu 50 % (Sanyal et al. 2014). Parkinsonpatienten haben ein höheres Risiko eine Demenz zu entwickeln als die Allgemeinbevölkerung (Perez et al 2012), welches mit 1,7 bis 5,9-fach höher gegenüber dem Risiko von Gesunden angegeben wird (de Lau und Breteler 2006). Die Inzidenzrate zeigt, dass 10 % der Parkinsonpatienten pro Jahr eine Demenz entwickeln (Goetz et al. 2008). Unterschiedliche Verlaufsstudien kommen jedoch zu verschiedenen Angaben wie viele Parkinsonpatienten im Lauf der Jahre an einer Demenz erkranken. Innerhalb von 8 Jahren beschreiben Aarsland und Mitarbeiter, dass 78,2 % der Parkinsonpatienten eine Demenz entwickeln (Aarsland et al. 2003), innerhalb von 10 Jahren seien es 75 % (Aarsland und Kurz 2010b). Nach der Arbeit von Hely und Kollegen haben nach 15 Jahren 48 % eine Demenz (Hely et al. 2005) und nach 20 Jahren seien 83 % erkrankt (Hely et al. 2008).

Die Prävalenz der MCI bei nichtdementen Parkinsonpatienten beträgt 20 % bis 50 % (Goldman, Litvan 2011; Caviness et al. 2007; Aarsland et al. 2010a).

Werden Parkinsonpatienten, die nicht an einer Demenz leiden mit einer Kontrollgruppe von neurologisch Gesunden verglichen, haben die Parkinsonpatienten eine höhere Prävalenz für MCI als die Kontrollgruppe (Monastero et al. 2012).

1.3.3 Pathologie, Pathophysiologie und Ätiologie der kognitiven Störungen

Die genauen pathophysiologischen und neurobiologischen Vorgänge der kognitiven Störungen bei Parkinson sind noch nicht vollständig bekannt (Caballol et al. 2007; Liepelt et al. 2008). Die Pathophysiologie erscheint komplex, da unterschiedliche Neurotransmittersysteme involviert sind (Barone et al. 2011). Beispielsweise das glutamaterge (de Leonibus et al. 2009), das dopaminerge (Carbon, Marié 2003), und cholinerge System (Meyer et al. 2009). PDD Patienten zeigen ein schwerwiegenderes cholinerges Defizit als PD Patienten ohne Demenz (Hilker et al. 2005). Bei neuropathologischen Untersuchungen von Gehirnen von PDD Patienten sind im Gegensatz zu Parkinsonpatienten ohne Demenz in den kortikalen Arealen Pathologien gefunden worden, die auch für die Alzheimer- Erkrankung (Amyloid- β und Tau-Protein) typisch sind (Compta et al. 2011).

Die genaue Rolle von genetischen Faktoren im Zusammenhang mit einer kognitiven Verschlechterung bei Parkinsonpatienten ist noch unklar (Morley et al. 2012). Es werden jedoch Varianten des Genotypen MAPT H1 (mikrotubulär assoziiertes Tau- Protein) mit Parkinson in Verbindung gebracht, die einen starken Einfluss auf das Risiko einer Demenzentwicklung bei Parkinsonpatienten zu haben scheinen (Setó- Salvia et al. 2011; Goris et al. 2007). Ebenso wird ein APOE (Apolipoprotein E) E4 Allel mit einer schnellen kognitiven Verschlechterung assoziiert (Morley et al. 2012). Darüber hinaus zeigte sich, dass bei Patienten die eine Demenz entwickeln, der Spiegel von Amyloid β 42 im Liquor erniedrigt ist (Alves et al. 2014). In der Bildgebung deuten Atrophien auf eine PD- MCI bzw. eine Demenz bei Parkinson hin. Beispielsweise wird bei PD- MCI Patienten eine hippocampale Atrophie und bei PDD Patienten zusätzlich eine mediale Temporallappenatrophie (Weintraub et al. 2011), und eine Atrophie des entorhinalen Kortex beobachtet (Goldman et

al. 2012). Außerdem wurde herausgefunden, dass die Atrophie der grauen Substanz mit den Ergebnissen der kognitiven Scores korreliert, nicht jedoch mit den motorischen Einschränkungen in den meisten Regionen (Melzer et al. 2012). Die Demenz bei Parkinson spiegelt wahrscheinlich die Interaktion der Neuropathologie der Basalganglien, altersbedingten Pathologie, sowie häufig auch eine vaskuläre Pathologie wider (Hughes et al. 2000).

1.3.4 Risikofaktoren für Demenz bei Parkinson

Der größte Risikofaktor um an einer Demenz bei Parkinson zu erkranken ist das Alter des Patienten (Azuma et al. 2003; Levy 2007), so dass die Demenzentwicklung mit dem zunehmenden Alter der Patienten korreliert (Hely et al. 2008; Hobson, Meara 2004). Die Erkrankungsdauer an Parkinson ist als Risikofaktor umstritten, zum Teil wird sie als solcher angesehen (Hobson, Meara 2004; Caballol et al. 2007) zum Teil nicht (Hughes et al. 2000; Lees et al. 2009). Ebenso ist unklar, ob das Alter zum Zeitpunkt des Parkinsonbeginnes eine Rolle spielt. Dies wird von manchen beschrieben (Hobson, Meara 2004) und von anderen verneint (Hughes et al. 2000; Emre et al. 2007; Aarsland 2007b). Darüber hinaus wird MCI als Risikofaktor für eine Demenzentwicklung diskutiert (Barone et al. 2011; Janvin et al. 2006; Litvan et al. 2011; Pedersen et al. 2013; Williams- Gray et al. 2007). Bezüglich der klinischen Ausprägung wird die akinetische- rigide Parkinsonform (Emre et al. 2007) und die akinetisch-dominante Parkinsonform (Aarsland et al. 2003) mit einem höheren Demenzrisiko assoziiert, ebenso wie das Auftreten von visuellen Halluzinationen (Ibarretxe- Bilbao et al. 2010; Aarsland et al. 2003; Galvin et al. 2006, Hobson, Meara 2004).

1.4 Diagnostische Kriterien

1.4.1 Diagnosekriterien für eine Demenz bei Parkinson

Für die Diagnose einer wahrscheinlichen Demenz bei Parkinson hat die Task Force der Movement Disorder Society die unten genannten Diagnosekriterien veröffentlicht (Emre et al. 2007; Dubois et al. 2007).

Es müssen zwei **Kernmerkmale** vorhanden sein, um eine PDD zu diagnostizieren:

Eine gesicherte PD Diagnose nach den Queen Square Brain Bank Kriterien und ein demenzielles Syndrom mit schleichendem Beginn und langsamer Progression, das sich im Kontext einer bestehenden Parkinsonerkrankung entwickelt.

Das demenzielle Syndrom sollte durch die Anamnese, die klinische und kognitive Untersuchung diagnostiziert werden und wird wie folgt definiert:

- Kognitive Beeinträchtigung in mehr als einer Domäne.
- Verschlechterung der Kognition gegenüber dem prämorbidem Niveau.
- Die Defizite sind so schwerwiegenden, dass eine Beeinträchtigung im alltäglichen Leben (sozial, beruflich oder bei der eigenen Versorgung) besteht, unabhängig von Einschränkungen aufgrund der motorischen oder autonomen Symptomatik.

Es gibt folgende **assoziierte klinische Merkmale**:

Kognitive Einschränkungen in den Domänen: Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, visuell- räumliche Funktionen, Gedächtnis und Sprache.

Eine PDD ist wahrscheinlich, wenn mindestens zwei der fünf kognitiven Domänen das typische Profil eines kognitiven Defizits aufweisen.

Verhaltensauffälligkeiten mit beispielsweise folgenden Symptomen Apathie, Persönlichkeitsveränderungen, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, verstärkte Tagesmüdigkeit.

Die PDD Diagnose wird durch das Vorliegen eines Verhaltenssymptoms unterstützt. Das Fehlen eines solchen Verhaltenssymptoms schließt eine PDD Diagnose nicht aus.

Die Diagnose einer PDD wird durch das Vorliegen folgender **Kriterien** nicht ausgeschlossen, **macht** diese aber **unwahrscheinlich**:

Eine Co- Existenz von einer Abnormalität, die mit einer kognitiven Beeinträchtigung einhergeht kann, jedoch nicht als Genese der Demenz in Frage kommt; beispielsweise eine radiologisch gesicherte vaskuläre Läsion.

Unbekanntes Zeitintervall, zwischen dem Beginn der motorischen Einschränkungen und dem Beginn der kognitiven Symptome.

Kriterien, die eine PDD Diagnose ausschließen:

Kognitive- und Verhaltenssymptome treten nur im Kontext mit anderen Umständen auf. Zum Beispiel einer akuten Verwirrtheit, welche verursacht ist durch eine systemische Erkrankung oder eine Medikamentenintoxikation. Ferner sollte die Diagnose PDD ausgeschlossen werden, wenn eine Major Depression nach den DSM- IV Kriterien oder eine wahrscheinlich vaskuläre Demenz nach den NINDS- AIREN Kriterien vorliegt.

1.4.2 Diagnosekriterien MCI

Für die Diagnose einer MCI bei Parkinson wurden 2012 von der Movement Disorder Society Task Force (MDS- TF) die folgenden Leitlinien veröffentlicht (Litvan et al 2012).

Einschlusskriterien sind:

- Diagnose eines Parkinsonsyndroms nach den United Kingdom Parkinson Disease Brain Bank Kriterien (UK PD Brain Bank Kriterien) (Gibb, Lees 1988).
- Eine eigen- oder fremdanamnestisch bemerkte Verschlechterung der Kognition, die nur im Kontext der PD erklärt werden kann.
- Ein kognitives Defizit, das in einer neuropsychologischen Testung oder einer Skala für globale kognitive Fähigkeiten nachgewiesen werden kann. Die kognitiven Defizite dürfen nicht signifikant in die Selbständigkeit des Patienten eingreifen, obwohl Einschränkungen bei den komplexen funktionellen Fähigkeiten vorhanden sind.

Ausschlusskriterien sind:

- Die Diagnose einer Demenz nach MDS- TF (Movement Disorder Society Task Force) Kriterien (Emre et al. 2007).
- Andere Erklärungen für die kognitiven Einschränkungen. Beispielsweise ein Schädel- Hirn- Trauma, Nebenwirkungen von Medikamenten, eine schwere depressive Episode (Major Depression).

- Andere Komorbiditäten, die mit einer PD assoziiert werden und signifikanten Einfluss auf die kognitive Testung haben können. Beispielsweise eine Psychose, eine Depression oder eine Angststörung.

Die Leitlinien unterscheiden in ein Level I, das eine abgekürzte Testung darstellt und ein Level II, das eine ausführliche Testung ist. Level I bietet eine geringere diagnostische Sicherheit als Level II.

Um eine MCI auf **Level I** diagnostizieren zu können, muss sich entweder eine Einschränkung in einer der kognitiven Fähigkeiten abbildenden Skala zeigen oder Einschränkungen in mindestens zwei Tests (wenn weniger als zwei Tests pro Domäne oder nicht alle fünf Domänen getestet worden sind).

Eine ausführliche **Level II** Testung liegt vor, wenn eine neuropsychologische Testung mit jeweils zwei Tests für jede der fünf Domänen durchgeführt worden ist. Eine Einschränkung muss sich in mindestens zwei Tests abbilden, dabei können beide auffällige Tests in einer Domäne gelegen sein oder in zwei verschiedenen Domänen liegen. Eine Einschränkung liegt dann vor, wenn die Leistung ein bis zwei Standardabweichungen (SD) unterhalb der Norm liegt, sich eine signifikante Verschlechterung der kognitiven Tests im Verlauf manifestiert, oder es sich um eine signifikante Verschlechterung des abgeschätzten prämorbidem Niveaus handelt.

1.4.3 Verlaufsstudien über Progression der kognitiven Störungen bei Parkinson

Die Tabelle 1.2 gibt eine Übersicht über publizierte Verlaufsstudien. Im Weiteren soll eingegangen werden auf die wesentlichen Erkenntnisse der aktuellen Studienlage nach folgenden Aspekten:

- zeitlicher Verlauf
- Vergleich PD Patienten mit gesunder Kontrollgruppe
- Vergleich PD Patienten mit Alzheimerpatienten
- Prädiktoren für globale kognitive Verschlechterung bei PD Patienten
- Prädiktoren für Demenzentwicklung bei PD Patienten

Zum zeitlichen Ablauf zeigt sich, dass manche Parkinsonpatienten zwei bis drei Jahre nach der Parkinson Diagnose eine Demenz entwickeln, während andere Parkinsonpatienten über Jahrzehnte hinweg nicht dement werden (Aarsland et al. 2007b). Aarsland et al. konnten einen Zeitpunkt identifizieren ab dem es zu einer rapiden Verschlechterung von jährlichen 2,8 Punkten im MMST kommt. Im Schnitt tritt diese Verschlechterung 13,3 Jahre nach der PD Diagnose auf, jedoch gibt es eine breite individuelle Spannweite (Aarsland et al. 2011). Diesem Punkt widersprechen Maetzler und Mitarbeiter, die nach Analyse der bis zu diesem Zeitpunkt publizierten Arbeiten, die Verschlechterung der Kognition bei Parkinsonpatienten als linear beschreiben (Maetzler et al. 2009).

Im direkten Vergleich von PD Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe fällt auf, dass das relative Risiko eine Demenz zu entwickeln für Parkinsonpatienten 5,1mal so hoch ist, verglichen mit dem Risiko der Gesunden (Hobson, Meara 2004). Darüber hinaus verschlechtern sich die Parkinsonpatienten kognitiv stärker, als die gesunde Kontrollgruppe (Broeders et al. 2013). Vor allem in den Domänen Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit (Muslimovic et al. 2009).

Alzheimerpatienten zeigen ein anderes Profil der kognitiven Verschlechterung als Parkinsonpatienten. Parkinsonpatienten (Demente wie Nichtdemente) zeigen als Kernmerkmal eine Verschlechterung der visuell- räumlichen Fähigkeiten (Johnson, Galvin 2011).

Als Prädiktoren für eine globale kognitive Verschlechterung gelten Schmälerung der semantischen Wortflüssigkeit und die mangelnde Fähigkeit zwei sich überschneidende Fünfecke abzuzeichnen (Williams- Gray et al. 2007). Eine schon leichte Einschränkung in der Aufmerksamkeit bei nicht- dementen Parkinsonpatienten ist prädiktiv für eine kognitive Verschlechterung im Verlauf (Taylor et al. 2008). Eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass sich die kognitiven Fähigkeiten weiter verschlechtern, haben Patienten, die initial eine schwere Einschränkung im Bereich der visuell- räumlichen Funktion aufzeigen (Liu

2012). McKinlay et al. teilen in ihrer Arbeit nicht- dementen Parkinsonpatienten in drei Gruppen ein: Patienten mit keiner oder minimaler kognitiver Beeinträchtigung, Patienten deren Kognition einem MCI gleicht und einer Gruppe, deren Kognition dazwischen liegt. Die Gruppen unterscheiden sich in den Domänen: exekutive Funktion, Problemlösung und Arbeitsgedächtnis. Wobei das größte Defizit bei der MCI- Gruppe liegt, also der Gruppe, die schon zuvor die größte Einschränkung hatte (McKinlay, Grace 2011).

Unterschiedliche Studien assoziieren verschiedene Domänen und kognitive Fähigkeiten als Prädiktoren für eine Demenzentwicklung. Die exekutive Funktion gilt zum einen als sehr sensibel für Progression (Azuma et al. 2003), zum anderen ist eine exekutive Dysfunktion mit einer Demenzentwicklung assoziiert (Janvin et al. 2005; Levy et al. 2002). So sind Einschränkungen in der Domäne Sprache (Hobson, Meara 2004), insbesondere die Wortflüssigkeit (Mahieux et al. 1998), zum Teil spezifiziert auf die semantische Wortflüssigkeit (Williams- Gray et al. 2009; Jacobs et al. 1995) und phonetische Wortflüssigkeit (Jacobs et al. 1995; Levy et al. 2002; Santangelo et al. 2007), mit einer Demenzentwicklung assoziiert. Diesem Punkt widersprechen Williams- Gray et al., die eine Einschränkung der phonetischen Wortflüssigkeit nicht mit einem erhöhten Demenzrisiko verbinden (Williams- Gray et al. 2009). Auch Einschränkungen des Gedächtnisses, beispielsweise des verbalen Gedächtnisses bei der direkten (Reid et al. 1996; Levy et al. 2002) und verzögerten Wiedergabe (Levy et al. 2002), werden mit einer späteren Demenzentwicklung in Verbindung gebracht (Hobson, Meara 2004). Schwierigkeiten beim Abzeichnen von zwei sich überschneidenden Fünfecken wird ebenfalls als ein prädiktiver Faktor für eine Demenzentwicklung angesehen (Williams- Gray et al. 2009). Als ein Prädiktor für PDD gelten ebenso Einschränkungen im nicht verbalen logischen Denken (Reid et al. 1996). Generell werden Patienten mit einer PD- MCI mit einem erhöhten Risiko für eine Demenzentwicklung in Verbindung gebracht (Pedersen et al. 2013). Bei einer Subklassifizierung wird deutlich, dass eine single non- memory domain MCI mit einer späteren Demenzentwicklung assoziiert ist ($p= 0,003$) (Janvin et al. 2006).

Tabelle 1.2: Studienübersicht

Kohorte Studiendesign	Studie	Zeitdauer	Anzahl	Untersuchungsinstrument	Einteilung	Ergebnis
West- Norwegen Rogaland epidemiologische Studie	Janvin 2005	4 J.	<u>Baseline</u> 76 PD	<u>BVRT</u> : visuelles Kurzzeitgedächtnis <u>JLO</u> : visuellräumliche Fähigkeiten <u>SWT</u> : selektive Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen <u>DRS</u> : Aufmerksamkeit, Initiation und Perseveration, Konstruktion, Kategorisierung Gedächtnis <u>MMSE</u>	<u>Demenz</u> : DSM-III-R; MMSE; DRS	→ 25 wurden dement (42%) → SWT: (Zeit um 3. Karte zu beenden) assoziiert mit Demenzentwicklung → exekutive Dysfunktion ist prädiktiv für spätere Demenzentwicklung
	Janvin 2006		<u>Baseline</u> 72 PD		<u>Demenz</u> : DSM-III-R	→ 18 MCI wurden dement (62%); 6 PDnD wurden dement (20%) → PD- MCI single nicht- Gedächtnis Domäne und PD- MCI multiple Domäne mit leichter Einschränkung assoziiert mit Demenzentwicklung → PD- MCI Gedächtnis Subtypen sind nicht Demenz assoziiert.
	Aarmland 2011	12 J.	<u>Baseline</u> 238 PD	<u>MMSE</u>	Keine, Beobachtung MMSE im Verlauf	→ der Verlauf der globalen kognitiven Verschlechterung ist nicht linear. → Identifizierung von einem „Wendepunkt“ von da an: jährliche Verschlechterung um 2,8 Punkte im MMSE → „Wendepunkt“ bei 13,3 Jahren nach PD Diagnose, mit großer individueller Spanne
ParkWest Studie Norwegen (Alves et al. 2009) Bevölkerungsbezogene Studie	Peder- sen 2013	3 J.	<u>Baseline</u> 182 PD <u>1 J. FU</u> 178 PD <u>3 J. FU</u> 167 PD	<u>Globale kognitive Fähigkeiten</u> : MMSE <u>Aufmerksamkeit</u> : STROOP- Test <u>Exekutive Funktion</u> : Semantic Verbal Fluency Test, STROOP- Test <u>Verbales Gedächtnis</u> : CVLT- II <u>Visuell- räumliche Fähigkeiten</u> : VOSP	<u>Demenz</u> : Konsensus zwischen Autor Pedersen und Alves in Anlehnung an Emre- Kriterien <u>MCI</u> : Konsensus Kriterien nach Litvan Cut- Off: -1.5 SD	→ 27% der Baseline- MCI wurden dement innerhalb 3 Jahre → 0,7% der Baseline- PDnD wurden dement innerhalb 3 Jahre → 27,8% der 1J. FU- MCI wurden dement → 45,5% der Baseline- MCI und 1J. FU- MCI wurden dement Fazit: MCI hat ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz → 21,6% der Baseline- MCI verbesserten sich nach 3 Jahren zu PDnD

<p>Kohorte von der MMP Studie (Maheix et al. 1995)</p>	<p>Maheix 1998</p>	<p>3,5 J.</p>	<p><u>Kohorte</u> 89 PD <u>FU</u> 81 PD</p>	<p><u>WAIS- R, WMS, STROOP Test A, B, u. C; WCST, OMO, 15 Objekte Test, Benton line orientation Test, MMSE</u></p>	<p>Demenz: DSM-III-R oder wenn alle Symptome und Zeichen auf Demenz hindeuten</p>	<p>→ Prädiktoren für Demenz: Wortflüssigkeit, STROOP- Test, WAIS- R (Subtest; Bilder komplettieren)</p>
<p>Arizona Health Sciences Center, Arizona Kontrollgruppe</p>	<p>Azuma 2003</p>	<p>2 J.</p>	<p><u>Kohorte</u> 103 PD <u>FU</u> 69 PD 37 K</p>	<p><u>Bennen</u> <u>Wortflüssigkeit</u> <u>Semantische u. phonetische Wortflüssigkeit</u> <u>WAIS-R: visuell- räumliche Fähigkeiten</u> <u>Sprachliche Wiedergabe</u> <u>Verbales Gedächtnis</u> <u>Kategorisieren</u> <u>MWCST</u> <u>MMSE</u></p>	<p>Keine</p>	<p>→ PD Gruppe zeigte zu der K. schwächere Leistungen bei semantische und phonetische Wortflüssigkeit, MWCST und Mosaiktest. In der FU signifikante Verschlechterung der PD im Bereich: semantische und phonetische Wortflüssigkeit. → 12 PD haben sich im MMSE um > 4 Punkte verschlechtert. → kognitive Verschlechterung korreliert mit den Wiedergabe Leistungen → Exekutive Funktionen sind am anfälligsten für Progression</p>
<p>County of Cambridgeshire UK Kohorte: Populationsbezogen 2009:Patienten von der PD Research Clinic des Cambridge Center for Brain Repair</p>	<p>Williams - Gray 2007/ 2009</p>	<p>2007 5 J. 2009 5 J.</p>	<p><u>Baseline</u> 239 PD <u>FU 2007</u> 126 PD <u>FU 2009</u> 126 PD</p>	<p><u>MMSE</u> <u>NART: misst verbalen IQ</u> <u>phonetische und semantische Wortflüssigkeitstest</u> <u>CANTAB</u> <u>TOL</u></p>	<p><u>Demenz:</u> DSM- IV Kriterien</p>	<p>2007: → 13 (10%) entwickeln Demenz (MW: 3,5 J.; 57 % zeigen kognitive Einschränkungen, mit frontostriatalen Defiziten 2009: → 17% werden nach 5 J. dement → Prädiktor für globale kognitive Verschlechterung: Leistungsminderung in semantischer Wortflüssigkeit und Unfähigkeit zwei sich überschneidende Fünfecke abzuzeichnen → posterior kortikal basierend</p>
<p>Washington Universität Archivdaten</p>	<p>Johnson 2011</p>		<p><u>Kontrollen</u> 191 AD: 115 PDD: 71 PD: 47</p>	<p><u>Verbales Gedächtnis:</u> Boston-naming-Test, logisches Gedächtnis, paar assoziiertes lernen <u>Visuell- räumlich:</u> BVRT, Zahlensymbol, Mosaiktest, TMT A <u>Arbeitsgedächtnis:</u> Wortflüssigkeit, Zahlenspanne vorwärts und rückwärts</p>	<p><u>Demenz:</u> DSM- IV und CDR ≥ 0,5</p>	<p>→ AD und PDD sind schlechter in allen Subtests als Nichtdemente → PD (Demente und nicht Demente) haben als Kernmerkmal: reduzierte visuell-räumliche Fähigkeiten</p>

Amsterdam und Umgebung Kontrollstudie	Muslimovic 2009	3 J.	<u>Kohorte</u> 244 <u>Baseline</u> NDPD: 116 EPD: 64 <u>FU</u> NDPD: 89 EPD: 52 HCS: 64	<u>Psychomotorische Geschwindigkeit</u> : WAIS-R (Digit Symbol Test), TMT A, Stroop Color Word Test A (Wörter lesen) und B (Farben benennen) <u>Aufmerksamkeit</u> : TMT B, Stroop Color Word Test C, WAIS- R (Zahlenspanne vorwärts und rückwärts) <u>Sprache</u> : BNT <u>Gedächtnis</u> : RAVLT, RBMT, Wechsler Memory Scale-III Faces Recognition subtest, Visual Association Test <u>Exekutivfunktion</u> : MWCST, semantische Wortflüssigkeit, COWAT, TOL, WAIS- III <u>Visuell- räumliche und konstruktive Fähigkeiten</u> : JLO, Uhrentest, GIT	<u>NDPD</u> : frische PD Diagnose <u>EPD</u> : etablierte PD Diagnose Krankheitsdauer: 6,5 Jahre	→ NDPD: zeigen kogn. Verschlechterung im Bereich: psychomotorischer Geschwindigkeit u. Aufmerksamkeit, in geringerem Ausmaß im Bereich: Gedächtnis, visuell- räumliche Funktion u. exekutive Funktion → NDPD: 50% zeigen eine kognitive Verschlechterung, 9% entwickelten eine Demenz → PD Patienten zeigen eine raschere Progression der Kognition, als die gesunde Kontrollgruppe. Vor allem in den Domänen Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit
Kohorte: Clinic in Newcastle, Tyne, Sunderland	Taylor 2008	3 J.	<u>Baseline</u> 37 PD <u>FU</u> 37 PD	<u>MMSE</u> <u>CAMCOG</u> <u>CDR*</u> : Aufmerksamkeitstestung	<u>Demenz</u> DSM-IV; MMSE ≤ 24	→ PIGD Phänotyp und Defizite in der Aufmerksamkeit werden bei PD Pat. mit einer hohen Rate der kogn. Verschlechterung im Verlauf assoziiert.
Kohorte: Neapel	Santangelo 2007	2 J.	<u>Baseline</u> 48 PD <u>FU</u> 36 PD	<u>MMSE</u> <u>Semantische und phonetische Wortflüssigkeit</u> <u>Rey auditory 15- word learning Test</u> <u>RCPM</u> : abstraktes nonverbales logisches Denken <u>FAB</u> : Screening der frontalen Dysfunktion	Keine	→ Pat. mit Halluz. haben schwächere Leistungen in: phonetischer und semantischer Wortflüssigkeit; direkte Wiedergabe und Go/Nogo → Reduzierte verbale Wortflüssigkeit prädestiniert für Halluz.; Halluz. u. geringe phonetische Wortflüssigkeit prädestiniert für Demenzentwicklung
Nord Wales Kontroll- Studie	Hobson 2004	4 J.	<u>Baseline</u> 86 PD <u>FU</u> 51 PD (59%); 72 K (71%)	<u>CAMCOG</u> -Gedächtnis (Kurz- u. Langzeitgedächtnis, Erinnerung, Wiedererkennen von neuer Information) -Orientierung -Sprache (Verständnis und Ausdruck) -Aufmerksamkeit -Praxis (konstruktive Fähigkeit) -Auffassungsgabe -Rechnen -Exekutive Funktion (Sprachflüssigkeit, Abstraktion)	<u>Demenz</u> : Kombination: med. Unterlagen; CAMCOG Erg.; DSM-IV; Auskunft Ange. und Pat. <u>MCI</u> : DSM-IV wenn knapp keine Demenz	<u>PD Kohorte</u> : → 18 wurden dement (35,3%) → 5 wurden MCI (9,4%) <u>Kontroll- Gruppe</u> : → 5 wurden dement (7%) Stärkster Prädiktor für Demenz: Einschränkungen in den Domänen: Gedächtnis; Sprache

<p>Kohorte: Xuan wu hospital und Qian dongnan people´s Hospital</p>	<p>Liu 2012</p>	<p>5 J.</p>	<p><u>Kohorte</u> 102 PD <u>6 Mo:</u> 58 PD <u>6 Mo- 2J.:</u> 34 PD plus 12 NR = 46 PD <u>2J.- 5J.:</u> 12 PD plus 32 NR = 44 PD</p>	<p>Gedächtnis: MMSE; MDRS Frontale Funktion: FAB; MDRS Räumliche Funktion:Uhrentest; JLO Sofortige und verzögerte Wiedergabe: 12-Wörter-Test Aufmerksamkeit: Zahlenspanne (vorwärts und rückwärts) BNT TMT Teil A</p>	<p><u>Leichte kogn. Einschränkung:</u> ECAD <u>Moderate kogn. Einschränkung:</u> nach Methode von Petersen et al. 1999; CDR <u>Demenz:</u> ICD-10 und DSM-IV</p>	<p>→ höchste Wahrscheinlichkeit, dass sich die kogn. Einschränkung verschlechtern, haben Pat. die inital schwere Einschränkungen in der visuell- räumliche Funktion haben.</p>
<p>PD Multicenterstudie Sydney Kontrollstudie</p>	<p>Reid 1996</p>	<p>5 J</p>	<p><u>Kohorte</u> 149 PD <u>Baseline</u> 94 PD <u>FU</u> 3 J.: 74 PD 5 J.: 67 PD</p>	<p><u>WAIS-R</u> <u>Raven´s Coloured Progressive Matrices</u> <u>Benton Visual Retention Test</u> <u>Einfache und Wahlreaktionszeit</u> <u>Controlled Oral Word Association Test</u> <u>Western Aphasia Battery</u></p>	<p><u>Demenz</u> Einschränkung im Gedächtnis, und in mindestens zwei anderen Domänen. Einschränkung bei SD -2</p>	<p>→ nach fünf Jahre Prädiktoren für PDD sind: niedrige Werte beim verbalen Lernen und beim nicht verbalen logischen Denken</p>
	<p>Reid 2011</p>	<p>20 J.</p>	<p><u>Kohorte</u> 149 PD</p>	<p><u>Gedächtnis</u> (RAVLT, Benton visual Retention Test) <u>Wortschatz</u> (WAIS-R) <u>Wortflüssigkeit</u> <u>Exekutive Funktion</u> (WAIS-R: Mosaiktest, Ravens Coloured Progressive Matrices Test) <u>Räumlich-visuelle Fähigkeiten</u> (WAIS-R: Mosaiktest) <u>Reaktionszeit</u></p>	<p><u>Kog. Einschr.:</u> Testergebnis 2 SD unter MW der Kontrollgr. <u>Demenz</u> DSM- IV Alzheimer´s Disease and related disorders associaton Kriterien</p>	<p>→ Entwicklung PDD um 70 LJ unabhängig vom Beginn der PD Erkrankung. Effekte auf kogn. Domänen sind bei beiden Gruppen ähnlich; außer bei Pat. mit früherem Krankheitsbeginn bleibt sprachliche Fähigkeit von vor Demenzbeginn erhalten Unterscheidung: wann Demenz im Krankheitsverlauf auftritt; mittel 5-10 Jahre PD, spät > 10 Jahre PD</p>

<p>Cantebury New Zealand Kontrollgruppe</p>	<p>Mc Kinlay 2011</p>	<p>1 J.</p>	<p><u>Baseline</u> 39 PD 40 K <u>FU</u> 33 PD</p>	<p><u>WASI</u>: Problemlösung <u>D-KEFS</u>: exekutive Funktion; Wortflüssigkeit <u>CLOX</u>: exekutive Funktion; Wortflüssigkeit <u>WMS-III</u>: Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit <u>Daneman und Carpenter Reading Span Test</u>: Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit <u>ROF</u>: Gedächtnis <u>Judgment of Line Orientation</u>: visuell- räumliche Fähigkeiten</p>	<p><u>Demenz</u> DRS- II MMSE Einteilung in NCI; UCI; MCI</p>	<p>→ die unterschiedlichen PD Gruppen unterschieden sich in den Domänen: exekutive Funktion; Problemlösung; Arbeitsgedächtnis. Die größten Defizite hat die Gruppe, die schon zu Beginn, die größte kognitive Einschränkung hatte.</p>
<p>Indien Kontrollgruppe</p>	<p>Sanyal 2014</p>	<p>7 J.</p>	<p><u>Baseline</u> 285 PD 280 K <u>FU</u> 250 PD</p>	<p>Boston naming Test MMSE Scale of outcome of PD- Cognition Clinical Dementia Rating Scale</p>	<p><u>Demenz</u> DSM- III- R MMSE CDR</p>	<p>→ 12 PD- MCI wurden dement → 9 PDnD wurden dement → 7- Jahres- Prävalenzrate: 49,28 % → deutliche Unterschiede zwischen PDD und PD- MCI in verbale Wortflüssigkeit, Wortliste wiedergeben, konstruktive Praxis und abrufen, Wortliste wiedererkennen, Wortliste Gedächtnis und Wiedergabe und MMSE</p>
<p>Niederlande</p>	<p>Broe- ders 2013</p>	<p>5 J.</p>	<p><u>Baseline</u> 123 PD 70 K <u>3 J. FU</u> 93 PD 64 K <u>5 J. FU</u> 59 PD 40 K</p>	<p><u>Psychomotorische Geschwindigkeit</u>: Digit Symbol test, TMT A, STROOP Test (Wörter lesen und Farben benennen) <u>Aufmerksamkeit</u>: Zahlenspanne (vorwärts und rückwärts), TMT B, STROOP Test (Interferenz) <u>Sprache</u>: Boston Naming Test <u>Gedächtnis</u>: RAVLT, RBMT, WMS- III, Visual Association Test <u>Exekutive Funktion</u>: MWCST, animal fluency, supermarket fluency, COWAT, TOL, WAIS- III <u>Visuellräumliche/konstruktive Fähigkeiten</u>: JLO, GIT, Clock drawing Test</p>	<p><u>Demenz</u>: MDS- Kriterien</p>	<p>→ kognitive Verschlechterung bei PD stärker in allen Domänen im Gegensatz zu Gesunden, außer in der Domäne Aufmerksamkeit → Besonders betroffen sind die Bereiche psychomotorische Geschwindigkeit und Gedächtnis → 8,5% der PD wurden dement</p>

NY Manhattan (Norden)	Levy 2002	3,7 ± 2,3 J.	<u>Baseline</u> 214 PD <u>FU</u> 164 PD	<u>SRT</u> : direkte Wiedergabe; verzögerte Wiedergabe; verzögertes Wiedererkennen und Gedächtnis <u>BVRT</u> : visuelles Kurzzeitgedächtnis <u>WAIS-R</u> : semantische u. phonetische Wortflüssigkeit <u>MDRS</u> <u>Rosen Drawing Test</u> <u>Boston Naming Test</u> <u>Boston Diagnostic Aphasia Examination</u> : Wiedergabe und Hörverständnis <u>MMSE</u>	<u>Demenz</u> : DSM-III-R <u>Fragliche</u> <u>Demenz</u> : CDR 0,5	→ 45 (27%) wurden dement → Demenzentwicklung assoziiert mit: direkte Wiedergabe; verzögerte Wiedergabe; phonetische Wortflüssigkeit; → Prädektiv für Demenz bei PD (in die Analyse wurden CDR: 0,5 Pat nicht berücksichtigt): direkte Wiedergabe und verzögerte Wiedergabe → Einschränkungen im verbalen Gedächtnis und in der exekutiven Funktion sind mit einer Demenzentwicklung assoziiert.
--------------------------	--------------	-----------------	--	---	--	--

AD: Alzheimer Demenz; Ange.: Angehörige; BNT: Boston Naming Test; BVRT: Benton Visual Retention Test; CAMCOG: Cambridge Cognitive Examination; CANTAB: Cambridge neuropsychological test automated battery; CDR: Clinical Dementia Rating; CDR*: Cognitive Drug Research; CLOX: an executive clock- drawing test; COWAT: Controlled Oral Word Association Test; CVLT-II: California Verbal Learning Test II; D-KEFS: Delis- Kaplan Executive Function System; DRS: Dementia Rating Scale; DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition, revised; DSM-IV: Diagnostic an Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Ausgabe; ECAD: European Consortium on Alzheimer's disease. Einschr.: Einschränkung; EPD: established PD; Erg.: Ergebnis; FAB: Frontal Assessment Battery; FU: Follow- up; GI: Visuospatial Reasoning of the Groningen Intelligence Test; Gr.: Gruppe; Halluz.: Halluzinationen; HCS: healthy control subjects; ICD: international statistical classification of diseases and related health problems; IQ: Intelligenzquotient; J.: Jahre; JLO: Judgment of Line Orientation Test; K: Kontrollen; kogn.: kognitiv; LJ: Lebensjahr; MCI: mild cognitive impairment; MDRS: Mattis Dementia Rating Scale; MDS: Movement Disorder Society; med.: medizinisch; MMP: Mini- Mental Parkinson Test; MMSE: Mini-Mental State Examination; Mo: Monate; MW: Mittelwert; MWCST: Modified Wisconsin Card Sorting Test; NART: National Adult Reading Test; NCI: no cognitive impairment; NDPD: newly diagnosed PD; NR: Neurekruitierte; NY: New York; OMO: odd man out Test; Pat: Patienten; PD: Parkinson disease; PDD: Parkinson Demenz; PDnD: PD non dementia; PIGD: Postural instability gait difficulty; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; RBMT: Rivermead Behavioural Memory Test; RCPM: Raven's 47 Colored Progressive Matrices; ROF: Rey-Osterrieth Figure Test; SD: standard deviation (Standardabweichung); SRT: Selective Reminding Test; SWT: Stroop Word Test; TMT A: Trail Making Test A; TMT B: Trail Making Test B; TOL: Tower of London; u.: und; UCI: uncertain cognitive impairment; UK: United Kingdom; VOSP: Visual Objekt and Space Perception; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale; WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale- Revised; WASI: the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; WMS: Wechsler memory scale; %: Prozent.

1.4.4 Probleme bei der Diagnosestellung von kognitiven Leistungseinschränkungen

Insbesondere die Frühdiagnose einer kognitiven Einschränkung gestaltet sich als schwierig. Zum einen folgen kognitive Defizite bei Parkinsonpatienten nicht dem bekannten Demenzverlauf (Martinez- Horta, Kulisevsky 2011), zum anderen ist das prägnante Merkmal der Merkfähigkeitsstörung nicht sonderlich stark ausgeprägt. Daher ist es äußerst schwierig herauszufinden, ob die Ursache von Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten eine beginnende kognitive Störung oder die motorische Beeinträchtigung ist (Caballol et al. 2007). Außerdem ist eine Differenzialdiagnose zwischen Depression und Demenz nicht immer einfach (Hughes et al. 2000).

Eine weitere Schwierigkeit bei der Diagnose Demenz bei Parkinson ist, dass der am weitesten verbreitete Screeningtest um eine Demenz zu detektieren, der Mini- Mental- Status- Test (MMST), nicht speziell für die Parkinsondemenz validiert ist (Chou et al. 2010).

In den vergangenen Studien wurden kaum standardisierte Kriterien (beispielsweise keine einheitlichen Cut- Off Werte und Methoden) verwendet (siehe Tabelle 1.2), sodass es zu erhebliche Variationen der Ergebnisse kommt (beispielsweise bei der Anzahl der identifizierten PD- MCI Fälle) (Dalrymple- Alford et al. 2011; Riedel et al. 2008). Die Arbeit von Liepelt- Scarfone und Mitarbeiter zeigt, dass die unterschiedlich verwendeten Cut- Off Werte die Häufigkeit der PD- MCI Patienten beeinflusst, und sogar zu einer Verschiebung der Verhältnisse der PD- MCI Subtypen führt (Liepelt- Scarfone et al. 2011). Des Weiteren ist eine umfassende neuropsychologische Untersuchung umso herausfordernder und schwieriger, je schwerer die Patienten kognitiv betroffen sind. Gründe hierfür sind, schnellere Ermüdung, Frustration und geringe Ressourcenkapazität, was insbesondere auf PDD Patienten zutrifft (Barton et al. 2012). Darüber hinaus ist die Validität von den einzelnen Untersuchungsinstrumenten noch nicht umfassend überprüft worden. Oftmals

ist somit die Frage, ob es sich um einen demenziellen Krankheitsprozess handelt, und wie eine Überwachung des Krankheitsverlaufs möglich ist.

1.5 Fragestellung

Eine kognitive Verschlechterung besteht in der Regel ca. zwei Jahre bevor die Diagnose einer parkinsonassoziierten Demenz gestellt wird (Johnson, Galvin 2011). Dies bedeutet, dass momentan die Diagnose einer Demenz bei Parkinson häufig zu spät gestellt wird, was sollten effektive therapeutische Ansätze zu Verfügung stehen, von großer Relevanz ist. Ein wesentlicher Aspekt besteht darin, dass der Progressionsverlauf der Kognition bei Parkinsonpatienten noch nicht vollständig verstanden ist. Insbesondere sind die „Übergänge“ zwischen einer unauffälligen Kognition (PDnD) zu einer mäßigen kognitiven Beeinträchtigung (PD- MCI) und von der PD- MCI zur Demenz bei Parkinson (PDD) noch nicht ausreichend untersucht. Erschwerend für eine frühe Diagnose kommt hinzu, dass es bis 2012 noch keine einheitlichen Diagnosekriterien für eine PD- MCI gab. Diese liegen nun mit den Leitlinien von der Movement Disorder Society Task Force vor (Litvan et al 2012).

Wie erwähnt werden unterschiedliche Cut- Off Werte und verschiedene Einteilungen bezüglich der Domänen verwendet. Ebenso variieren die abbildenden Untersuchungsinstrumente. Wie aus der Zusammenfassung der Verlaufsstudien (Tabelle 1.2) hervorgeht, besteht hier noch viel Widersprüchlichkeit und Forschungsbedarf.

In diesen Bereichen möchte die vorliegende Arbeit ihren Beitrag leisten. Zum einen um den Verlauf und die Detektion der kognitiven Progression besser zu verstehen, zum anderen um die neuen MCI Leitlinien anzuwenden und diese zu validieren, den Einfluss der Cut- Off Werte zu beschreiben und die Sensitivität der unterschiedlichen Untersuchungsinstrumente im Hinblick auf die Progression zu untersuchen.

Es ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Frage: Wie hat sich die Kognition der Verlaufsteilnehmer nach zwei Jahre verändert?

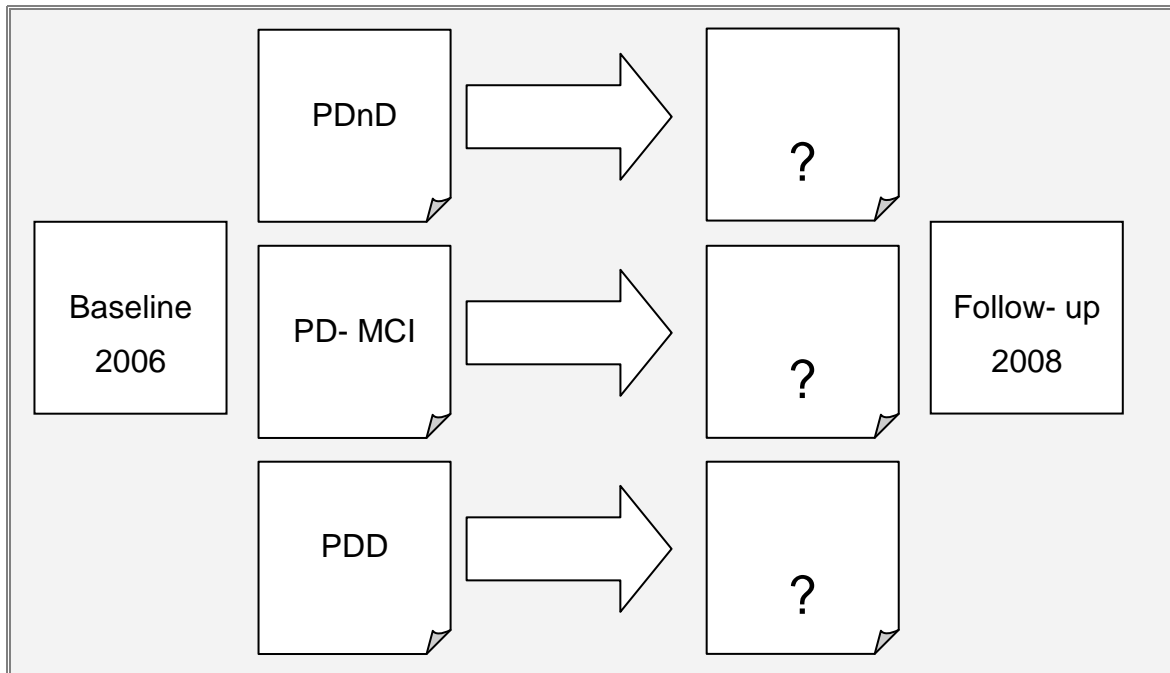


Abbildung 1.4: Veränderung der Kognition der Studienteilnehmer

PDD= Parkinson Demenz; PD-MCI= Parkinson's disease mild cognitive impairment; PDnD= Parkinson's disease non dementia

2. Frage: Welcher Cut- Off Wert bildet Progression am besten ab?

3. Frage: Welcher Test bildet Progression ab bzw. ist besonders sensitiv für Progression

2 Material und Methoden

2.1 Studienprobanden und Rekrutierung

2.1.1 Probanden

Die Probanden für die vorliegende Verlaufsstudie wurden aus dem Probandenstamm der Studie zur „Evaluation von neuropsychologischen Standards zur Diagnostik der Demenz bei Morbus Parkinson“ rekrutiert. Diese Studie wurde im Jahr 2006 im Tübinger Universitätsklinikum durchgeführt. Die Patienten wurden aus der Parkinsonambulanz der neurologischen Poliklinik der Universität Tübingen für eine Studienteilnahme gewonnen. Um die Verlaufsparemeter erheben zu können, wurde bei den Probanden erneut angefragt, ob sie zu einer weiteren Testung bereit wären. Insgesamt konnten 61 der initialen 102 Probanden in die Verlaufsstudie eingeschlossen werden (siehe Ergebnisteil Abbildung 3.1).

2.1.2 Einschlusskriterien

Patienten der vorliegenden Verlaufsstudie mussten in eine erneute Studienteilnahme einwilligen. Ein Punktwert im Minimental Status Test von mindestens 18 Punkten war Voraussetzung um die Einwilligungsfähigkeit der Patienten zu belegen. Zur validen Interpretation der Testergebnisse sollte bei den Probanden ein stabiler Gesundheitszustand vorliegen. Bei allen Probanden wurde die Diagnose einer idiopathischen Parkinsonerkrankung nach den UK PD Brain Bank Kriterien aktuell verifiziert (Hughes et al. 1993). Für die Studienteilnahme war es notwendig, dass die Probanden einen Angehörigen benannten zu dem sie einen mindestens wöchentlichen Kontakt hatten.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Probanden wurden von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn zwischenzeitlich weitere Erkrankungen des zentralen Nervensystems vorlagen. Außerdem konnten Probanden mit einem anamnestischen Alkoholabusus nicht in die Studie eingeschlossen werden.

2.1.4 Genehmigung der Ethikkommission

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (Ethikantragsnummer der Erstuntersuchung 2006: 172/206V und Ethikantragsnummer der Verlaufsstudie 2009: 121/2009BO2).

2.2 Methode

2.2.1 Anamnese

Die Probanden wurden anhand eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang) zu ihrer Anamnese befragt. Dieser schloss demographische Angaben, wie das Alter und den Familienstand, sowie Angaben zur Schul- und Berufsausbildung ein. Darüber hinaus wurde eine aktuelle Medikamentenanamnese erhoben.

2.2.2 Klinisch neurologische Untersuchung

Von erfahrenen Assistenzärzten und Assistenzärztinnen der neurologischen Poliklinik des Universitätsklinikums Tübingen wurden die Probanden klinisch neurologisch untersucht. Die Untersuchung wurde anhand des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS Version I) (Fahn, Elton 1987) und des Hoehn und Yahr Stadium (Goetz et al. 2004) objektiviert.

UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Version I

Der UPDRS (Fahn, Elton 1987) dient zur Kontrolle, Beurteilbarkeit und Vergleichbarkeit der Ausprägung des Morbus Parkinsons. Er ist in vier Abschnitte unterteilt, die unterschiedliche Aspekte der Motorik abfragen.

UPDRS III

Im dritten Abschnitt des UPDRS wird die Motorik des Parkinsonpatienten während der klinischen Untersuchung beurteilt. Es wird die Sprache, die Gesichtsmimik, die Rigidität, die Finger-, Hand- und Beinbeweglichkeit, das Aufstehen von einem Stuhl, das Gangbild, die posturale Stabilität und der Tremor bewertet. Insgesamt werden 27 Scores beurteilt, die auf 14 Items verteilt sind, dabei wird bei den Scores zum Teil in rechte und linke Seite oder

verschiedene Körperpartien unterschieden. Jeder Score kann mit null bis vier Punkten bewertet werden. Dabei stehen null Punkte für ein normales Untersuchungsergebnis, welches keine Pathologie aufweist und vier Punkte für eine sehr starke Ausprägung der Auffälligkeit.

Hoehn und Yahr Stadium

Das Hoehn und Yahr Stadium (Goetz et al. 2004) ist ein anerkannter und vielfach verwendeter Score um die motorische Beeinträchtigung bei Morbus Parkinson zu erfassen und zu evaluieren. Insgesamt kann der Morbus Parkinson vom Stadium null (keine Anzeichen der Erkrankung) bis zum Stadium fünf eingeteilt werden. Dabei wird unter anderem bewertet ob die Symptomatik ein- (Stadium 1,0) oder beidseitig (Stadium 2,0) vorhanden ist und ob eine posturale Instabilität (Stadium 3,0) besteht. Darüber hinaus wird die Einschränkung der physischen Selbständigkeit bewertet. Als Zwischenschritte können auch 1,5 und 2,5 Punkte vergeben werden.

2.2.3 Globales Screeningverfahren

Es wurden zwei etablierte Tests als Screeningverfahren verwendet. Zum einen der Mini- Mental- Status- Test und zum anderen das Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment.

Mini- Mental- Status- Test (MMST)

Als Screeningverfahren zur Einschätzung des allgemeinen kognitiven Funktionsniveaus wurde von Folstein der Mini- Mental- Status- Test entwickelt (Folstein et al. 1975; Dubois et al. 2007). Bei diesem Test wird die zeitliche und örtliche Orientierung, die Auffassungsgabe, die Aufmerksamkeit, das Rechnen, die Merkfähigkeit sowie das sprachliche Verständnis und die konstruktive Praxis getestet (Chou et al. 2010). Insgesamt sind 22 Aufgaben zu lösen bei denen maximal 30 Punkte erreicht werden können. In die Analyse wurde der erzielte Rohwert einbezogen.

Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)

Der PANDA (Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment) wurde als Demenz Screeningtest speziell für Parkinsonpatienten entwickelt. Dabei werden in fünf Subtests die Wortflüssigkeit, die Merkfähigkeit, das Arbeitsgedächtnis und das räumliches Vorstellungsvermögen getestet (Kalbe et al 2008).

Die erreichten Rohwerte werden für jeden Subtest alterstransformiert. Maximal können 30 Punkte erreicht werden, in die Analyse wurde der alterstransformierte Gesamtwert berücksichtigt.

2.2.4 Neuropsychologische Testung

Die einzelnen neuropsychologischen Testungen können den bereits erwähnten Untergruppen und Domänen der Kognition zugeteilt werden (siehe Abbildung 1.3).

Zu der Untergruppe „nicht Gedächtnis“ zählen die Domänen:

- exekutive Funktion
- Aufmerksamkeit
- Praxis und visuelle Funktion
- Psychomotorische Geschwindigkeit und Sprachproduktion

Zu der Untergruppe „Gedächtnis“ zählen die Domänen:

- Wortliste lernen und aus dem Gedächtnis abrufen
- Logisches Gedächtnis

Einen Überblick über die einzelnen Domänen und den jeweils zugeordneten neuropsychologischen (NP) Testungen ergibt sich aus der Tabelle 2.1. Hierbei wurde dieselbe datengetriebene Zuordnung gewählt, wie die Arbeit von Liepelt-Scarfone et al. aufgezeigt hat (Liepelt- Scarfone et al. 2012b).

Die Testreihenfolge wie sie innerhalb der Studie bestand wird aus der Abbildung 2.1 ersichtlich.

2.2.4.1 Neuropsychologische Testung der Domäne Exekutive Funktion

Unter Exekutivfunktionen wird das Arbeitsgedächtnis, die Fähigkeit Probleme zu lösen und einzelne Handlungsschritte zu planen verstanden (Kalbe, Kessler 2010).

Tower of London – deutsche Version

Beim Tower of London (Tuche, Lange 2004) wird die Problemlöseleistung des Probanden getestet. Es handelt sich hierbei um ein Modell, das aus drei Kugeln in unterschiedlichen Farben und drei senkrechten verschieden langen Holzstäben besteht. Auf den ersten Stab passt eine Kugel, auf den mittleren Stab zwei und auf den dritten Stab drei Kugeln. Der Proband wird aufgefordert eine Konfiguration nach dem Abbild einer Vorlage unter Berücksichtigung besprochener Regeln auszuführen. Der Proband wird darauf aufmerksam gemacht, dass die Zeit die er zum Nachdenken benötigt nicht beurteilt wird, sondern lediglich die Anzahl der korrekt nachgelegten Konfigurationen. In die Analyse ging der Prozentrang nach Alter und Bildung korrigiert ein.

Trail Making Test Teil B

Der Trail Making Test (Reitan 1955) besteht aus zwei Testabschnitten, einem Teil A und einem Teil B. Der Teil A wird im Kapitel 2.2.4.4. näher erläutert. Der Trail Making Test Teil B ist ein Test zur Einschätzung der exekutiven Funktion. Die Aufgabe besteht darin, dass Zahlen (von eins bis 13) und Buchstaben (von A bis L) abwechselnd in aufsteigender Reihenfolge bzw. dem Alphabet folgend miteinander verbunden werden sollen. Die benötigte Zeit wird in Sekunden notiert. Unterläuft dem Probanden ein Fehler, wird er darauf hingewiesen und die letzte richtige Zahl oder der letzte richtige Buchstabe wird ihm gezeigt, von wo aus er den Test weiter fortführen soll. Aus dem Rohwert der benötigten Zeit wurde ein alters-, geschlechts- und ausbildungskorrigierter Prozentrang gebildet, der in die Auswertung einging.

Nürnberger- Alters- Inventar (NAI): Figurentest

Beim Figurentest, welcher Bestandteil des Nürnberger- Alters- Inventar (NAI) (Oswald, Fleischmann 1997) ist, wird dem Probanden eine schwer benennbare Figur vorgelegt, welche er sich innerhalb von 10 Sekunden einprägen soll. Im Anschluss werden dem Probanden vier unterschiedliche Figuren gezeigt, bei denen eine der zuvor eingepprägten Figur entspricht, diese soll der Proband herausfinden. Nach einem Übungsbeispiel folgen 12 Aufgaben. Jede korrekt gelöste Aufgabe wird mit einem Punkt gewertet. Die Summe der richtig gelösten

Aufgaben bildet den Rohwert, welcher für die statistische Auswertung in einen alterskorrigierten Prozentrang umgewandelt wurde.

Nürnberger- Alters- Inventar (NAI): Zahlennachsprechen

Der Test Zahlennachsprechen ist dem NAI (Oswald, Fleischmann 1997) entnommen und dient der Testung der kurzfristigen Merkleistung. Dem Probanden werden Zahlenreihen vorgelesen, welche in der ersten Testung nachgesprochen werden sollen. In der zweiten Testung soll die Zahlenreihe in umgekehrter Reihenfolge aufgesagt werden (beispielsweise sagt der Untersucher „drei / fünf“, der Proband soll korrekt antworten mit: „fünf / drei“). Wird eine Zahlenreihe falsch wiederholt, wird erneut eine Zahlenfolge mit gleicher Länge vorgelesen. Wird diese ebenfalls falsch wiederholt, wird der Test abgebrochen. Jede korrekt wieder gegebene Zahlenreihe ergibt einen Punkt, dieser Rohwert wurde in einen alterskorrigierten Prozentrang umgewandelt.

Berliner- Apraxie- Test (BAXT)

Der Berliner- Apraxie- Test wurde zur Diagnosefindung von einer ideomotorischen Apraxie entwickelt (Liepelt et al. 2007). Abgeprüft werden bei diesem Test sowohl Gesichts- (z.B. Lippen lecken) als auch Armbewegungen (z.B. winken, Hand auf die rechte Schulter legen). Alle Bewegungen wurden jeweils nach verbaler Aufforderung oder Imitation beurteilt. Der Testabschnitt zur Prüfung der Armbewegungen war unterteilt in die Ausführung bedeutungslosen (z.B. Faust auf die Brust legen) oder bedeutungsvollen Bewegungen (z.B. einen Hammer benutzen). Letztere wurden ebenfalls nach Präsentation einer Fotografie eines Gegenstandes abgeprüft mit der Aufgabenstellung, eine Bewegung durchzuführen als ob er den Gegenstand benutzen würde (Objektpräsentation). Im Abschnitt Diskrimination von Bewegungen wurden dem Probanden zwei Bewegungen demonstriert die er als identisch oder unterschiedlich einstufen sollte.

In die Auswertung geht der Rohwert ein (maximal 44 Punkte), welcher sich aus der Anzahl der richtig gelösten Aufgaben aller Testabschnitte bildet.

2.2.4.2 Aufmerksamkeit

Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Zur Prüfung der Aufmerksamkeitsfunktionen wurden zwei Untertest „Alertness“ und „Go-Nogo“ der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) (Zimmermann, Fimm 2002) angewandt.

Alertness

Im Subtest „Alertness“ wird dem Probanden auf einem Bildschirm ein Stimulus (Kreuz) dargeboten, auf dessen Erscheinen er durch Tastendruck reagieren soll. Es wird jeweils die Zeit bis zur Reaktion des Probanden gemessen. Insgesamt gibt es zwei verschiedene Testdurchläufe mit je 20 Trials. Zum einem wird das Kreuz ohne Hinweis dargeboten (Abschnitt A), zum anderen erfolgt bevor das Kreuz erscheint ein akustischer Warnton (Abschnitt B). Diese beiden Abschnitte werden in einem Durchgang jeweils zweimal absolviert in der Reihenfolge ABBA. In die Analyse ging der Kennwert der phasischen Alertness ein. Dieser wird berechnet aus der Differenz der Mediane der Reaktionszeit mit und ohne Warnton und geteilt durch den Median aller Reaktionszeiten.

Go/Nogo

Im Untertest „Go/Nogo“ wird die Fähigkeit der Unterdrückung irrelevanten Reize und die Reaktionszeit bei Reizselektionsbedingungen untersucht. Dem Probanden werden auf dem Monitor fünf verschiedene Muster nacheinander angeboten. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, auf zwei der fünf Muster mit einem Tastendruck so schnell wie möglich zu reagieren, bei den anderen drei Mustern soll er keine Reaktion zeigen. In die Auswertung gingen alters- und bildungsadaptierte Prozentränge und der Median der Reaktionszeiten ein.

2.2.4.3 Praxis und visuelle Funktion

Konstruktive Praxis

Die konstruktive Praxis gehört zu der neuropsychologischen Testbatterie CERADplus (Memory Clinic NPZ 2005). Die Abkürzung CERAD steht für: the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (Welsh et al. 1994).

Bei dem Test konstruktive Praxis werden dem Probanden unterschiedlich komplexe Figuren gezeigt (z.B. einen Kreis oder einen Würfel). Der Proband bekommt die Aufgabe diese Figuren abzuzeichnen. Anhand von Auswertungskriterien werden die gezeichneten Figuren bewertet und bepunktet. Der Rohwert der erreichten Punktzahl wurde für den Prozentrang alters-, geschlechts- und bildungskorrigiert.

Abrufen der konstruktiven Praxis

Der verzögerte Abruf der nachgezeichneten Figuren gehört als Untertest ebenfalls zur CERADplus Testbatterie. Der Proband bekommt die Aufgabe, die bereits gezeichneten Figuren nach ca. 5 Minuten erneut aus dem Gedächtnis zu zeichnen. Die Figuren werden ebenfalls anhand von Auswertungskriterien bewertet, diese Rohwerte wurden für die Analysen in alters-, geschlechts- und bildungskorrigierte Prozentränge umgewandelt.

Objekterkennung

Die Objekterkennung ist ein Subtest der Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung (VOSP) (Warrington, James 1992). Bei diesem Test werden dem Probanden vier Silhouetten von Objekten vorgelegt. Dabei handelt es sich bei nur einem Objekt um ein „reales Objekt“ und bei den anderen drei Objekten um Ablenkformen. Der Proband hat die Aufgabe auf das Objekt zu zeigen, welches er für ein reales Objekt hält. Insgesamt wurden dem Probanden 20 verschiedene Anordnungen gezeigt, die jeweils mit einem Punkt für die korrekte Antwort beurteilt wurden. In die Auswertung ging der alterskorrigierte Prozentrang des Gesamtwertes ein.

2.2.4.4 Psychomotorische Geschwindigkeit und Sprachproduktion

Verbale Flüssigkeit

Die verbale Flüssigkeit überprüft den Ideenfluss. Es wird ein Oberbegriff (beispielsweise Tiere) genannt, zu dem innerhalb von einer Minute so viele wie mögliche passende Unterbegriffe (z.B. Hund, Tiger, Maus) genannt werden sollen. Für die Auswertung wurden die korrekt genannten Begriffe addiert, die Summe bildet den Rohwert, dieser wurde zum Prozentrang alters-, geschlechts- und bildungskorrigiert transformiert.

Boston Naming Test

Der Boston Naming Test gehört als Untertest zu der CERADplus Testbatterie. Dem Probanden werden 15 Strichzeichnungen von Gegenständen gezeigt, die er innerhalb von zehn Sekunden benennen soll. Die Zeichnungen können entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens im Alltag in Kategorien unterteilt werden. So wird unterschieden zwischen der Kategorie häufig (z.B. ein Baum), mittel (z.B. ein Kanu) und selten (z.B. eine Mundharmonika). Als richtige Antwort werden die richtig benannten Objekte gewertet. Der Rohwert wurde zum alters-, geschlechts- und bildungskorrigierten Prozentrang umgewandelt.

Trail Making Test, Teil A

Der Proband wird im Trail Making Test (Reitan 1955) Teil A dazu aufgefordert,

Zahlen von eins bis 25 in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich miteinander zu verbinden. Die benötigte Zeit wird in Sekunden notiert. Unterläuft dem Probanden ein Fehler, wird er darauf hingewiesen und die letzte richtige Zahl wird ihm gezeigt, von wo aus er den Test weiter fortführen soll. Aus dem Rohwert der benötigten Zeit wurde ein alters-, geschlechts- und ausbildungskorrigierter Prozentrang gebildet, der in die Auswertung einging.

2.2.4.5 Wortliste lernen und aus dem Gedächtnis abrufen

Wortliste lernen und abrufen

Die beiden Tests „Wortliste lernen“ und „Wortliste Abrufen“ gehören zur CERADplus Testbatterie (Memory Clinic NPZ 2005). Bei diesem Test werden dem Probanden nacheinander 10 Wörter gezeigt, die dieser laut vorlesen und sich einprägen soll. Im Anschluss wird der Proband gebeten diese 10 Worte aus dem Gedächtnis aufzusagen. Insgesamt werden dieselben 10 Wörter in unterschiedlicher Reihenfolge innerhalb von drei Durchgängen gelernt. Es wird die Anzahl der richtig erinnerten Wörter aller drei Durchgänge notiert und dieser Rohwert wird alters-, geschlechts- und bildungskorrigiert zum Prozentrang transformiert.

Nach einem Intervall von ca. 5 Minuten wurde der Proband gebeten die 10 gelernten Wörter der Wortliste aufzuzählen. Alle korrekt erinnerten Wörter bilden den Rohwert und wurden für die Auswertung zum Prozentrang alters-, geschlechts- und bildungskorrigiert.

Wortliste wiedererkennen

Im Untertest des CERADplus (Memory Clinic NPZ 2005) „Wortliste wiedererkennen“ wurden dem Probanden Abrufhilfen zur verbesserten Erinnerung an die Wortliste dargeboten und getestet ob er von dieser erleichterten Anrufbeding profitieren kann.

So sollte der Proband aus einer Liste von 20 Wörtern diejenigen diskriminieren, welche in der vorher präsentierten Liste enthalten waren.

Der Rohwert wurde aus den richtigen Antworten gebildet, daraus wird der Diskriminabilitätswert in Prozent berechnet welcher zum Prozentrang alters-, geschlechts- und bildungskorrigiert wurde.

Intrusionen in der Wortliste

Wurden bei den Tests „Wortlisten lernen“ und „Wortliste abrufen“ Begriffe genannt, die nicht Bestandteil der Wortliste waren, wurden diese sogenannten „Intrusionen“ notiert. Der Rohwert aller Intrusionen ging ebenfalls in Form des alters-, geschlechts- und bildungskorrigierten Prozentranges in die Analysen ein.

2.2.4.6 Logisches Gedächtnis

Logisches Gedächtnis

Der Test „Logisches Gedächtnis“ (Teil 1 und 2) ist ein Abschnitt im Rahmen des Wechsler Gedächtnistestes (Härting et al. 2000).

Dem Probanden wurden zwei kurze Geschichten vorgelesen, mit der Aufgabengestellung diese jeweils direkt nach dem Vorlesen wiederzugeben (Teil 1). Nachdem beide Geschichten von dem Probanden wiederholt worden sind, erfolgt der Hinweis, dass die Geschichten nach 30 Minuten nochmals von dem Probanden erinnert werden sollen (Teil 2). Die Geschichten wurden zur Auswertung in einzelne Inhaltssegmente unterteilt. Wurde die geforderte Inhaltsinformation genannt, wurde dafür ein Punkt vergeben. Maximal konnten pro Geschichte 25 Punkte erreicht werden. Die Punktzahl bildet den Rohwert, dieser wurde für den Prozentrang altersadaptiert.

2.2.5 Übersicht über Domänen und die abbildenden Tests

Tabelle: 2.1 Übersichtsdarstellung über die NP Testungen und die jeweils zu testende kognitive Domäne

	nicht- Gedächtnis Domänen				Gedächtnis Domänen	
	Exekutive Funktion	Aufmerksam-keit	Praxis und visuelle Funktion	Psychomo-torische Geschwindigkeit und Sprachproduktion	Wortliste lernen und aus dem Gedächtnis abrufen	Logisches Gedächtnis
Trail Making Test Teil B	X					
Tower of London	X					
NAI: Figurentest	X					
NAI: Zahlennachsprechen	X					
Berliner Apraxie Test	X					
TAP: Kennwert der phasischen Alertness		X				
TAP: Go/Nogo		X				
CERAD: konstruktive Praxis			X			
CERAD: Abrufen der konstruktiven Praxis			X			
VOSP: Objekterkennung			X			
CERAD: verbale Flüssigkeit				X		
CERAD: Boston Naming Test				X		
Trail Making Test Teil A				X		
CERAD: Wortliste lernen					X	
CERAD: Wortliste abrufen					X	
CERAD: Wortliste wiedererkennen					X	
CERAD: Intrusionen der Wortliste					X	
WMS-R: Logisches Gedächtnis Teil 1						X
WMS-R: Logisches Gedächtnis Teil 2						X

CERAD= Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease, NAI= Nürnberger- Alters- Inventar, TAP= Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, VOSP= visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung, WMS- R= revidierte Fassung des Wechsler- Gedächtnistest.

2.2.6 Beurteilung der Alltagsaktivität durch den Arzt

Unified Parkinson´s Disease Rating Scale (UPDRS) II

Der UPDRS II ist Bestandteil des UPDRS (Fahn, Elton 1987) und bildet das ärztliche Urteil zur Einschätzung der Alltagskompetenz des Patienten ab. Insgesamt werden 13 verschiedene Aktivitäten des alltäglichen Lebens (beispielsweise Anziehen, Laufen, Handschrift) mit jeweils null bis vier Punkten bewertet. Maximal können 52 Punkte erreicht werden. Ein hoher Wert in diesem Abschnitt kennzeichnete vermehrte Probleme des Patienten bei der Verrichtung der Aufgaben des täglichen Lebens. In die Auswertung wurde der Rohwert der Skala einbezogen.

2.2.7 Fragebogen für den Probanden zur Einschätzung der Stimmungslage

Becks- Depressions- Inventar (BDI)

Der BDI (Beck et al. 1996) ist ein Fragebogen, bei dem der Proband seine Stimmungslage innerhalb des letzten Monats beurteilt. Insgesamt umfasst dieser Fragebogen 21 Items jeweils mit vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten, welche die Schwere verschiedener Aspekte der Depression (z.B. Antriebslosigkeit, Traurigkeit und Suizidalität) widerspiegeln. Insgesamt konnten maximal 64 Punkte erzielt werden, wobei ein hoher Wert eine ausgeprägte depressive Symptomatik kennzeichnet.

2.3 Durchführung

Die Probanden wurden in einem Erstkontakt telefonisch über die Studie informiert. Anschließend wurde bei Interesse an einer wiederholten Studienteilnahme eine unverbindliche schriftliche Information zugeschickt. Nach ausreichender Bedenkzeit wurden die Personen erneut telefonisch kontaktiert und befragt, ob sie sich eine Studienteilnahme vorstellen könnten. War der Proband mit einer erneuten Teilnahme einverstanden, wurde mit ihm ein Termin für die Testung vereinbart. Eine Testung dauerte in der Regel ca. 3 ½ Stunden. Die neuropsychologische Testung fand in einem ungestörten und für die Testung geeigneten Raum des Universitätsklinikums Tübingen statt. Die

klinische Untersuchung durch einen erfahrenen Arzt oder Ärztin der Parkinsonambulanz wurde am gleichen Tag in den Räumen der neurologischen Poliklinik durchgeführt. Im Anschluss an die neuropsychologische Testung und die klinische Untersuchung wurden dem Probanden die Fragebögen mit einem frankierten Rückumschlag mit der Bitte um zeitnahe Rücksendung ausgehändigt. Der detaillierte Ablauf der Studie geht aus der Abbildung 2.1 hervor.

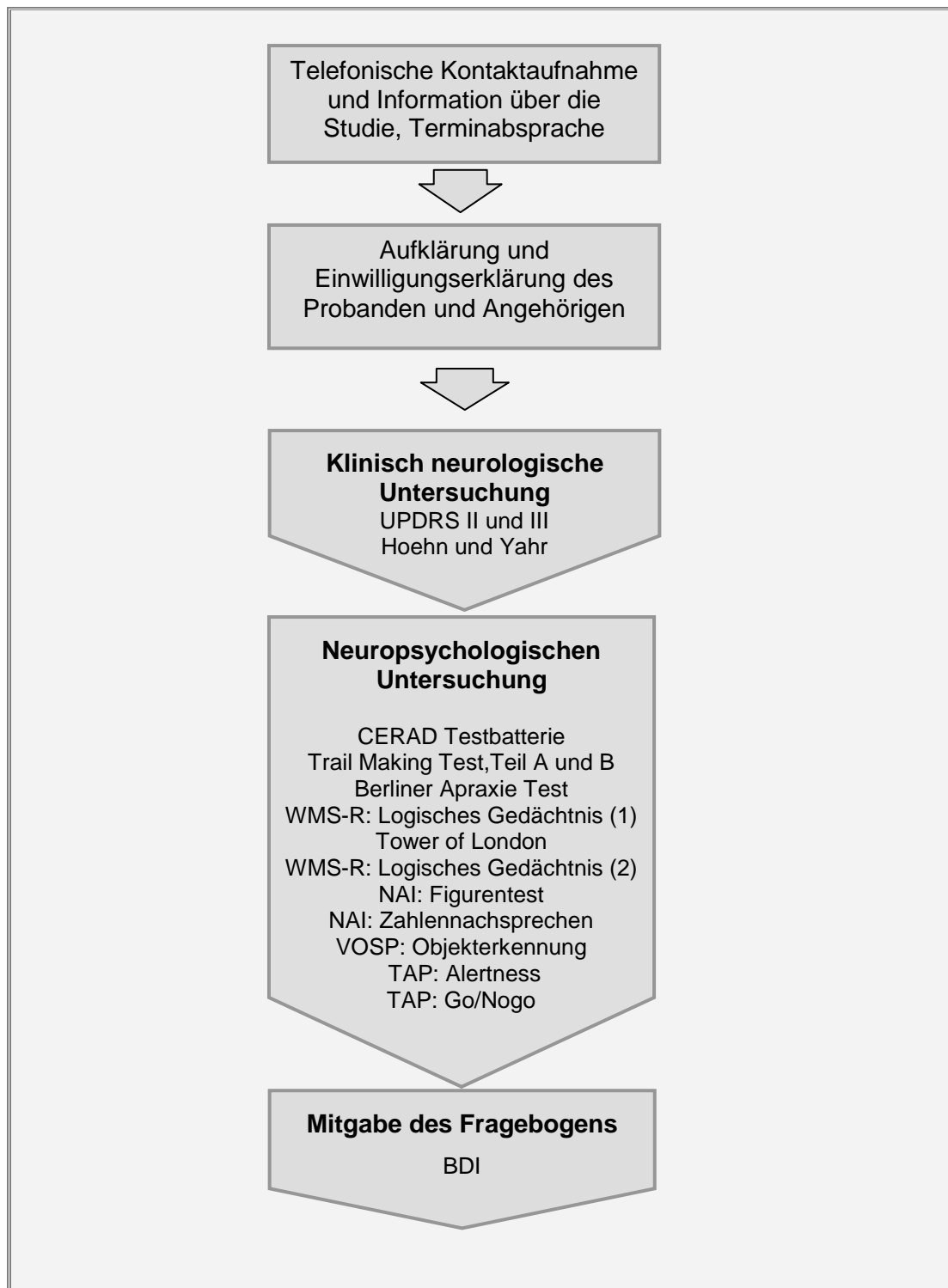


Abbildung 2.1: Ablauf der Studie

BDI= Becks- Depressions- Inventar, CERAD= Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease, NAI= Nürnberger- Alters- Inventar, TAP= Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, UPDRS= Unified Parkinson's Disease Rating Scale, VOSP= visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung, WMS-R= revidierte Fassung des Wechsler-Gedächtnistests.

2.4 Datenanalyse und statistische Auswertung

2.4.1 Klassifikation von MCI

Probanden wurden dann als MCI Patienten eingestuft (siehe Abschnitt 1.4.2), wenn sie in Ahnlehnung an die Movement Disorder Society Task Force Guidelines (Litvan et al. 2012), die nachfolgenden Kriterien aufwiesen.

Eine gesicherte PD Diagnose nach den UK PD Brain Bank Kriterien (Gibb, Lees 1988). Ein nachvollziehbares kognitives Defizit, dieses musste sich nach der ausführlichen neuropsychologischen Testung nach Level II (siehe Abbildung 2.1) nach den folgenden Kriterien abzeichnen. Entweder mussten die Auffälligkeiten in mindestens zwei Tests innerhalb einer Domäne (single-domain) bestehen. Oder in zwei verschiedenen Domänen (multiple-domain) mindestens ein Test auffällig sein. Bezüglich der Verteilung der unterschiedlichen Tests auf die kognitiven Domänen sei auf die Tabelle 2.1 verwiesen. Insgesamt wurden drei verschiedene Diagnosewerte (Cut- Off Werte) miteinander verglichen. Als auffällig wurden Leistungen unterhalb von einer (SD 1), 1,5 (SD 1,5) und zwei Standardabweichungen (SD 2) bezeichnet. Wobei sich die Standardabweichungen auf die in den Testhandbüchern Normstichproben beziehen (anhand einer neuropsychologischen Testung oder einer Skala für globale kognitive Fähigkeiten). Gleichzeitig durfte das kognitive Defizit nicht so stark ausgeprägt sein, dass eine Einschränkung der Alltagsaktivität vorlag. Dieser Aspekt wurde sichergestellt, indem die Probanden und deren Angehörigen über die Alltagsaktivität befragt wurden. Darüber hinaus wurden die Probanden während der Testung im Verhalten bei Alltagsaufgaben beobachtet.

2.4.2 Klassifikation von PDD

Als PDD Patienten wurden Probanden definiert, welche die Kriterien der Movement Disorders Society Task Force erfüllten (Emre et al. 2007, Dubois et al. 2007). Voraussetzung für die PDD war die definitive Diagnose der PD. Kognitive Defizite durften frühestens ab dem ersten Erkrankungsjahres aufgetreten sein, hierzu wurden die Probanden befragt. Es musste eine

Funktionseinschränkung in mehr als einer kognitiven Domäne vorliegen (siehe 2.4.1). Diese kognitiven Defizite mussten, das alltägliche Leben in den unterschiedlichen Bereichen beeinträchtigen. Die Probanden wurden während der Testung beobachtet, wie sie Alltagsaufgaben bewältigen. Hierbei wurde darauf geachtet, dass falls es eine Beeinträchtigung gab, diese nicht aufgrund einer motorischen Genese vorlagen.

2.4.3 Statistische Auswertung und Datenanalyse

Ermittlung der Normtestwerte:

Die Ergebnisse der CERADplus Testrohre wurden in alters-, geschlechts-, und ausbildungskorrigierte Normwerte (Prozentränge und z- Werte) umgewandelt. Alters- und bildungsnormiert wurden der Tower of London und der Go/Nogo. Nur alterskorrigiert wurden der PANDA, der Figurentest, das Zahlennachsprechen, die Objekterkennung und der Test logisches Gedächtnis. Für den BAXT gingen Rohwerte in die Analyse ein, anhand Referenzwerte in einer gesunden Kontrollgruppe wurden die Cut- Off Werte bestimmt.

Klassifikation der Gruppen und Ermittlung der Cut- Off Werte:

Es erfolgte sowohl für den Zeitpunkt Baseline als auch für den Zeitpunkt des Follow- up, die Einteilung der Probanden in die Gruppen PD, PD- MCI und PDD. Hierbei wurden die bereits genannten Kriterien angewandt. Als Cut- Off Wert wurde nicht nur ein Wert festgelegt, sondern dieselbe Einteilung wurde mit drei verschiedenen Cut- Off Werten (-1 Standardabweichung, -1,5 Standardabweichung, -2 Standardabweichungen) durchgeführt. Für jeden Cut- Off Wert wurde die Anzahl der eingruppierten Probanden in die jeweilige Gruppe bestimmt.

Statistische Analyse:

Die erhobenen Daten wurden in eine Microsoft Access- Datenbank (Version 2003) eingegeben. Die Auswertung und Analyse der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS® Statistics 20.0 (Chicago, Illinois, USA).

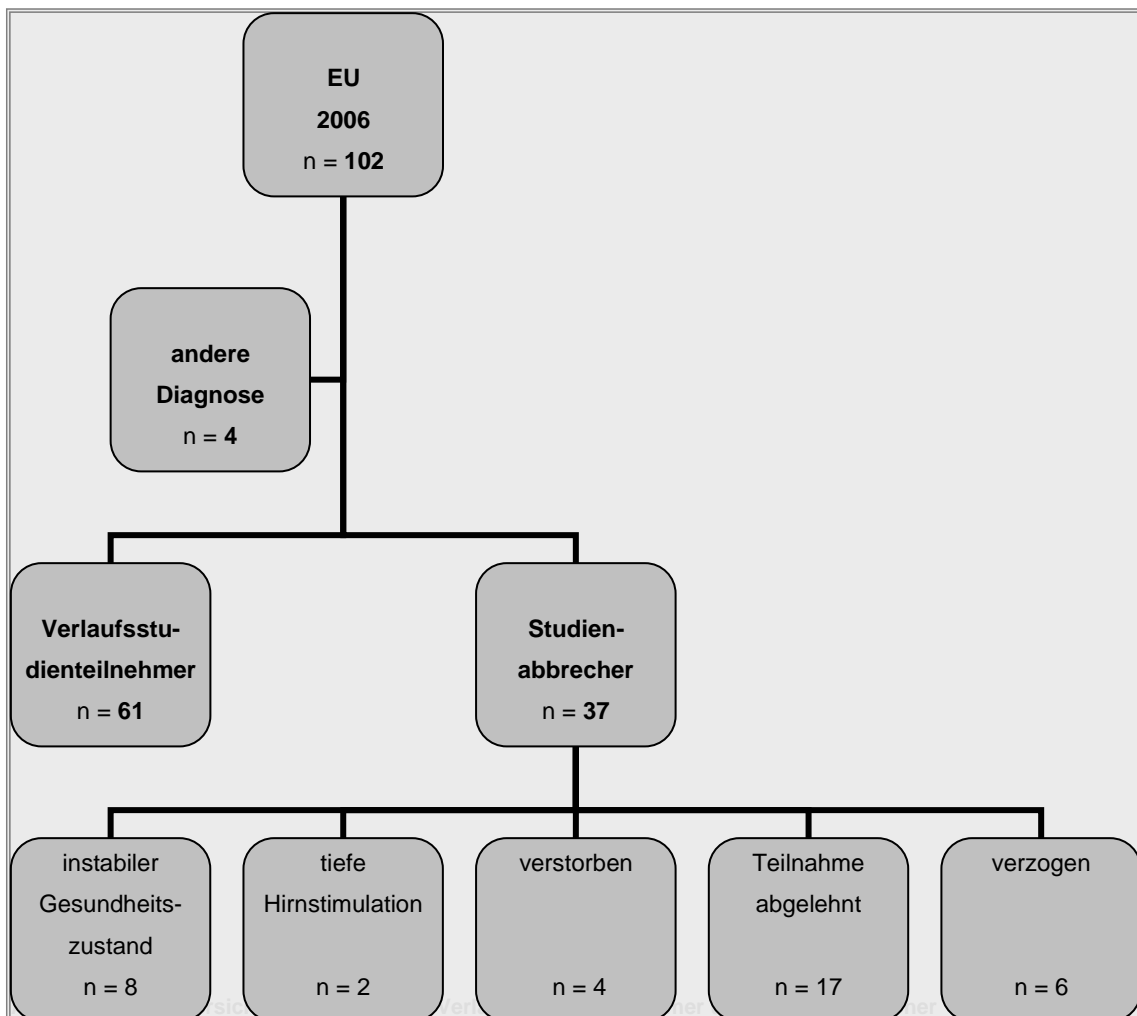
Bei den numerischen Daten wurde der Mittelwert berechnet und die Standardabweichung angegeben. Bei den nicht- numerischen Daten erfolgte die

Angabe der betreffenden Probanden in Anzahl und Prozent. Für die Auswertung neuropsychologische Testung wurde jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung der Tests zum Zeitpunkt Baseline und Follow- up für PD und PD- MCI bestimmt. Dann wurde der p- Wert für die Zwischengruppe der Baseline bestimmt, das heißt gibt es einen Unterschied zwischen PD und PD- MCI zum Zeitpunkt der Baseline. Der Vergleich der Gruppen zu einem Zeitpunkt erfolgt mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse. Gegebenenfalls wurde der korrigierte p- Wert bei nachweislicher Differenz der Varianzen zwischen den Gruppen (Levene- Test) für die Dateninterpretation verwendet. Beim Vergleich der Gruppen über die Zeit wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung und dem zusätzlichen Faktor (ohne Messwiederholung) Gruppe gerechnet. Es wurde geschaut, ob sich über die Zeit eine signifikante Änderung in der betreffenden Variablen ergeben hat (Haupteffekt), das heißt ob sich im Verlauf etwas verändert hat. Zuletzt wurde bestimmt, ob es einen Effekt für eine spezifische Gruppe über die Zeit gab. Der Gruppenvergleich kategorialer Daten erfolgte mittels Chi- Quadrat Test. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ (p- Wert ist der Signifikanzwert) festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienteilnehmer und Studienabbrecher

Im Jahr 2006 hatten 102 Studienteilnehmern an der Erstuntersuchung teilgenommen. Eine Übersicht über die Anzahl der Verlaufsstudienteilnehmer und Gründe für einen Studienabbruch ergibt sich aus der Abbildung 3.1.



EU: Erstuntersuchung; n: Anzahl

Von den 102 Studienteilnehmern, welche im Jahr 2006 an der Erstuntersuchung teilgenommen hatten, mussten vier Probanden retrospektiv aus der Studie ausgeschlossen werden, aufgrund einer zwischenzeitlichen anderen Diagnose als Morbus Parkinson. Die Daten dieser vier Probanden wurden nicht in der Datenanalyse berücksichtigt. Aufgrund dessen wird im

Verlauf von 98 Studienteilnehmern im Jahr 2006 ausgegangen. Es konnten 61 Probanden erneut untersucht und in die Verlaufsstudie eingeschlossen werden.

Somit ergaben sich 37 Studienabbrecher, die aus den nachfolgend genannten Gründen, nicht an einer Verlaufsuntersuchung teilnahmen. Bei acht Probanden hat sich der Gesundheitszustand dahingehend verschlechtert, dass eine erneute Studienteilnahme nicht zumutbar war. Einen Hirnstimulator hatten zwei Probanden innerhalb der zwei Jahre erhalten. Vier Probanden waren verstorben, sechs Probanden verzogen und 17 Probanden lehnten eine erneute Studienteilnahme ab.

3.2 Charakterisierung von Verlaufsstudienteilnehmer und Studienabbrecher

Tabelle 3.1: Charakterisierung der Verlaufsstudienteilnehmer und der Studienabbrecher

Variable	EU Probanden gesamt	Verlaufsstudien- teilnehmern	Studien- abbrecher	p- Wert*
Probandenanzahl (n)	98	61	37	
Demographische Daten				
Alter in Jahren (MW±SD)	67,8 ± 6,6	67,9 ± 6,6	67,8 ± 6,8	0,961
Geschlecht männlich in %(n)	66,3 (65)	65,6 (40)	67,6 (25)	1,000
Bildungsstatus				
Bildungsjahre (MW±SD)	12,6 ± 2,9 ⁺⁺	12,5 ± 2,7	12,8 ± 3,2 ⁺⁺	0,602
Schulpflicht erfüllt %(n)	13,3 (13)	14,8 (9)	10,8 (4)	
Mittlere Reife %(n)	57,1(56)	59,0 (36)	54,1 (20)	
Abitur %(n)	7,1 (7)	4,9 (3)	10,8 (4)	0,101
part. Hochschulabschluss %(n)	7,1 (7)	11,5 (7)	0 (0)	
Studium beendet %(n)	13,3 (13)	8,2 (5)	21,6 (8)	
Graduiert %(n)	2,0 (2)	1,6 (1)	2,7 (1)	
Klinische und motorische Parameter				
Erkrankungsjahre (MW±SD)	6,9 ± 5,4	5,7 ± 4,7	8,8 ± 6,0	0,010
UPDRS- III (MW±SD)	27,5 ± 11,6	25,4 ± 10,4	31,0 ± 12,8	0,021
Hoehn und Yahr 1,0/1,5 in %	11,2 / 4,1	11,5 / 4,9	10,8 / 2,7	
Hoehn und Yahr 2,0/2,5 in %	42,9 / 29,6	45,9 / 32,8	37,8 / 24,3	0,132
Hoehn und Yahr 3,0 in %	9,3	3,3	18,9	
Hoehn und Yahr 4,0 in %	3,1	1,6	5,4	
LEDD in mg (MW±SD)	592,7± 439,2	504,0 ± 387,0	739,1± 484,5	0,009
Neuropsychologische Parameter				
BDI 0 – 11 RW %(n)	74,5 (73)	73,8 (45)	75,7 (28)	
BDI 12 – 17 RW in %(n)	17,3 (17)	18,0 (11)	16,2 (6)	1,000
BDI ab 18 RW in %(n)	8,2 (8)	8,2 (5)	8,1 (3)	
MMSE (MW±SD)	26,8 ± 2,4	27,3 ± 2,1	26,1 ± 2,8	0,023
PANDA (MW±SD)	19,8 ± 5,5 ⁺	20,9 ± 5,0 ⁺	18,2 ± 5,9	0,023

BDI: Becks- Depressions- Inventar; EU: Erstuntersuchung; LEDD: L- dopa equivalent daily dose; mg: Milligramm; MMSE: Mini- Mental State Examination; MW: Mittelwert; n: Anzahl; p: Signifikanzniveau; PANDA: Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; part.: partieller; RW: Rohwert; SD: Standardabweichung; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; %: Prozent; ±: plus/minus; * der p- Wert bezieht sich auf die Drop- out und die Follow- up Probanden. ⁺ keine Daten von zwei Probanden so dass der Wert mit 96 Probanden bzw. 59 Probanden zustande kommt. ⁺⁺ keine Daten von einem Probanden, so dass der Wert mit 97 Probanden bzw. 36 Probanden zustande kommt.

Um die Repräsentation der Verlaufskohorte zu verifizieren, wurden die wesentlichen Parameter zwischen den Studienabbrechern und den Verlaufsstudienteilnehmern untersucht (siehe Tabelle 3.1).

Bei den demographischen Daten zeigte sich, dass beide Gruppen mit 68 Jahren im Mittelwert gleich alt waren. Sowohl bei den Studienabbrechern (66 %) als auch bei den Verlaufsstudienteilnehmern (68 %) waren die Männer in der Überzahl, jedoch war der Anteil der Männer in beiden Gruppen vergleichbar hoch ($p= 1,000$).

Beim Bildungsstatus fand sich sowohl bei den Bildungsjahren, bei beiden Gruppen nahezu 13 Jahre im Mittelwert ($p= 0,602$), als auch beim höchsten erreichten Bildungsabschluss ($p= 0,101$), keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Von einem Studienabbrecher konnten die gesamt Bildungsjahre nicht ermittelt werden, so dass sich die Zahlen der Studienabbrecher in dieser Kategorie auf 36 Probanden beziehen.

Hinsichtlich der klinischen Parameter zeigte sich bei den Erkrankungsjahren, dass die Studienabbrecher signifikant ($p= 0,010$) länger - im Schnitt drei Jahre - unter der Erkrankung litten als die Probanden der Verlaufskohorte.

Die Studienabbrecher waren motorisch signifikant (UPDRS- III $p= 0,021$) schwerer betroffen, als die Probanden der Verlaufskohorte und nahmen mehr dopaminerge Medikation ein ($p= 0,009$). Der Hoehn und Yahr Wert unterschied sich jedoch zwischen beiden Gruppen nicht ($p= 0,123$).

In der Stimmung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p= 1,000$). Probanden beider Gruppen waren nahezu gleichhäufig an keiner, an einer leichten bzw. an einer schweren Depression erkrankt.

Im Vergleich der kognitiven Screeningverfahren (MMSE und PANDA) zeigte sich, dass die Studienabbrecher ein signifikant ($p= 0,023$) schlechteres Testergebnis aufwiesen als die Verlaufskohorte. Bei zwei Probanden konnte der PANDA nicht durchgeführt werden, so dass sich die Daten jeweils auf 96 Probanden bzw. 59 Probanden beziehen.

Bezüglich der kognitiven Klassifikation (siehe Abbildung 3.2) fiel auf, dass mit 11 PDD Patienten viele Schwerbetroffene (73,3 % der PDD Patienten der

Erstuntersuchung) die Studie abgebrochen haben. Von den Probanden ohne Demenz setzten anteilmäßig mehr Probanden die Studie fort, als dass sie abbrachen. Bei den PD- MCI Probanden kam es auf den zugrunde gelegten Cut- Off Wert an. Bei einem liberalen Cut- Off Wert (Standardabweichung (SD) -1) brachen bei 22 PD- MCI Probanden weniger Probanden die Studie ab, als dass sie fortsetzten (39 PD- MCI Probanden). Mit einem strengen Cut- Off Wert (SD -2) brachen mit sechs PD- MCI Probanden mehr die Studie ab, als an der Verlaufsstudie teilnahmen (fünf PD- MCI Probanden).

3.3 Veränderung der Kognition der Studienteilnehmer im Verlauf von zwei Jahren

3.3.1 Klassifizierungsanteile gesamt

Aus der Abbildung 3.2 wird ersichtlich, wie sich die Anteile von PDnD Probanden (grün dargestellt), PD- MCI Probanden (gelb dargestellt), PDD Probanden (rot dargestellt) in der Gesamtzahl nach zwei Jahre verändert haben.

Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurde der Anteil der PDD Probanden in jedem Tortendiagramm mit unterschiedlichem Cut- Off Werte aufgenommen. Die Vergabe der Diagnose einer Demenz erfolgte Cut- Off unabhängig, in Abhängigkeit des Vorliegens von bedeutsamen Alltagseinschränkungen. Drei Probanden (4,9 %) entwickelten nach zwei Jahren eine Demenz.

Der Anteil der Parkinsonpatienten ohne kognitive Einschränkungen (PDnD) nahm ab. Wie stark, war jeweils abhängig vom gewählten Cut- Off Wert.

Bei einer SD von -1 ging der Anteil der PDnD um 14,7 % zurück, bezogen auf die gesamt Studienteilnehmer. Bei einem Cut- Off Wert von SD -1,5 betrug der Rückgang minus 4,9 %. Bei einem Cut- Off Wert von SD -2 waren es minus 8,2 %. Der Anteil der PD- MCI Probanden entwickelte sich je nach Cut- Off Wert unterschiedlich. Er nahm zu bei einem Cut- Off Wert von SD -1 (plus 9,9 %) und SD -2 (plus 3,3 %). Bei einem Cut- Off Wert von SD -1,5 blieb der PD- MCI Probanden Anteil konstant (± 0 %).

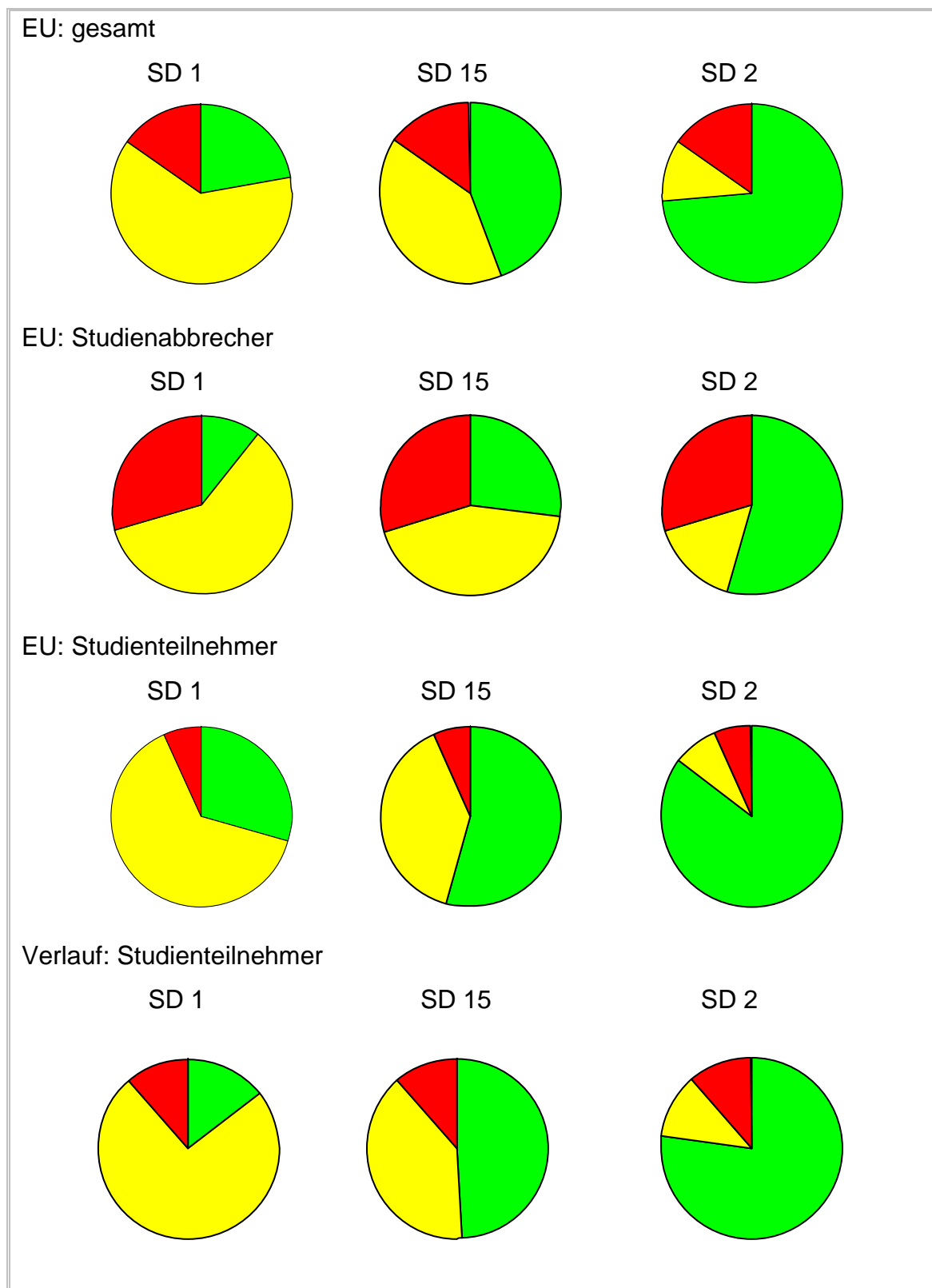


Abbildung 3.2: Klassifizierungsanteile

EU: Erstuntersuchung; SD: Standardabweichung. PDnD (Parkinson's disease non dementia) sind grün dargestellt, PD-MCI (Parkinson's disease mild cognitive impairment) sind gelb dargestellt, PDD (Parkinson Demenz) sind rot dargestellt.

3.3.2 Klassifizierungsverlauf der einzelnen Probanden

Durch Vergleich der Erst- und der Verlaufsuntersuchung wurde beurteilt, wie sich die Klassifikation der Kognition eines jeden einzelnen Probanden verhielt. Hierbei wurde ersichtlich, dass der größere Anteil der Probanden nach zwei Jahren gleich klassifiziert wurde. Wie sich die Einteilung bei jedem einzelnen Probanden verändert hat, wird aus den Abbildungen 3.3, 3.4 und 3.5 ersichtlich. Die Abbildungen sind nach den verschiedenen Cut- Off Werten unterteilt.

Klassifizierungsverlauf der einzelnen Probanden bei einem Cut- Off Wert von SD -1

Die Probanden, welche bei der Erstuntersuchung als PDnD eingestuft wurden, wurden zu etwas mehr als einem Viertel (n= 5) in der Verlaufsstudie wieder als PDnD eingestuft. Knapp dreiviertel der ursprünglichen PDnD Probanden (n= 13) verschlechterten sich in die Kategorie PD- MCI multiple Domäne. Keiner aus der ursprünglichen PDnD Gruppe wechselte in die Kategorie PD- MCI single Domäne oder PDD.

Die Probanden, welche zuerst in die PD- MCI single Domäne (n= 4) eingestuft wurden, wechselten geschlossen in die PD- MCI multiple Domäne (n= 4).

Diejenigen, die zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in die PD- MCI multiple Domäne (n= 35) kategorisiert wurden, fanden sich nach der Verlaufsstudie in allen vier möglichen Domänen wieder. Vier verbesserten sich zu PDnD. Einer wechselte in die PD- MCI single Domäne. Etwas mehr als dreiviertel (n= 27) blieben in der PD- MCI multiple Domäne. Drei konvertierten aus der PD- MCI multiplen Domäne zu PDD.

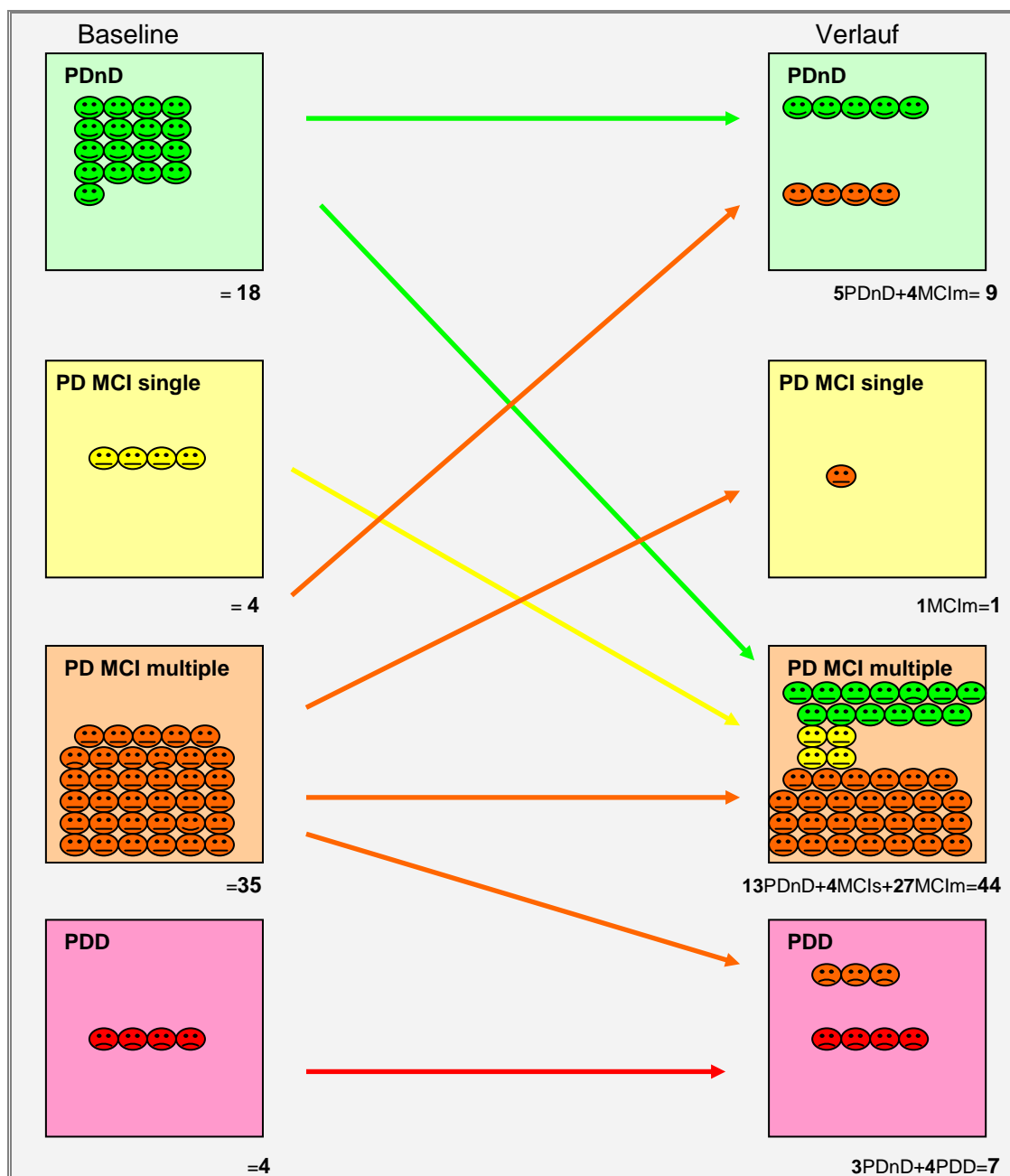


Abbildung 3.3: Übersicht über Klassifizierung und Verlauf im Detail bei Cut- Off Wert: SD -1

PD MCIIm: Parkinson's disease mild cognitive impairment multiple Domäne, PD MCIIs: Parkinson's disease mild cognitive impairment single Domäne, PDD: Parkinson Demenz, PDnD: Parkinson's disease non dementia.

Klassifizierungsverlauf des einzelnen Probande bei einem Cut- Off Wert von SD -1,5

Von den ursprünglich als PDnD Kategorisierten blieben drei Viertel (n= 25) nach der Verlaufsstudie in derselben Gruppenzuteilung. Ein Proband wechselte von PDnD in die PD- MCI single Domäne Kategorie. Sieben aus der PDnD Gruppe wurden nach der Verlaufsstudie in die Gruppe PD- MCI multiple Domäne eingeteilt. Die Probanden, die als PD- MCI single Domäne (n= 3) eingestuft wurden, wechselten geschlossen zu MCI multiple Domäne (n= 3).

Von den PD- MCI multiple Domäne Probanden (n= 21) blieb der größte Anteil (n= 13) nach der Verlaufsstudie in derselben Kategorie. Fünf verbesserten sich zu PDnD. Drei konvertierten aus der Kategorie PD- MCI multiple Domäne zu PDD.

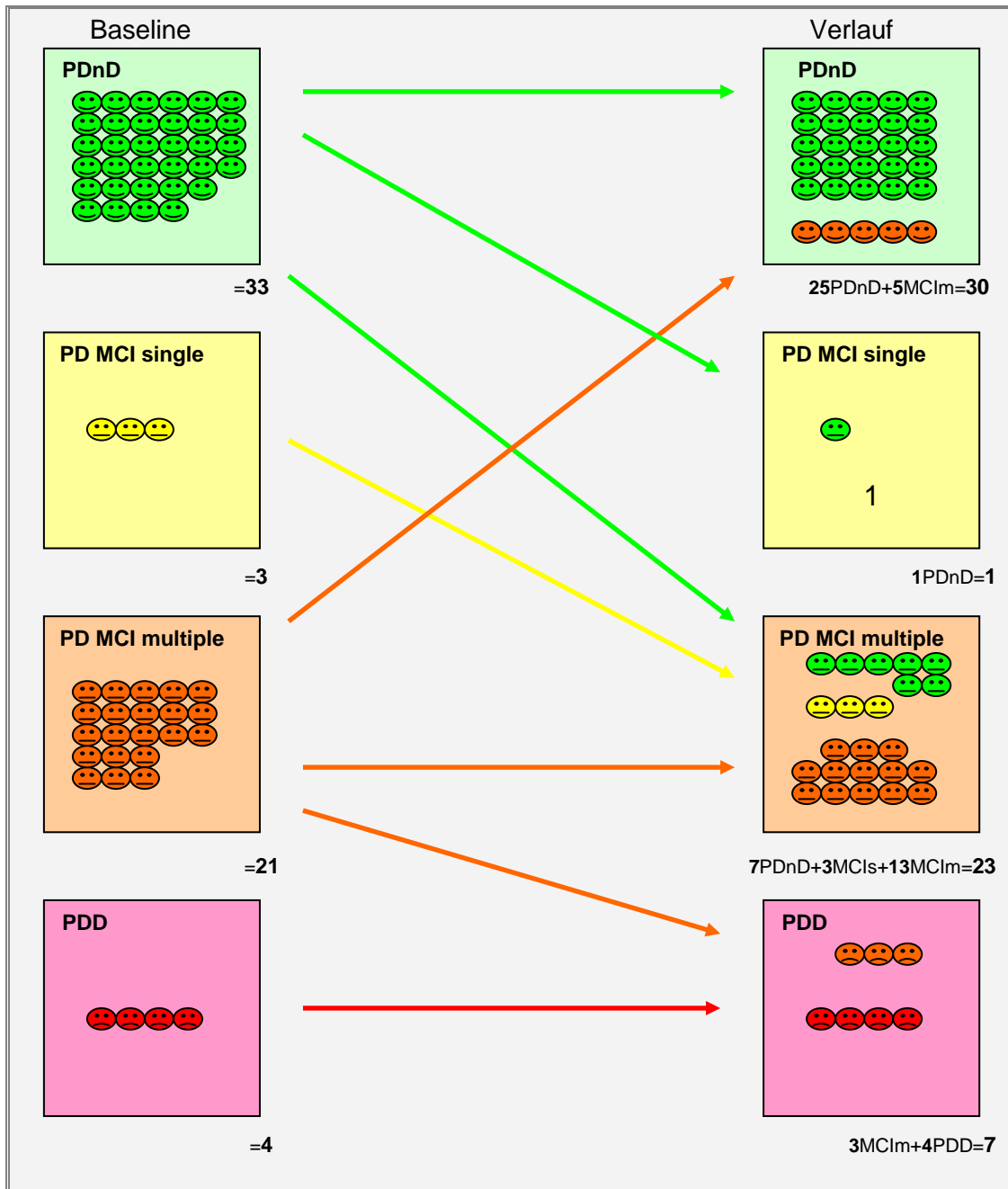


Abbildung 3.4: Übersicht über Klassifizierung und Verlauf im Detail bei Cut- Off Wert: SD -1,5

PD MCI: Parkinson's disease mild cognitive impairment multiple Domäne, PD MCIs: Parkinson's disease mild cognitive impairment single Domäne, PDD: Parkinson Demenz, PDnD: Parkinson's disease non dementia.

Klassifizierungsverlauf des einzelnen Probanden bei einem Cut- Off Wert von SD -2

Über 87,5 % (n= 45) der PDnD Probanden wurden nach der Verlaufsstudie in dieselbe Gruppe eingestuft. Ein ursprünglicher PDnD Proband wurde in die Kategorie PD MCI single Domäne eingestuft, vier wurden in die Gruppe PD MCI multiple Domäne kategorisiert. Zwei konvertierten von der PDnD Gruppe direkt in die Kategorie PDD. Der einzige Proband der Gruppe PD- MCI single Domäne verbesserte sich in die Gruppe PDnD. Die Hälfte (n= 2) der PD- MCI multiple Domäne Probanden blieb in dieser Kategorie. Ein Proband, der ursprünglich in die PD- MCI multiple Domäne eingestuft worden war, wechselte in die Gruppe PDnD. Ein Proband aus der PD- MCI multiple Domäne konvertierte zu PDD.

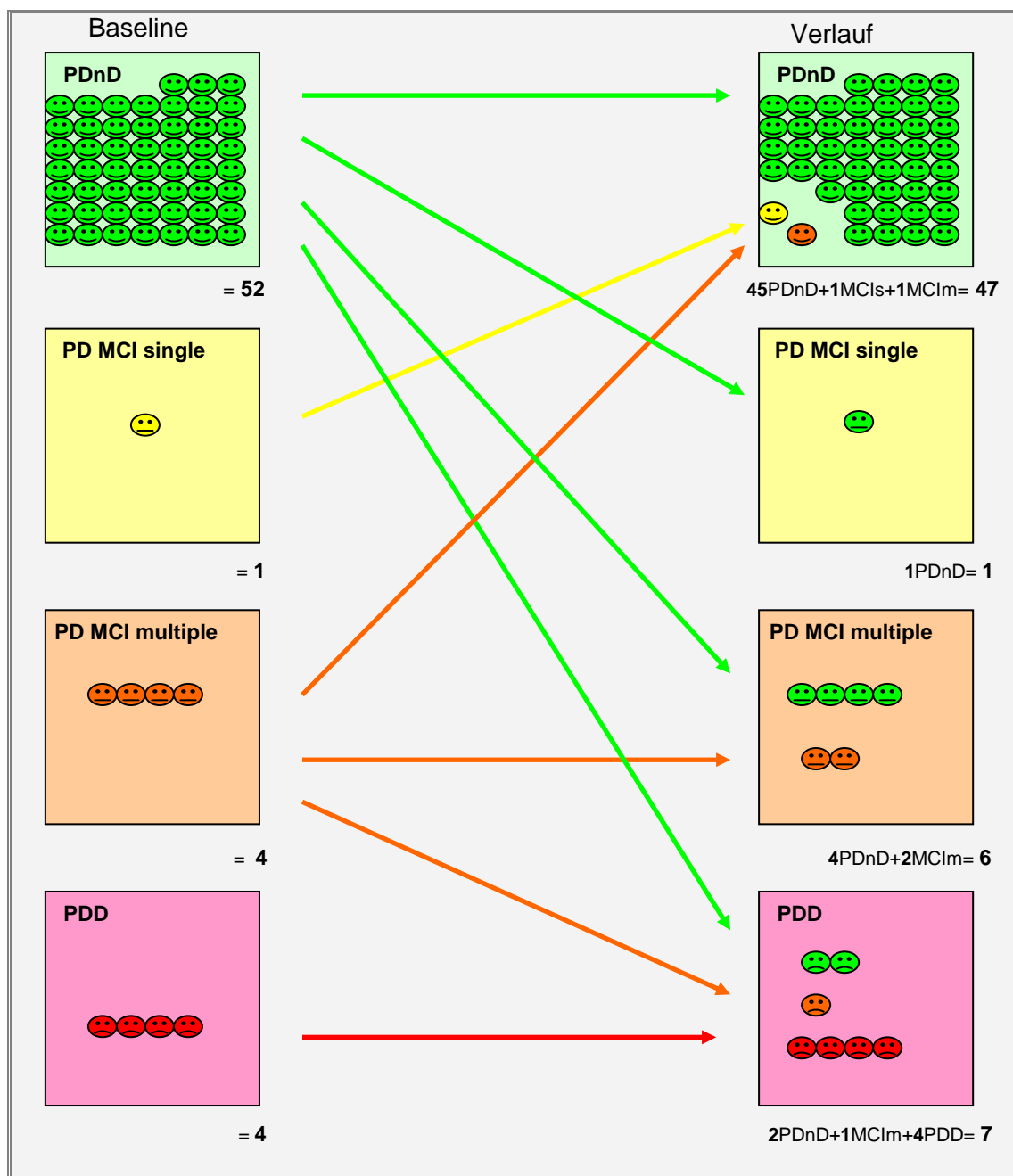


Abbildung 3.5: Übersicht über Klassifizierung und Verlauf im Detail bei Cut- Off Wert: SD - 2

PD MCI_m: Parkinson's disease mild cognitive impairment multiple Domäne, PD MCI_s: Parkinson's disease mild cognitive impairment single Domäne, PDD: Parkinson Demenz, PDnD: Parkinson's disease non dementia.

Auffallende Tendenzen

Unabhängig vom Cut- Off Wert wurden alle Probanden, die zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung als PDD diagnostiziert worden waren, nach der Verlaufsstudie in dieser Diagnose bestätigt. Die neukonvertierten PDD Probanden kamen ausschließlich aus der Gruppe PD- MCI multiple Domäne mit Ausnahme von zwei Probanden, die bei SD -2 aus der Kategorie PDnD konvertierten. Bei einem Cut- Off von SD -1 und SD -1,5 wechselten die PD- MCI single Domäne Probanden geschlossen in die Kategorie PD- MCI multiple Domäne. Es zeichnete sich Cut- Off Wert unabhängig eine Verbesserungstendenz von der Kategorie PD- MCI multiple Domäne in die Gruppe der PDnD ab.

3.4 Untersuchung der Domänen und Untersuchungsinstrumente auf Abbildung von Progression bzw. Sensitivität für Progression und Trennschärfe

Alle sechs Domänen wurden schematisch auf die folgenden Kriterien untersucht.

- Trennt die Domäne bzw. der Test zwischen PDnD und PD- MCI und zu welchem Zeitpunkt der Untersuchung?
- Zeigt die Domäne bzw. der Test Progression an?
- Ist die Domäne bzw. der Test resistent gegenüber Lerneffekten?

Bei allen Domänen wurden die Effekte auch im Hinblick auf die Abhängigkeit bzw. Unabhängigkeit bezüglich des verwendeten Cut- Off Wertes betrachtet (siehe Tabellen: 3.2, 3.3 und 3.4). Die Cut- Off Werte werden im weiteren Verlauf bei SD -1 als liberal, bei SD -1,5 als mäßig und bei SD -2 als rigide bezeichnet.

Neuropsychologische Testergebnisse: Erstuntersuchung und Verlauf im Vergleich (Cut- Off: SD -1)

Tabelle: 3.2: Neuropsychologische Testergebnisse: Erstuntersuchung und Verlauf im Vergleich (Cut- Off: SD -1)

B: Baseline, CERAD: Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease, F: Follow- up, G: Gruppe, GxT: Gruppe über Zeit, MMSE: Mini- Mental State Examination, MW: Mittelwert, NAI: Nürnberger- Alters- Inventar, p: Signifikanzniveau, PD: Parkinson's disease, PD- MCI: Parkinson's disease mild cognitive impairment, PR: Prozentrang, RW: Rohwert, SD: Standardabweichung, T: Zeit, TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, VOSP: visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung, WMS- R: revidierte Fassung des Wechsler- Gedächtnistests, %: Prozent, ±: plus/minus, <: kleiner.

	Baseline (B)			Follow- up (F)			Zwischen- gruppen B	Zwischen- gruppen F	G	Zeit	G x T
	Total	PD	PD- MCI	total	PD	PD- MCI					
Prozentualer Anteil (%)	100	31,6	68,4	100	31,6	68,4	p- Werte				
Neurologische Einschätzung (MW±SD)											
UPDRS- III	24,77 ± 10,00	22,00 ± 7,75	26,05 ± 10,73	25,61 ± 10,63	20,28 ± 8,44	28,08 ± 10,73	0,182	0,009	0,018	0,918	0,209
Neuropsychologische Einschätzung (MW±SD)											
MMSE	27,60 ± 1,60	28,72 ± 1,36	27,08 ± 1,44	27,49 ± 2,18	28,44 ± 1,25	27,05 ± 2,38	<0,001	0,024	0,001	0,614	0,675
Exekutive Funktion (PR±SD)											
Trail Making Test Teil B	69,12 ± 31,78	77,39 ± 27,37	65,31 ± 33,26	52,63 ± 35,41	61,28 ± 32,15	48,64 ± 36,52	0,185	0,213	0,148	0,001	0,951
Tower of London	49,70 ± 23,78	47,61 ± 26,62	50,67 ± 51,00	55,09 ± 28,42	55,56 ± 30,91	54,87 ± 27,62	0,656	0,934	0,848	0,168	0,669
NAI: Zahlennachsprechen	67,82 ± 27,61	81,78 ± 20,50	61,38 ± 28,30	61,28 ± 30,21	66,00 ± 33,19	59,10 ± 28,93	0,008	0,428	0,068	0,009	0,049
NAI: Figurentest	61,05 ± 20,59	65,39 ± 19,26	59,05 ± 21,11	56,12 ± 27,15	63,56 ± 26,10	52,69 ± 27,26	0,284	0,162	0,111	0,343	0,600
Berliner Apraxie Test (RW±SD)	38,74 ± 3,15	40,44 ± 2,38	37,95 ± 3,18	35,32 ± 3,73	36,78 ± 2,44	34,64 ± 4,05	0,004	0,043	0,004	<0,001	0,740
Wortliste lernen und aus dem Gedächtnis abrufen (PR±SD)											
CERAD: Wortliste lernen	35,23 ± 26,31	54,39 ± 20,49	26,38 ± 24,04	42,46 ± 34,03	59,72 ± 29,03	34,49 ± 33,52	<0,001	0,008	<0,001	0,165	0,773
CERAD: Wortliste abrufen	41,47 ± 28,93	61,28 ± 27,50	32,33 ± 24,97	45,37 ± 29,96	64,33 ± 25,12	36,62 ± 28,14	<0,001	0,001	<0,001	0,367	0,880
CERAD: Wortliste wiedererkennen	44,93 ± 34,28	65,06 ± 24,73	35,64 ± 34,32	55,77 ± 31,30	70,11 ± 20,08	49,15 ± 33,48	0,002	0,017	0,001	0,045	0,354
CERAD: Intrusionen	50,32 ± 30,10	59,28 ± 26,50	46,18 ± 31,08	45,44 ± 32,41	54,22 ± 31,56	41,38 ± 32,39	0,128	0,167	0,058	0,396	0,982
Aufmerksamkeit (PR±SD)											
TAP: physische Alertness	55,28 ± 26,68	54,00 ± 24,49	55,87 ± 27,92	56,67 ± 28,62	54,61 ± 22,66	57,62 ± 31,22	0,808	0,716	0,733	0,742	0,874
TAP: Go/Nogo	51,30 ± 32,64	68,89 ± 24,87	43,18 ± 32,85	49,30 ± 35,58	61,22 ± 30,58	43,79 ± 36,73	0,005	0,086	0,012	0,409	0,333
Logisches Gedächtnis (PR±SD)											
WMS-R: Logisches Gedächtnis I	31,35 ± 27,25	46,50 ± 23,44	24,36 ± 26,26	33,43 ± 31,86	43,92 ± 34,17	28,59 ± 29,95	0,003	0,092	0,011	0,835	0,391
WMS-R: Logisches Gedächtnis II	32,77 ± 28,11	47,28 ± 24,21	26,08 ± 27,57	33,63 ± 31,86	42,61 ± 34,52	29,49 ± 30,12	0,007	0,150	0,024	0,870	0,295
Praxis und visuelle Funktion (PR±SD)											
CERAD: konstruktive Praxis	49,70 ± 32,55	66,06 ± 21,61	42,15 ± 34,17	31,96 ± 35,47	41,50 ± 36,76	27,56 ± 34,45	0,009	0,170	0,005	0,006	0,469
CERAD: Praxis abrufen	39,60 ± 35,05	62,89 ± 31,42	28,85 ± 31,51	41,89 ± 33,79	58,78 ± 32,58	34,10 ± 31,78	<0,001	0,009	<0,001	0,921	0,419
VOSP: Objekterkennung	48,19 ± 31,59	64,83 ± 28,69	40,52 ± 30,18	44,99 ± 27,23	57,81 ± 27,17	39,08 ± 25,47	0,006	0,014	0,002	0,368	0,551
Psychomotor. Geschwindigkeit und Sprachproduktion (PR±SD)											
CERAD: verbale Flüssigkeit	40,74 ± 28,21	52,83 ± 29,13	35,15 ± 26,30	35,79 ± 25,16	36,72 ± 22,80	35,36 ± 26,46	0,026	0,851	0,155	0,030	0,026
CERAD: Boston Naming Test	53,68 ± 31,11	60,72 ± 26,25	50,44 ± 32,91	48,82 ± 32,33	55,94 ± 29,38	45,54 ± 33,45	0,249	0,262	0,182	0,315	0,990
Trail Making Test Teil A	61,67 ± 31,26	79,17 ± 20,81	53,59 ± 32,16	43,58 ± 30,72	56,44 ± 29,43	37,64 ± 29,82	0,003	0,030	0,003	<0,001	0,432

Neuropsychologische Testergebnisse: Erstuntersuchung und Verlauf im Vergleich (Cut- Off SD -1,5)

Tabelle 3.3: Neuropsychologische Testergebnisse: Erstuntersuchung und Verlauf im Vergleich (Cut- Off SD -1,5)

B: Baseline, CERAD: Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease, F: Follow- up, G: Gruppe, GxT: Gruppe über Zeit, MMSE: Mini- Mental State Examination, MW: Mittelwert, NAI: Nürnberger- Alters- Inventar, p: Signifikanzniveau, PD: Parkinson's disease, PD- MCI: Parkinson's disease mild cognitive impairment, PR: Prozentrang, RW: Rohwert, SD: Standardabweichung, T: Zeit, TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, VOSP: visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung, WMS- R: revidierte Fassung des Wechsler- Gedächtnistests, %: Prozent, ±: plus/minus, <: kleiner.

	Baseline (B)			Follow- up (F)			Zwischen- gruppen B	Zwischen- gruppen F	G	Zeit	G x T
	total	PD	PD- MCI	total	PD	PD- MCI					
Prozentualer Anteil (%)	100	57,9	42,1	100	57,9	42,1	p- Werte				
Neurologische Einschätzung (MW±SD)											
UPDRS- III	24,77 ± 10,00	23,70 ± 8,96	26,25 ± 11,30	25,61 ± 10,63	23,58 ± 10,96	28,42 ± 9,69	0,346	0,090	0,123	0,468	0,417
Neuropsychologische Einschätzung (MW±SD)											
MMSE	27,60 ± 1,60	28,15 ± 1,72	26,83 ± 1,05	27,49 ± 2,18	28,21 ± 1,50	26,50 ± 2,59	0,002	0,003	<0,001	0,629	0,486
Exekutive Funktion (PR±SD)											
Trail Making Test Teil B	69,12 ± 31,78	77,39 ± 26,40	57,75 ± 35,45	52,63 ± 35,41	57,34 ± 34,10	46,58 ± 37,01	0,020	0,275	0,060	<0,001	0,273
Tower of London	49,70 ± 23,78	50,39 ± 25,75	48,75 ± 21,28	55,09 ± 28,42	55,70 ± 28,09	54,25 ± 29,46	0,799	0,851	0,790	0,193	0,981
NAI: Zahlennachsprechen	67,82 ± 27,61	70,82 ± 28,20	63,71 ± 26,82	61,28 ± 30,21	61,21 ± 31,12	61,38 ± 29,58	0,342	0,984	0,627	0,071	0,266
NAI: Figurentest	61,05 ± 20,59	62,73 ± 19,64	58,75 ± 22,05	56,12 ± 27,15	61,48 ± 25,15	48,75 ± 28,59	0,476	0,080	0,100	0,166	0,279
Berliner Apraxie Test (RW±SD)	38,74 ± 3,15	39,58 ± 2,67	37,58 ± 3,45	35,32 ± 3,73	36,67 ± 2,98	33,46 ± 3,92	0,017	0,001	0,001	<0,001	0,229
Wortliste lernen und aus dem Gedächtnis abrufen (PR±SD)											
CERAD: Wortliste lernen	35,23 ± 26,31	46,70 ± 25,31	19,46 ± 18,60	42,46 ± 34,03	57,45 ± 31,69	21,83 ± 25,62	<0,001	<0,001	<0,001	0,147	0,352
CERAD: Wortliste abrufen	41,47 ± 28,93	52,21 ± 29,73	26,71 ± 20,36	45,37 ± 29,96	55,73 ± 28,54	31,13 ± 22,50	0,001	0,002	<0,001	0,301	0,906
CERAD: Wortliste wiedererkennen	44,93 ± 34,28	59,15 ± 30,28	25,38 ± 29,94	55,77 ± 31,30	69,88 ± 20,47	36,38 ± 33,54	<0,001	<0,001	<0,001	0,014	0,975
CERAD: Intrusionen	50,32 ± 30,10	55,42 ± 28,28	43,29 ± 31,70	45,44 ± 32,41	47,48 ± 31,73	42,63 ± 33,80	0,134	0,581	0,190	0,429	0,503
Aufmerksamkeit (PR±SD)											
TAP: phasische Alertness	55,28 ± 26,68	54,24 ± 26,55	56,71 ± 27,37	56,67 ± 28,62	52,21 ± 25,98	62,79 ± 31,43	0,734	0,170	0,330	0,543	0,226
TAP: Go/Nogo	51,30 ± 32,64	57,48 ± 31,58	42,79 ± 32,79	49,30 ± 35,58	55,39 ± 34,57	40,92 ± 35,96	0,094	0,131	0,077	0,624	0,979
Logisches Gedächtnis (PR±SD)											
WMS-R: Logisches Gedächtnis I	31,35 ± 27,25	44,67 ± 25,84	13,04 ± 16,58	33,43 ± 31,86	46,74 ± 33,06	15,13 ± 18,62	<0,001	<0,001	<0,001	0,580	0,999
WMS-R: Logisches Gedächtnis II	32,77 ± 28,16	47,82 ± 26,38	12,08 ± 13,81	33,63 ± 31,86	46,18 ± 32,51	16,38 ± 21,53	<0,001	<0,001	<0,001	0,714	0,415
Praxis und visuelle Funktion (PR±SD)											
CERAD: konstruktive Praxis	49,70 ± 32,55	62,91 ± 26,85	31,54 ± 31,34	31,96 ± 35,47	34,88 ± 37,19	27,96 ± 33,32	<0,001	0,472	0,002	0,014	0,056
CERAD: Praxis abrufen	39,60 ± 35,05	54,24 ± 35,47	19,46 ± 22,57	41,89 ± 33,79	50,67 ± 32,19	29,83 ± 32,80	<0,001	0,020	<0,001	0,529	0,199
VOSP: Objekterkennung	48,19 ± 31,59	58,89 ± 28,37	33,49 ± 30,34	44,99 ± 27,23	52,61 ± 25,21	34,53 ± 26,90	0,002	0,012	0,001	0,551	0,406
Psychomotor. Geschwindigkeit und Sprachproduktion (PR±SD)											
CERAD: verbale Flüssigkeit	40,74 ± 28,21	47,73 ± 27,90	31,13 ± 26,23	35,79 ± 25,16	40,79 ± 22,40	28,92 ± 27,54	0,027	0,078	0,022	0,196	0,501
CERAD: Boston Naming Test	53,68 ± 31,12	59,18 ± 28,23	46,13 ± 33,83	48,82 ± 32,33	55,61 ± 29,45	39,50 ± 34,38	0,119	0,063	0,043	0,260	0,735
Trail Making Test Teil A	61,67 ± 31,26	64,55 ± 32,40	57,71 ± 29,84	43,58 ± 30,72	50,39 ± 30,61	34,21 ± 28,92	0,420	0,049	0,115	<0,001	0,248

Neuropsychologische Testergebnisse: Erstuntersuchung und Verlauf im Vergleich (Cut- Off: SD -2)

Tabelle 3.4: Neuropsychologische Testergebnisse: Erstuntersuchung und Verlauf im Vergleich (Cut- Off: SD -2)

B: Baseline, CERAD: Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease, F: Follow- up, G: Gruppe, GxT: Gruppe über Zeit, MMSE: Mini- Mental State Examination, MW: Mittelwert, NAI: Nürnberger- Alters- Inventar, p: Signifikanzniveau, PD: Parkinson's disease, PD- MCI: Parkinson's disease mild cognitive impairment, PR: Prozentrang, RW: Rohwert, SD: Standardabweichung, T: Zeit, TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, VOSP: visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung, WMS- R: revidierte Fassung des Wechsler- Gedächtnistests, %: Prozent, ±: plus/minus, <: kleiner.

	Baseline (B)			Follow- up (F)			Zwischen- gruppen B	Zwischen- gruppen F	G	Zeit	G x T
	total	PD	PD- MCI	total	PD	PD- MCI					
Prozentualer Anteil (%)	100	91,2	8,8	100	91,2	8,8	p- Werte				
Neurologische Einschätzung (MW±SD)											
UPDRS- III	24,77 ± 10,00	25,21 ± 10,2	20,20 ± 6,14	25,61 ± 10,63	25,19 ± 10,91	30,00 ± 6,25	0,288	0,339	0,981	0,043	0,043
Neuropsychologische Einschätzung (MW±SD)											
MMSE	27,60 ± 1,60	27,7 ± 1,64	26,60 ± 0,55	27,49 ± 2,18	27,52 ± 2,34	27,20 ± 1,64	0,147	0,758	0,352	0,665	0,433
Exekutive Funktion (PR±SD)											
Trail Making Test Teil B	69,12 ± 31,78	71,94 ± 30,05	39,80 ± 38,15	52,63 ± 35,41	54,15 ± 35,22	36,80 ± 37,38	0,029	0,299	0,077	0,158	0,313
Tower of London	49,70 ± 23,78	51,08 ± 23,56	35,40 ± 23,61	55,09 ± 28,42	56,27 ± 28,19	42,80 ± 31,09	0,161	0,316	0,147	0,383	0,878
NAI: Zahlennachsprechen	67,82 ± 27,61	69,58 ± 26,60	49,60 ± 34,57	61,28 ± 30,21	62,87 ± 30,19	44,80 ± 28,00	0,123	0,204	0,123	0,318	0,868
NAI: Figurentest	61,05 ± 20,59	61,73 ± 20,18	54,00 ± 25,93	56,12 ± 27,15	54,65 ± 26,42	71,40 ± 33,15	0,427	0,190	0,615	0,455	0,080
Berliner Apraxie Test (RW±SD)	38,74 ± 3,15	39,04 ± 2,79	35,60 ± 5,13	35,32 ± 3,73	35,46 ± 3,74	33,80 ± 3,77	0,018	0,346	0,060	0,003	0,315
Wortliste lernen und aus dem Gedächtnis abrufen (PR±SD)											
CERAD: Wortliste lernen	35,23 ± 26,31	37,77 ± 25,76	8,80 ± 16,45	42,46 ± 34,03	45,42 ± 33,96	11,60 ± 14,33	0,017	0,033	0,007	0,508	0,758
CERAD: Wortliste abrufen	41,47 ± 28,93	44,85 ± 28,00	6,40 ± 5,68	45,37 ± 29,96	47,13 ± 30,28	27,00 ± 20,43	0,004	0,153	0,014	0,084	0,165
CERAD: Wortliste wiedererkennen	44,93 ± 43,28	48,44 ± 33,79	14,80 ± 8,67	55,77 ± 31,30	57,13 ± 30,55	41,60 ± 39,24	0,011	0,293	0,038	0,006	0,099
CERAD: Intrusionen	50,32 ± 30,10	53,73 ± 29,22	8,40 ± 8,44	45,44 ± 32,41	46,40 ± 32,09	35,40 ± 37,87	0,005	0,473	0,025	0,477	0,138
Aufmerksamkeit (PR±SD)											
TAP: phasische Alertness	55,28 ± 26,68	53,62 ± 26,03	72,60 ± 30,23	56,67 ± 28,62	53,77 ± 28,03	86,80 ± 14,34	0,130	0,012	0,023	0,220	0,230
TAP: Go/Nogo	51,30 ± 32,64	55,48 ± 30,97	7,80 ± 9,55	49,30 ± 35,58	52,21 ± 34,90	19,00 ± 30,59	0,001	0,045	0,004	0,571	0,303
Logisches Gedächtnis (PR±SD)											
WMS-R: Logisches Gedächtnis I	31,35 ± 27,25	33,44 ± 27,31	9,60 ± 15,44	33,43 ± 31,86	34,32 ± 32,20	24,20 ± 29,59	0,061	0,503	0,169	0,236	0,292
WMS-R: Logisches Gedächtnis II	32,77 ± 28,16	35,50 ± 27,99	4,40 ± 2,70	33,63 ± 31,86	34,44 ± 32,21	25,20 ± 29,72	0,017	0,540	0,110	0,115	0,082
Praxis und visuelle Funktion (PR±SD)											
CERAD: konstruktive Praxis	49,70 ± 32,55	52,06 ± 32,14	25,20 ± 29,03	31,96 ± 35,47	34,62 ± 36,00	4,40 ± 6,58	0,078	0,068	0,011	0,096	0,882
CERAD: Praxis abrufen	39,60 ± 35,05	42,38 ± 35,35	10,60 ± 10,33	41,89 ± 33,79	43,79 ± 33,14	22,20 ± 38,00	0,052	0,175	0,040	0,496	0,593
VOSP: Objekterkennung	48,19 ± 31,59	51,13 ± 31,36	17,62 ± 12,37	44,99 ± 27,23	45,43 ± 26,47	40,48 ± 35,16	0,022	0,702	0,095	0,254	0,060
Psychomotor. Geschwindigkeit und Sprachproduktion (PR±SD)											
CERAD: verbale Flüssigkeit	40,74 ± 28,21	42,67 ± 28,12	20,60 ± 22,38	35,79 ± 25,16	36,92 ± 25,18	24,00 ± 24,26	0,095	0,277	0,111	0,848	0,456
CERAD: Boston Naming Test	53,68 ± 31,11	55,23 ± 30,60	37,60 ± 35,39	48,82 ± 32,33	48,77 ± 33,00	49,40 ± 27,34	0,229	0,967	0,507	0,731	0,243
Trail Making Test Teil A	61,67 ± 31,26	63,40 ± 30,38	43,60 ± 38,32	43,58 ± 30,72	46,21 ± 30,51	16,20 ± 17,87	0,178	0,036	0,049	0,003	0,471

3.4.1 Trennung zwischen PDnD und PD- MCI

3.4.1.1 Exekutive Funktion

Unter den fünf verwendeten Untersuchungsinstrumenten fielen drei Tests bezüglich der Differenzierung zwischen PDnD und PD- MCI auf.

Der Trail Making Test Teil B differenzierte zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei einem mäßigen ($p= 0,020$) und rigiden ($p= 0,029$) Cut- Off Wert. Der Untertest Zahlennachsprechen von NAI trennte bei einem liberalen Cut- Off Wert ($p= 0,008$) bei der Erstuntersuchung. Der Berliner- Apraxie- Test unterschied Cut- Off unabhängig bei der ersten Analyse und bei der Verlaufsuntersuchung bei einem Cut- Off Wert von SD -1 ($p= 0,043$) und SD -1,5 ($p= 0,001$).

3.4.2 Wortliste lernen und aus dem Gedächtnis abrufen

Die drei Tests vom CERADplus Wortliste lernen, abrufen und wiedererkennen unterschieden zwischen PDnD und PD- MCI Cut- Off unabhängig zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. In der Verlaufsstudie trennte der Untertest Wortliste lernen ebenfalls Cut- Off unabhängig. Die Untertests Wortliste abrufen und wiedererkennen differenzierte in der zweiten Analyse bei einem liberalen (Wortliste abrufen: $p= 0,001$; Wortliste wiedererkennen: $p= 0,017$) und einem mäßigen (Wortliste abrufen: $p= 0,002$; Wortliste wiedererkennen: $p= <0,001$) Cut- Off Wert. Der CERADplus Untertest Intrusionen trennte bei einem rigiden Cut- Off Wert ($p= 0,005$) im Rahmen der ersten Analyse.

3.4.3 Aufmerksamkeit

Der Go/Nogo Test zeigte bei der Erstuntersuchung eine Differenzierung bei einem liberalen ($p= 0,005$) und einem rigiden ($p= 0,001$) Cut- Off Wert. Bei einem rigiden Cut- Off- Wert trennte dieser Test in der Verlaufsstudie zwischen PDnD und PD- MCI ($p= 0,045$). Bei der Testung phasischen Alertness zeigte sich in der Verlaufstudie bei einem rigiden Cut- Off Wert eine Trennung zwischen PDnD und MCI ($p= 0,012$). Allerdings hatten die PD- MCI Probanden ein besseres Ergebnis als die PDnD Probanden, so dass dieser Test zwar gut

zwischen PDnD und PD- MCI Probanden trennt, jedoch das bessere Abschneiden der kognitiv schlechter eingestuften Gruppe irreführend ist.

3.4.4 Logisches Gedächtnis

Der Untertest Logisches Gedächtnis I grenzte bei einem liberalen und mäßigen Cut- Off Wert in der ersten Analyse und bei einem mäßigen Cut- Off Wert bei in zweiten Analyse PDnD und PD- MCI voneinander ab. Der Untertest Logisches Gedächtnis II trennte zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung Cut- Off Wert unabhängig zwischen PDnD und PD- MCI ($p= 0,017$). Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse fand eine Differenzierung bei einem mäßigen Cut- Off Wert ($p= <0,001$) statt.

3.4.5 Praxis und visuelle Funktion

Der CERADplus Untertest konstruktive Praxis grenzte bei der Erstuntersuchung bei einem liberalen ($p= 0,009$) und mäßigen ($p= <0,001$) Cut- Off Wert PDnD und PD- MCI gegeneinander ab. Beim CERAD Untertest Praxis abrufen trennte ein liberaler und ein mäßiger Cut- Off Wert zu beiden Zeitpunkten. Der Test Objekterkennung (VOSP) differenzierte bei der ersten Analyse zwischen PDnD und PD- MCI unabhängig vom Cut- Off Wert. Bei der Verlaufsstudie zeigte der Test eine Abgrenzung bei einem liberalen ($p= 0,014$) und einem mäßigen Cut- Off- Wert ($p= 0,012$).

3.4.6 Psychomotorische Geschwindigkeit und Sprachproduktion

Der CERADplus Untertest verbale Flüssigkeit, trennte während der Erstuntersuchung signifikant zwischen PDnD und PD- MCI ($p= 0,026$). Der Trail Making Test Teil A unterschied, unabhängig vom zugrunde liegenden Cut- Off Wert, in der Verlaufsstudie. Zum Zeitpunkt der ersten Analyse differenzierte er zwischen PDnD und PD- MCI bei einem liberalen Cut- Off Wert ($p= 0,003$).

3.4.7 Progression

Progression konnte in drei Domänen detektiert werden (siehe Tabellen 3.2, 3.3 und 3.4).

In der Domäne exekutive Funktion war dies bei drei Untersuchungsinstrumenten möglich. Beim Trail Making Test Teil B bei einem liberalen ($p= 0,001$) und einem mäßigen ($p= <0,001$) Cut- Off Wert. Beim Test Zahlennachsprechen bei einem liberalen Cut- Off Wert ($p= 0,009$), wobei die Progression vor allem innerhalb der PDnD Gruppe stattfand, also in der Frühphase (Gruppe x Zeit: $p= 0,049$). Ebenso konnte beim Berliner- Apraxie- Test Cut- Off Wert unabhängig eine Progression nachgewiesen werden.

In der Domäne Praxis und visuelle Funktion zeigte Progression der Test konstruktive Praxis bei einem liberalen Cut- Off Wert ($p= 0,006$) und einem mäßigen Cut- Off Wert ($p= 0,014$) an.

In der Domäne psychomotorische Geschwindigkeit und Sprachproduktion wurde die Progression durch zwei Untersuchungsinstrumente gezeigt. Zum einen beim Untertest verbale Flüssigkeit aus dem CERADplus bei einem liberalen Cut- Off Wert ($p= 0,030$), wobei die Progression vor allem innerhalb der PDnD Gruppe statt fand (Gruppe x Zeit: $p= 0,026$). Daraus kann die Überlegung angestellt werden, ob der Test: verbale Wortflüssigkeit vor allem Progression in der Frühphase detektiert. Zum anderen beim Trail Making Test Teil A Cut- Off Wert unabhängig.

3.4.8 Lerneffekt

Ein Lerneffekt über die Zeit konnte in der Domäne Wortliste lernen und aus dem Gedächtnis abrufen in dem CERADplus Test Wortliste wiedererkennen (SD -1: $p= 0,045$; SD -1,5: $p= 0,014$; SD -2: $p= 0,006$) Cut- Off unabhängig gezeigt werden.

3.5 Beurteilung der Cut- Off Werte im Blick auf Abbildung von Progression

Bei den Anteilen der Probanden auf die jeweilige Klassifikation in Abhängigkeit des Cut- Off Wertes fiel innerhalb eines Zeitpunktes (Erstuntersuchung bzw. Verlaufuntersuchung) auf (siehe Abbildung 3.2), dass der Anteil der PDD Probanden sich unabhängig vom gewählten Cut- Off Wert verhielt. Der PDnD Anteil hingegen nahm mit strenger werdendem Cut- Off Wert zu. Dies bedeutete, dass es bei einem Cut- Off von SD -2 mehr PDnD Probanden gab

als bei einem Cut- Off von SD -1. Der PD- MCI Anteil verhielt sich genau gegenläufig. Mit strenger werdendem Cut- Off Wert nahm der Anteil der PD- MCI Probanden ab.

Im Verlauf der Gesamtanteile der Gruppen (siehe Abbildung 3.2) zeigte sich, dass mit einem liberalen Cut- Off Wert (SD -1) viel Veränderung abgebildet wurde, sowohl in der Zu- als auch in der Abnahme der Anteile. Ein rigider Cut- Off Wert (SD -2) bildete weniger Veränderung ab, als ein Cut- Off Wert von SD -1, jedoch mehr als ein Cut- Off Wert von SD -1,5. Sehr wenig Veränderung konnte bei einem Cut- Off Wert von SD -1,5 gezeigt werden. So wiesen PD- MCI Probanden über die zwei Jahre einen konstanten Wert auf.

Wird der Klassifizierungsverlauf nicht mehr in Gesamtanteile gesehen, sondern in der Klassifikationsverteilung eines Einzelnen im Verlauf (siehe Abbildung 3.3, 3.4, 3.5), ergibt sich ein etwas anderes Bild. Hierbei nahm die Anzahl der Gruppenwechsler mit strenger werdendem Cut- Off von SD -1 (n= 25), über SD -1,5 (n= 19) zu SD -2 (n= 10) ab. Gegenläufig verhielt sich die Gruppe der Probanden, die nach zwei Jahren in dieselbe Gruppe klassifiziert werden. Teilte man die Gruppenwechsler auf in diejenigen, die sich verbessern und diejenigen, die sich verschlechtern, wird deutlich, dass sich bei SD -1 und SD -1,5 jeweils fünf Probanden verbessern, bei SD -2 zwei Probanden. Die Anzahl derjenigen, die sich verschlechtern nahm mit zunehmender Strenge des Cut- Off Wertes von SD -1 (n= 20) über SD -1,5 (n= 14) zu SD -2 (n= 8) ab.

Bei einem Cut- Off Wert von SD -1 war die PDnD Gruppe am instabilsten, nur 27,7 % blieben nach der Verlaufstudie in derselben Gruppe (bei einem Cut- Off Wert von SD -1,5: 75,8 % bei SD -2: 87,5 %).

Im Gegensatz dazu war der Cut- Off Wert von SD -1 in der PD- MCI multiple Domänen Kategorie mit 77 %, die nach der Verlaufstudie in derselben Gruppe kategorisiert werden konnten, am stabilsten (bei SD -1,5: 61,9 % und bei SD -2: 50 %). Für eine Verbesserung nach zwei Jahren war ein Cut- Off Wert von SD -2 am wenigsten anfällig. Hier verbesserten sich nur zwei Probanden. Bei einem liberalen und einem mäßigen Cut- Off Wert waren es jeweils fünf Probanden.

Allerdings war ein rigider Cut- Off Wert weniger sensibel für eine Progression, so dass zwei bei der Erstuntersuchung als PDnD eingestufte Probanden nach zwei Jahren direkt als PDD kategorisiert wurden. Unabhängig vom Cut- Off Wert wurden alle, die in der Erstanalyse als PDD diagnostiziert wurden, in der Verlaufsstudie in dieser Diagnose bestätigt.

Beim Einfluss des Cut- Off Wertes auf die Testergebnisse (siehe Tabellen 3.2, 3.3 und 3.4) zeigte sich, die Quantität an nachgewiesener Progression nahm mit zunehmender Strenge des gewählten Cut- Off Wertes ab. So konnte bei einem liberalen Cut- Off Wert von SD -1 durch sechs Tests Progression nachgewiesen werden. Ein mäßiger Cut- Off Wert von SD -1,5 zeigte Progression durch vier Tests an und ein rigider Cut- Off Wert von SD -2 gerade noch durch zwei Tests. Besonders sensitiv für eine frühe Progression zeigte sich ein liberaler Cut- Off Wert, der in zwei Tests (NAI: Zahlennachsprechen; Gruppe x Zeit: $p= 0,049$ und CERADplus: verbale Flüssigkeit; Gruppe x Zeit: $p= 0,026$) eine deutliche Verschlechterung der PDnD Gruppe nachweisen konnte. Ein rigider Cut- Off Wert zeigte bei der phasischen Alertness zwar eine Unterscheidung zwischen den Gruppen PDnD und PD- MCI ($p= 0,023$), jedoch schnitten die PD- MCI Probanden besser ab, als die PDnD Probanden.

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es zu zeigen, wie sich das kognitive Profil von Parkinsonpatienten im Verlauf von zwei Jahren verändert. Darüber hinaus sollte untersucht werden, welche Testinstrumente eine Progression sensitiv abbilden und welcher Cut- Off Wert am besten geeignet ist, um eine Progression anzuzeigen.

Diese Studie trägt dazu bei, die bisher kaum untersuchten Übergänge zwischen unauffälliger Kognition (PDnD) zu PD- MCI und von PD- MCI zu PDD näher zu beleuchten und diese besser zu verstehen. Darüber hinaus wurden die neuen Leitlinien von der „Movement disorder society task force“ (Litvan et al. 2012) als PD- MCI Diagnosekriterium angewandt und validiert.

Die Studie konnte folgende Erkenntnisse zeigen: Nach zwei Jahren zeigte sich im Verlauf unabhängig vom Cut- Off Wert tendenziell eine Verschlechterung der Kognition. Bei einer differenzierten Betrachtung konnte gezeigt werden, dass die Probanden sich kognitiv nicht alle kontinuierlich verschlechterten, sondern bei manchen Probanden eine Verbesserung der Kognition zu beobachten war. Testinstrumente, welche die drei Domänen „exekutive Funktion“, „Praxis und visuelle Funktion“ sowie „psychomotorische Geschwindigkeit und Sprachproduktion“ abbildeten, zeigten eine Progression an. Ein Lerneffekt konnte in der Domäne „Wortliste lernen und aus dem Gedächtnis abrufen“ nachgewiesen werden. Bezüglich der verwendeten Cut- Off Werte wurde gezeigt, dass sich der Anteil der PDD Probanden Cut- Off Wert unabhängig verhielt. Der Anteil der PDnD Probanden nahm mit zunehmender Rigidität des Cut- Off Wertes zu, gegenläufig dazu nahm der Anteil der PD- MCI Probanden ab. Bei der Klassifikationsverteilung eines Einzelnen im Verlauf zeigte sich, dass die Anzahl der Gruppenwechsler mit strenger werdendem Cut- Off kontinuierlich abnahm. Nahezu alle konvertierten PDD Probanden waren bei der Erstuntersuchung als PD- MCI multiple Domäne klassifiziert worden. Beim Einfluss des Cut- Off Wertes auf die Quantität der Progression nachweisenden Tests, nahm die Anzahl der Tests mit strenger werdendem Cut- Off Wert ab.

4.1 Veränderung der Anteile nach 2 Jahren

Insgesamt zeigte die Mehrzahl der Probanden im zwei Jahres Verlauf eine kognitive Verschlechterung. Besonders deutlich wurde dies, bei der anteilmäßigen Abnahme der PDnD Probanden und der Zunahme der PDD Probanden (siehe Abbildung 3.2). Dies unterstreicht, dass sich die Kognition der Parkinsonpatienten im Verlauf verschlechtert, wie es schon in vielen anderen vorausgehenden Studien beschrieben worden ist (siehe Übersichtsarbeit von Maetzler et al. 2009). In der vorliegenden Studie wurde für die Demenz eine Inzidenzrate von 4,9 % (Cut- Off unabhängig) auf zwei Jahren ermittelt. Diese Inzidenzrate von 4,9 % reiht sich in den unteren Bereich der kontrovers diskutierten Inzidenzzahlen der Fachliteratur ein. Die publizierten Verlaufsstudien hatten allesamt einen längeren Verlauf als zwei Jahre. Dies erschwert den direkten Vergleich und relativiert den ermittelten geringen Konversationswert dieser Studie. Nach drei Jahren entwickelten 9 % der von Muslimovic und Mitarbeitern untersuchten Parkinsonpatienten eine Demenz (Muslimovic et al. 2009). Broeders und Mitarbeiter fanden heraus, dass nach fünf Jahren 8,5% der untersuchten Parkinsonpatienten eine PDD entwickelten (Broeders et al. 2013). In einer englischen Parkinsonkohorte waren nach dreieinhalb Jahre 10,7 % (Williams-Gray et al. 2007) und nach fünf Jahren 17 % (Williams-Gray et al. 2009) der Studienteilnehmern an einer PDD erkrankt. Nach 10 Jahren fanden Hughes und Mitarbeiter, dass 14,1 % der Probanden die Demenzkriterien erfüllt hatten (Hughes et al. 2000).

Wesentlich höhere Inzidenzwerte haben die folgenden Studien herausgefunden. Bei einem Durchschnittswert von 3,7 Jahren zwischen Erstuntersuchung und Verlaufstestung sind 27 % der Parkinsonpatienten als dement klassifiziert worden (Levy et al. 2002). Im Verlauf von vier Jahren haben laut Hobson und Meara 35,3 % der Parkinsonpatienten, bei der gesunden Kontrolle jedoch nur 7 %, (Hobson, Meara 2004) eine Demenz entwickelten. Bei Janvin und Mitarbeitern waren es im gleichen Zeitraum sogar 40,7 % (Janvin et al. 2006) der PD- Probanden, die eine PDD entwickelten. Bei Aarsland und Mitarbeitern waren es nach 4,2 Jahren 25 % der Studienteilnehmer, die an einer Demenz erkrankt sind (Aarsland et al. 2001).

Buter und Mitarbeiter geben einen längeren Zeitraum von 12 Jahren an, innerhalb dessen 60 % der Parkinsonpatienten an einer Demenz erkrankt sind (Buter et al. 2008). Nach 20 Jahren fanden Hely und Mitarbeiter unter den noch lebenden Probanden 83 % mit einer Demenz (Hely et al. 2008). Schaut man sich die Variabilität der Progressionsrate von einer MCI zu der Alzheimererkrankung an, wird diese ebenfalls mit einer weiten Spanne angegeben (Teng et al. 2009). Somit dürfte es sich bei dieser weiten Spanne nicht um eine spezifische Erscheinung bei Parkinsonerkrankten handeln. Eine mögliche Ursache der großen Variabilität könnte in dem sehr unterschiedlichen Studiendesign und den verschiedenen verwendeten Diagnosekriterien liegen. Diese Vielzahl wird aus der Übersichtstabelle 1.2 deutlich.

Eine PD- MCI haben bei dieser Studie je nach Cut- Off Wert unterschiedlich viele Probanden entwickelt. Bei einem liberalen Cut- Off (SD -1) haben 9,9 % eine PD- MCI im Verlauf der zwei Jahre entwickelt, bei einem rigiden Cut- Off (SD -2) waren es noch 3,3 % und bei einem mäßigen Cut- Off (SD -1,5) ist der Anteil konstant geblieben. Das liberale und rigide Cut- Off Ergebnis liegt in einem ähnlichen Bereich, welcher auch von Hobson und Meara angegeben wird. In dieser Studie entwickelten im vierjährigen Verlauf 9,4 % der Probanden eine PD- MCI gemäß den DSM- IV- Kriterien (Hobson, Meara 2004).

Ganz global gesehen, haben sich bei der vorliegenden Studie nach zwei Jahren 32,7 % der Probanden kognitiv verschlechtert (bei einem liberalen Cut- Off (SD -1)). Dies reiht sich in die Beobachtung von Muslimovic und Mitarbeiter ein, die nach drei Jahren bei 50 % der PD- Patienten eine kognitive Verschlechterung sahen (Muslimovic et al. 2009).

4.2 Kategorisierung jedes einzelnen Probanden im Verlauf

Nach zwei Jahren wurde die Klassifikation der Kognition eines jeden einzelnen Probanden im Verlauf verglichen. Diese Vorgehensweise wurde in dieser Genauigkeit in der gesichteten Literatur nicht gefunden, so dass an dieser Stelle, die aus der Studie gewonnen Erkenntnisse und verwandte Beschreibungen in der Literatur diskutiert werden.

Es zeigte sich, dass diejenigen Probanden, die in der Erstuntersuchung als PDD eingestuft wurden, allesamt in der Verlaufsstudie als PDD identifiziert worden sind. Sanyal und Mitarbeiter konnten in ihrer Arbeit ebenfalls beobachten, dass sich PDD Probanden im Verlauf nicht verbessern konnten (Sanyal et al. 2014).

Dies deutet auf zwei Aspekte hin. Zum einen scheint die PDD Diagnosestellung nach den Movement Disorders Society Task Force (MDS- TF) Kriterien (Emre et al. 2007, Dubois et al. 2007) valide zu sein, so dass es innerhalb dieser Studie zu keiner Fehldiagnose zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gekommen ist. Zum anderen scheinen sich die Probanden, die einmal als dement diagnostiziert wurden, im Verlauf nicht mehr kognitiv so stark zu verbessern, dass es sich auf die Alltagsleistung auswirken könnte.

Die Probanden aus der Gruppe PD- MCI single Domäne haben sich bei einem liberalen und einem mäßigen Cut- Off Wert geschlossen in die Kategorie PD- MCI multiple Domäne verschlechtert. Dies lässt vermuten, dass die Kategorie PD- MCI single Domäne eine Vorstufe der Klassifizierung PD- MCI multiple Domäne darstellt. Innerhalb der Verlaufsstudie bildete die Kategorie PD- MCI single Domäne eine untergeordnete Kategorisierung. Bei einem mäßigen und einem rigiden Cut- Off Wert hat sich jeweils nur ein Proband in diese Kategorie verschlechtert. Die bedeutende Mehrzahl der PDnD Probanden verschlechterte sich im Verlauf in die Kategorie PD- MCI multiple Domäne.

Die Studie konnte zeigen, dass alle Probanden, die eine Demenz im Verlauf entwickelt haben, aus der Kategorie PD- MCI multiple Domäne stammten. Einzige Ausnahme bildeten bei einem Cut- Off Wert von SD -2 zwei Probanden aus der Kategorie PDnD. Somit kann abgeleitet werden, dass Patienten innerhalb der Gruppe PD- MCI multiple Domäne ein hohes Risiko haben eine Demenz zu entwickeln, und besonders engmaschig auf Progression hin untersucht werden sollten. Diesem Aspekt widerspricht die Arbeit von Janvin und Mitarbeitern, die postulierten, dass der Subtyp PD- MCI single Domäne mit einer Demenzentwicklung assoziiert sei (Janvin et al. 2006). Die Arbeit von

Pedersen und Mitarbeitern konnte ebenfalls zeigen, dass PD- MCI Patienten ein höheres Risiko haben eine Demenz zu entwickeln, als PDnD Patienten (Pedersen et al. 2013). Leider wurde innerhalb der Studie von Pedersen und Mitarbeitern nicht zwischen PD- MCI multiple und single Domäne unterschieden (Pedersen et al. 2013).

Die Kategorie PD- MCI multiple Domäne war die instabilste Klassifizierung. Diese Gruppe streute in der Verlaufstudie in alle anderen Kategorien. Somit kann allein durch die Klassifizierung nicht vorhergesagt werden, welche kognitive Entwicklung ein ursprünglich als PD- MCI multiple Domäne eingestufte Proband im Verlauf nimmt.

Ein besonderes Augenmerk verdienen die Probanden, die sich innerhalb des Studienverlaufs verbessert haben. Sie kamen bei einem liberalen und einem mäßigen Cut- Off Wert ausschließlich aus der Kategorie PD- MCI multiple Domäne. Die Mehrzahl dieser Probanden verbesserte sich in die Kategorie PDnD. Es verwundert, dass diese Probanden die Kategorie PD- MCI single Domäne überspringen.

Eine Ausnahme scheint jener Proband zu bilden, der sich bei einem rigiden Cut- Off Wert von der Kategorie PD- MCI multiple Domäne in die Kategorie PD- MCI single Domäne verbesserte.

Die Kategorie PD- MCI multiple Domäne erscheint als eine sehr inhomogene Gruppe. Fast so als ob es hierin verschiedene Untergruppen gibt. Es existieren Probanden, die sich kognitiv verschlechtern und dann im Verlauf als PDD eingestuft werden, ferner Probanden, die kognitiv stabil bleiben und im Verlauf wieder als PD- MCI multiple Domäne eingestuft werden und Probanden, die sich zu PDnD verbessern.

Es kann in sofern der Aussage von Janvin und Mitarbeitern zugestimmt werden, dass es sich bei der MCI Kategorie um keinen stabilen Zustand handelt (Janvin et al. 2006). Der Ansicht, dass die MCI Kategorie die erste Phase der kognitiven

Verschlechterung auf dem Weg zur Demenz darstellt (Janvin et al. 2006), muss nach den Studienerkenntnissen dieser Arbeit widersprochen und differenzierter diskutiert werden. Es scheint nur für einige Probanden die erste Phase zur kognitiven Verschlechterung zu sein, wohingegen es eine Gruppe von Probanden gibt, die sich durchaus verbessern.

Jak und Mitarbeiter haben neurologisch gesunde ältere Probanden im Verlauf von 17 Monaten kognitiv untersucht. In ihrer Studie konnte festgestellt werden, dass sich je nach Kriterien ein Teil der Probanden von der Kategorie MCI zu einer normalen Kognition hin verbessert haben. Im Gegensatz zu dieser Studie haben sich vor allem die Probanden aus der Kategorie MCI single Domäne in die Kategorie normale Kognition verbessert. Auch wurde in dieser Studie beschrieben, dass MCI Probanden den Subtyp im Verlauf geändert haben. Leider wurde diese Subtypenänderung nicht näher beschrieben (Jak et al. 2009). Anhand der Studie von Jak und Mitarbeitern wird angedeutet, dass es sich bei der Verbesserung von MCI zu einer nicht eingeschränkten Kognition um kein einmaliges Phänomen der vorliegenden Studie handelt. Allerdings sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar, da es sich bei den Probanden von Jak und Mitarbeitern um neurologisch Gesunde gehandelt hat. Eine kognitive Verbesserung zeigten PD- Probanden, die von Pedersen und Mitarbeitern untersucht wurden, nach drei Jahren konnten die 21,6%, der ehemals PD- MCI Patienten als PDnD klassifiziert werden (Pedersen et al. 2013).

Es bleiben noch einige Fragen und Aspekte unbeantwortet, die interessante Grundlagen für nachfolgende Studien darstellen könnten. Zum einen gilt es zu untersuchen worin sich Probanden, die sich kognitiv verbessern, zu denjenigen, die sich verschlechtern, unterscheiden. Zum anderen, ob es sich bei der Verbesserung der Kognition wirklich um eine Verbesserung oder lediglich um eine Kompensation handelt. Dies wäre beispielsweise denkbar, wenn die verbesserten Probanden einen höheren Bildungsabschluss hätten, als die Probanden, die sich kontinuierlich verschlechtern. Ebenfalls müsste speziell bei diesen Probanden eine Komorbidität beispielsweise in Form einer depressiven

Episode zum Zeitpunkt der kognitiven Verschlechterung ausgeschlossen werden.

4.3 Abbildung der Progression

Ein weiterer Aspekt, der in dieser Studie untersucht wurde, war die Abbildung der Progression durch verschiedene Testinstrumente. Diese Testinstrumente wurden in die jeweilige Domäne, die diese abbilden zusammengefasst. Insgesamt konnten drei Domänen identifiziert werden, die eine Progression der Kognition im Verlauf abbilden.

Für die Domäne exekutive Funktion konnte gezeigt werden, dass sie eine Progression im Verlauf abbildet (siehe Tabellen 3.2, 3.3 und 3.4). Viele andere Studien assoziieren ebenfalls eine exekutive Dysfunktion mit einer Demenzentwicklung (Janvin et al. 2005; Woods, Tröster 2003; Levy et al. 2002; Mahieux et al. 1998). Die Arbeit von Azuma und Mitarbeitern zeigte, dass die Domäne exekutive Funktion, diejenige ist, die am Besten eine kognitive Progression bei Parkinsonpatienten abbildet (Azuma et al. 2003). Dieser Vorstellung, dass eine frontale exekutive Einschränkung im Verlauf zu einer Demenz führt, widerspricht die Arbeit von Williams- Gray und Mitarbeitern (Williams- Gray et al. 2009).

Die vorliegende Arbeit und weitere konnten nachweisen, dass der Test: „Zahlennachsprechen“ gut geeignet ist um Progression abzubilden. Woods und Tröster zeigten, dass sich Probanden, die eine Demenz entwickelten, sich in dem Test „Zahlen rückwärts nachsprechen“ von denen unterschieden, die keine Demenz entwickelt haben, zu einem Zeitpunkt als noch keine der beiden Gruppen eine Demenz hatten (Woods, Tröster 2003). Zum gleichen Ergebnis kamen McKinlay und Grace. Hier konnte im Verlauf gezeigt werden, dass vor allem die kognitiv schlechteren Probanden Defizite in dem Testbereich „Zahlen rückwärts nachsprechen“ aufzeigten. Allerdings wurde dieser Test in der genannten Studie unter der Domäne Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis aufgeführt (McKinlay, Grace 2011). Wie sehr es sich bei der Verschlechterung der exekutiven Funktion um ein charakteristisches Merkmal innerhalb der

Parkinsonerkrankung handelt, unterstreicht die Arbeit von Kudlicka und Mitarbeitern, dem interessierten Leser sei diese empfohlen. In dieser Arbeit von Kudlicka und Mitarbeitern wird sehr deutlich, wie schwierig der Vergleich zwischen den einzelnen Studien aufgrund der Uneinheitlichkeit ist. Dies zeigt sich unter anderem in der nicht einheitlichen Zuteilung der Tests in die verschiedenen kognitiven Domänen (Kudlicka et al. 2011).

Die Domäne Praxis und visuelle Funktion zeigte in dem Test „konstruktive Praxis“ deutlich eine Progression an. Diese Beobachtung in der vorliegenden Studie bestätigen auch andere Arbeiten, die bei Parkinsonpatienten vor allem eine Progression der räumlich- visuellen Fähigkeiten beschreiben (Johnson, Galvin 2011) und dieses Defizit als ein Prädiktor für eine Demenzentwicklung erachten (Mahieux et al. 1998). Insbesondere die Unfähigkeit zwei sich überschneidende Fünfecke abzuzeichnen, scheint mit einem erhöhten Demenzrisiko einherzugehen (Williams- Gray et al. 2009). Zu einem ähnlichen Ergebnis ist die Arbeit von Liu und Mitarbeitern gekommen, die eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine kognitive Verschlechterung bei den Patienten sehen, die initial schwere Einschränkungen in den räumlich- visuellen Fähigkeiten gezeigt haben (Liu et al. 2012).

In der Domäne Psychomotorische Geschwindigkeit und Sprachproduktion zeigten sich die Tests „verbale Wortflüssigkeit“ (aus dem CERADplus) und der „Trail Making Test Teil A“ besonders gut geeignet um Progression über die Zeit zu detektieren.

Bei dem Test „verbale Wortflüssigkeit“ (semantische Wortflüssigkeit) fiel insbesondere auf, dass Progression besonders gut in der Frühphase detektieren werden kann. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Literatur beschrieben. Von Broeders und Mitarbeitern wurde beobachtet, dass bei einer kognitiven Verschlechterung insbesondere der Bereich der psychomotorischen Geschwindigkeit betroffen ist (Broeders et al. 2013). Die Arbeit von Azuma und Mitarbeiter beschreibt eine Progression der semantischen Wortflüssigkeit im Verlauf von zwei Jahren (Azuma et al. 2003). Ganz allgemein wurden

Einschränkungen der Sprache mit einer späteren Demenzentwicklung bei Parkinsonpatienten assoziiert (Levy et al. 2002; Hobson, Meara 2004). Eine besondere Beobachtung machten in diesem Zusammenhang Reid und Mitarbeiter, sie beschreiben, dass speziell Patienten mit einem frühen Parkinsonbeginn, welche im Verlauf eine Demenz entwickelten, ihre sprachlichen Fähigkeiten von vor dem Demenzbeginn erhalten können (Reid et al. 2011). Speziell auf die Verschlechterung der verbalen Wortflüssigkeit bzw. der semantischen Wortflüssigkeit bezogen, werden Assoziationen mit einer späteren Demenzentwicklung beschrieben (Jacobs et al. 1995; Mahieux et al. 1998). Genauer klassifizieren dies Williams- Gray und Mitarbeiter, die darin einen signifikanten Prädiktor für ein Demenzrisiko sahen, wenn innerhalb der Überprüfung der semantischen Wortflüssigkeit weniger als 20 Wörter in 90 Sekunden erreicht werden (Williams- Gray et al. 2009). Einen etwas weiteren Bogen spannt die Arbeit von Santangelo (Santangelo et al. 2007). Hier wurde postuliert, dass eine verminderte verbale Wortflüssigkeit das Auftreten von Halluzinationen prognostiziert. Während Halluzinationen und eine schwache phonologische Wortflüssigkeit wiederum die Entwicklung zur Demenz bei Parkinsonpatienten prognostiziert (Santangelo et al. 2007). Diesem Aspekt, dass die phonologische Wortflüssigkeit mit einem Demenzrisiko in Verbindung stehen könnte, widerspricht wiederum der Arbeit von Williams- Gray und Mitarbeiter (Williams- Gray et al. 2009).

In vorangegangenen Studien wurden einige Domänen, als geeignet titulierte um Progression abzubilden, was in der hier vorliegenden Studie so nicht nachvollzogen werden konnte. Die zwei Gedächtnis Domänen „Wortliste lernen und aus dem Gedächtnis abrufen“ und „logisches Gedächtnis“ haben in dieser Studie keine Progression angezeigt (siehe Tabellen 3.2, 3.3 und 3.4). Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Studien, die sehr wohl Einschränkungen beim Gedächtnis mit einer Demenzentwicklung assoziiert haben (Levy et al. 2002; Hobson, Meara 2004). Genauso konnte mit der vorliegenden Studie nicht nachvollzogen werden, dass Einschränkung der Wiedergabeleistungen mit einer kognitiven Verschlechterung assoziiert werden

(Azuma et al. 2003) oder eine schwache Leistung beim verbalen Lernen als prädiktiv für eine Demenzentwicklung bei Parkinsonpatienten gewertet wird (Reid 1996).

Eine mögliche Erklärung warum manche Probanden sich schneller und rapider kognitiv verschlechtern als andere, bzw. sich einige Probanden sogar kognitiv im Verlauf verbessert haben, bietet die Arbeit von Morley und Mitarbeitern. Deren Arbeit zeigte, dass eine kognitive Verschlechterung mit genetischen Faktoren assoziiert werden kann. So scheint das Apolipoprotein E Allel E4 mit einer kognitiven globalen Verschlechterung assoziiert zu sein. Ein Haplotyp des mikrotubulär assoziiertes Tau- Protein und ein Genotyp der Catechol-O-Methyltransferase scheinen mit den Domänen Gedächtnis und Aufmerksamkeit in Verbindung zu stehen (Morley et al. 2012). Aus dieser Erkenntnis heraus kann vermutet werden, dass die inhomogenen Studienergebnisse bezüglich der Abbildung der Progression der Kognition im Verlauf, auf unterschiedliche genetische Profile der Probanden hindeuten.

Auch könnte sich aus dieser Erkenntnis, der unterschiedlichen genetischen Profile ein weiterer Erklärungsversuch ergeben. Gegebenfalls liegt die Unterscheidung zwischen Probanden der Kategorie PD- MCI multiple Domäne, die sich kognitiv verschlechtern zu den Probanden, die sich verbessert haben, ebenfalls in einem sich unterscheidenden genetischen Profil. Diese Vermutung müsste in weiteren Studien untersucht werden.

Eine weitere spannende Erkenntnis zeigte die Arbeit von Siderowf und Mitarbeiter. Sie konnten zeigen, dass ein niedriger Amyloid β 1-42 Liquorspiegel als Prädiktor für eine kognitive Verschlechterung gehandelt werden kann (Siderowf et al. 2010). Interessant wäre in folgenden Studien die genaue Korrelation zwischen den kognitiven Subgruppen und dem Liquorspiegel von Amyloid β 1-42 im Verlauf zu untersuchen.

Lerneffekt

Innerhalb der Domäne Wortliste lernen und aus dem Gedächtnis abrufen konnte bei dem Test: Wortliste wiedererkennen ein Cut- Off unabhängiger

Lerneffekt gezeigt werden (siehe Tabellen 3.2, 3.3 und 3.4). Dieser Lerneffekt könnte auf eine gesteigerte Aufmerksamkeit hindeuten, mit der versucht wird, die kognitiven Defizite auszugleichen. In dieser Studie wurde beobachtet, dass bei stärker betroffenen Probanden die Aufmerksamkeit zunimmt. PD- MCI Probanden schnitten in der Verlaufsuntersuchung besser ab als PDnD Probanden in dem Test „physische Alertness“ (siehe Tabelle 3.4). Durch diesen Lerneffekt ist der Test „Wortliste wiedererkennen“ nicht geeignet um Progression im Verlauf nachzuweisen.

Eine besondere Herausforderung beim Diskutieren der unterschiedlichen Studien zeigte sich darin, dass sich die verschiedenen Studiendesigns grundlegend unterschieden. Sowohl vom gewählten Ablauf, als auch bei den angewandten Test, innerhalb der Einteilung der Domänenzugehörigkeit der jeweiligen Tests, bis hin zu den Diagnosekriterien für PD- MCI und Demenz (siehe Tabelle 1.2). Dies unterstreicht auch noch einmal die Wichtigkeit der Einführung der Movement Disorder Society Task Force Guidelines (Litvan et al. 2012) zur Diagnose von PD- MCI.

4.4 Cut- Off Wert

Werden verschiedenen Cut- Off Werte zur Klassifizierung verwendet, ergeben sich unterschiedliche Ergebnisse (Liepelt- Scarfone et al. 2011; Dalrymple-Alford et al. 2011). Zu diesem Ergebnis kam auch die Studie von Jak und Mitarbeiter, die zeigen konnten wie sehr die Klassifizierung von MCI Patienten von den jeweils gewählten Kriterien und Cut- Off Werten abhängig war (Jak et al. 2009).

Bei der Klassifizierung der Parkinsonpatienten im Verlauf dieser Studie (siehe Abbildung 3.2) wurde deutlich, dass der PDD Anteil sich Cut- Off unabhängig verhielt. Dieses Cut- Off unabhängige Verhalten, kann auf die angewendeten Kriterien der Movement Disorders Society Task Force (MDS-TF) (Emre et al. 2007; Dubios et al. 2007) zurückgeführt werden. Die Kriterien des MDS- TF haben nur einen Aspekt innerhalb der Kernmerkmale -nämlich Einschränkungen in mehr als einer kognitiven Domäne- innerhalb dem der gewählten Cut- Off Wertes Einfluss hat.

Bei der Klassifizierung der PD- MCI Probanden nach den Diagnosekriterien der MDS- TF zeigte sich, dass sich dieser Anteil je nach gewählten Cut- Off Wert unterschiedlich verhielt (Litvan et al 2012).

Die Zunahme des PDnD Anteil bzw. Abnahme des PD- MCI mit strenger werdendem Cut- Off Wert (siehe Abbildung 3.2) innerhalb eines Untersuchungszeitpunktes zeigt den großen Einfluss des gewählten Cut- Off Wertes. So ist der PD- MCI Anteil bei einem liberalen Cut- Off Wert (SD -1) um ein vielfaches höher als der PDnD Anteil. Es liegt der Verdacht nahe, dass bei einem zu liberalen Cut- Off falsch positive PD- MCI Probanden generiert werden. Dieser Verdacht wird bestärkt indem der PD- MCI Anteil mit 73,5 % (Kohorte gesamt, Erstuntersuchung), 68,4 % (Studienteilnehmer, Erstuntersuchung) und 83,3 % (Studienteilnehmer, Verlaufsuntersuchung) höher lag, als die in der Literatur angegebene Prävalenz von PD- MCI bei Nichtdemenzkranken von 20- 50 % (Biundo et al. 2013; Goldman, Litvan 2011; Caviness et al 2007; Aarsland et al 2010a). Auf der anderen Seite macht es den Anschein, dass bei einem rigiden Cut- Off (SD -2) einige falsch negative PDnD Probanden kategorisiert wurden, da die Werte etwas unter dem zu erwartenden Prävalenzwert lagen (13,2 % (Kohorte gesamt, Erstuntersuchung), 8,8 % (Studienteilnehmer, Erstuntersuchung) und 12,9 % (Studienteilnehmer, Verlaufsuntersuchung). Bei einem Cut- Off von SD -1,5 liegen die Werte mit 48,2 % (Kohorte gesamt, Erstuntersuchung), 42,1 % (Studienteilnehmer, Erstuntersuchung) und 44,4 % (Studienteilnehmer, Verlaufsuntersuchung) in dem Prävalenzbereich, der auch von der Literatur angegeben wird (siehe oben).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei der vorliegenden Arbeit ein Cut- Off von SD -1,5 die Prävalenz im Literaturbereich wiedergibt. Bei einem Cut- Off von SD -1 ist mit falsch positiven PD- MCI Patienten, bei einem Cut- Off von SD -2 mit falsch negativen PDnD Patienten zu rechnen. Diesem Punkt widerspricht die Arbeit von Liepelt- Scarfone und Mitarbeiter, die besagt, dass strengere Cut- Off Werte einen höheren prognostischen Wert für eine Demenz haben (Liepelt- Scarfone et al. 2011). Die Anwendung von einem Cut- Off Wert von SD -1,5 wird von Dalrymple- Alford und Mitarbeiter empfohlen (Dalrymple-

Alford et al. 2011). In der Arbeit von Goldman und Mitarbeitern wurde postuliert, dass ein Cut- Off Wert von SD -2 die beste Trennschärfe zwischen PDnD und PD- MCI hat (Goldman et al. 2013). Darüber hinaus zeige ein Cut- Off Wert von SD -2 eine gute Sensitivität und Spezifität (Goldman et al. 2013).

Insgesamt kann gesagt werden, dass es sehr schwierig ist verschiedene Studien miteinander zu vergleichen und Standards bezüglich einer Behandlung festzulegen, so lange unterschiedliche Cut- Off Werte verwendet werden.

Der Einfluss des Cut- Off Wertes auf die Klassifikationsverteilung eines Einzelnen im Verlauf (siehe Abbildung 3.3, 3.4 und 3.5) zeigt ein etwas anderes Bild. So nimmt die Anzahl der Gruppenwechsler mit strenger werdendem Cut- Off kontinuierlich ab. Dementsprechend gegenläufig verhält sich die Gruppe der Probanden, die konstant nach zwei Jahren in dieselbe Gruppe klassifiziert wurden. Wird die Rubrik Gruppenwechsler unterteilt in diejenigen, die sich verbessern und diejenigen, die sich verschlechtern, nimmt die Anzahl derjenigen, die sich verschlechtern mit zunehmender Strenge des Cut- Off Wertes ab. Die Anzahl derjenigen, die sich verbessern ist bei einem liberalen und einem mäßigen Cut- Off konstant und nimmt erst mit einem rigiden Cut- Off ab.

Beim Einfluss des Cut- Off Wertes auf die Quantität der nachgewiesenen Progression bei der Untersuchung der Tests zeigte sich ein ähnliches Bild, so dass mit einem liberalen Cut- Off Wert die höchste Anzahl an Tests Progression nachweisen konnten und diese Testanzahl mit zunehmender Cut- Off Strenge abnahm. Insbesondere zeigte sich ein liberaler Cut- Off Wert besonders sensibel für eine frühe Progression.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass je strenger der Cut- Off angesetzt wird, umso konstanter sind die Werte. Allerdings wird auch umso weniger Progression abgebildet. Wichtig erscheint, bewusst mit diesem Wissen und diesen Beobachtungen umzugehen und den Cut- Off Wert je nach Fragestellung zu wählen.

4.5 Limitation der Arbeit

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit stellt das Design einer longitudinalen Studie dar. An der Folgeuntersuchung zwei Jahre nach der Erstuntersuchung haben 37 Probanden nicht teilgenommen. Dies entspricht einer Ausfallsquote von 37,8 %. In der Charakterisierung der Studienteilnehmer und Studienabbrecher (siehe Tabelle 3.1) konnte gezeigt werden, dass die Studienabbrecher schwerer betroffen waren als die Studienteilnehmer. Dies konnte anhand der Erkrankungsdauer, der LEDD Tagesdosis, und den kognitiven Leistungen gemessen anhand der MMSE- und PANDA- Ergebnisse festgestellt werden. Die motorische Einschränkung zeigte im UPDRS- III eine Differenz zwischen Studienabbrechern und Studienteilnehmern auf, welche jedoch im Hoehn und Yahr nicht nachgewiesen werden konnte. Erfreulicherweise gab es keinen Unterschied zwischen Studienabbrechern und Verlaufsstudienteilnehmern bezüglich des Geschlechts, des Alters, des Bildungsniveaus und der Depressionsrate. So kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppe der Verlaufsstudienteilnehmer trotzdem einen repräsentativen Durchschnitt der Parkinsonpatienten zeigte und insbesondere Patienten in den Frühphasen der demenziellen Entwicklung repräsentierte.

Bei der Methode ist die umfassende und mit 3 bis 4 Stunden sehr lange Testung ein limitierender Faktor. Jedoch ist versucht worden sehr individuell auf den einzelnen Probanden einzugehen, um die bestmöglichen Untersuchungsergebnisse zu erzielen. Dies geschah zum einen durch die Wahl des Untersuchungstermins, je nach Leistungskurve des Probanden am Vormittag bzw. Nachmittag. Zum anderen wurden die Pausen während der Untersuchung individuell gestaltet und der Studienablauf dem jeweiligen Probanden und seinen Leistungen angepasst.

4.6 Ausblick

In Zukunft bedarf es weiterer Longitudinalstudien welche PD- MCI anhand der Movement Disorder Society Task Force Guidelines (Litvan et al. 2012) kategorisieren. Zum einen um die Movement Disorder Society Task Force Guidelines zu validieren, zum anderen würde dadurch erstmals die Möglichkeit

bestehen, dass die Studienergebnisse konkret miteinander verglichen werden könnten. Einen besonderen beobachtungswürdigen Aspekt könnte in den zukünftigen Verlausstudien die Klassifikation PD- MCI als sogenanntes Übergangszustand darstellen. Die Klassifizierung PD- MCI sollte noch genauer untersucht und validiert werden, wie es beispielsweise auch Goldman und Litvan (Goldman, Litvan 2011) fordern. Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Beobachtung der kognitiven Entwicklung des einzelnen Probanden gelegt werden. Dabei wäre besonders interessant zu analysieren wie sich die Kognition eines jeden Einzelnen über einen längeren Zeitraum verhält. Insbesondere sollte die Beobachtung der Verbesserung der Kognition beachtet und untersucht werden. Dabei könnte geklärt werden, wie sich beispielsweise die Kognition der Probanden verhält, die sich im Verlauf verbesserten. Das kognitive Profil von diesen Probanden könnte mit denjenigen, die eine Demenz entwickelt haben, verglichen werden um einen ggf. vorhandenen Unterschied aufzuzeigen.

Ein weiterer Aspekt könnte in zukünftigen Studien sein, noch genauer zu analysieren, was diejenigen Probanden auszeichnet, die sehr schnell eine Demenz entwickeln. Als ein möglicher Hinweis kann aus dieser Studie die Zugehörigkeit in die Klassifizierung PD- MCI multiple Domäne dienen. Das große Fernziel sollte darstellen, dass Möglichkeiten und Instrumente gefunden werden, mit denen eine Progression frühzeitig detektiert und diagnostiziert werden, so dass den betroffenen Probanden eine frühe Therapie zukommen kann. Hierbei könnten zukunftsweisend vor allem die Aspekte der Genotypisierung und mögliche Biomarker sein. Als letzten Aspekt sollten sich zukünftige Studien mit der weiteren Validierung der Cut- Off Werte beschäftigen. Im bestmöglichen Fall könnte so genauer herausgefunden werden, welcher Cut- Off Wert für welche Fragestellung am besten dienlich ist. Weitere Ergebnisse auf diese Fragen und Aspekte kann möglicherweise die Multicenterstudie: DEMPARK/LANDSCAPE (Balzer- Geldsetzer et al. 2011) liefern. Da in dieser Studie eine große Probandenzahl über einen längeren Zeitpunkt beobachtet wird.

5 Zusammenfassung

Parkinsonpatienten entwickeln häufig im Verlauf ihrer Erkrankung eine kognitive Beeinträchtigung, die bis zur Demenz reicht. Dies führt zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Angehörigen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die kognitive Leistung von Parkinson Patienten über einen Zeitraum von zwei Jahre zu beurteilen. Aktuell existiert noch kein standardisierter Cut- Off Wert. Es wurde untersucht, welcher Diagnosewert (Cut- Off Wert) eine Progression der Kognition am besten abbildet. Darüber hinaus wurde untersucht welcher neuropsychologische Test besonders sensitiv zum Nachweis einer Progression ist.

Insgesamt wurden 98 PD Patienten gemäß den United Kingdom Brain Bank Kriterien in die Studie einbezogen. Nach zwei Jahren nahmen 61 (59,78%) Probanden erneut an der Untersuchung teil. Erhoben wurden demographische Parameter, sowie der motorische Status. Das kognitive Leistungsniveau wurde mittels einer umfangreichen neuropsychologischen Testung evaluiert. Die Probanden wurden in Parkinsonpatienten ohne kognitive Störungen (PDnD), mit leichten kognitiven Störungen (PD- MCI) und mit einer Demenz (PDD) gemäß den Richtlinien der Task Force der Movement Disorder Society klassifiziert. Für die Diagnose PDnD und PD- MCI wurden drei verschiedene Grenzwerte ermittelt, bezogen auf eine neuropsychologische Testleistung unterhalb von einer (SD -1, liberal), 1,5 (SD -1,5, mäßig) und zweifachen Standardabweichung (SD -2, rigide) der in den Testhandbüchern berichteten Normstichprobenwerten.

Patienten die nach zwei Jahren nicht mehr an der Studie teilnahmen wiesen häufiger eine PDD (Studienabbrecher: 73,3%; Verlaufsstudienteilnehmer: 26,7%) bei der Erstuntersuchung auf. Die Studienabbrecher hatten mehr motorische Einschränkungen ($p= 0,021$), nahmen mehr dopaminerge Medikamente ($p= 0,009$) und hatten eine längere Erkrankungsdauer ($p= 0,010$) als die Probanden der Verlaufskohorte.

Unabhängig vom Cut- Off Wert wurden alle vier Probanden, die zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung als PDD diagnostiziert worden sind, nach der Verlaufsstudie in dieser Diagnose bestätigt (100%). Die drei neukonvertierten PDD Probanden kamen ausschließlich aus der Gruppe PD- MCI multiple Domäne, mit der Ausnahme, dass bei einem Cut- off von SD -2 zwei Probanden aus der Kategorie PDnD konvertierten. Bei einem Cut- Off von SD -1 und SD -1,5 wechselten die PD- MCI single Domäne Probanden geschlossen in die Kategorie PD- MCI multiple Domäne.

Es konnten drei Domänen und die dazugehörigen Tests identifiziert werden, die Progression im Verlauf abbilden. Die Domäne exekutive Funktion (Test: Zahlennachsprechen ($p= 0,009$), Trail Making Test Teil B ($p=<0,001$), Berliner Apraxie Test ($p= <0,001$)). Die Domäne Praxis und visuelle Funktion (Test: konstruktive Praxis ($p= 0,006$)) und die Domäne psychomotorische Geschwindigkeit und Sprachproduktion (Test: verbale Wortflüssigkeit ($p= 0,030$) und Trail Making Test Teil A ($p= <0,001$)). Wobei die Tests verbale Wortflüssigkeit und Zahlennachsprechen besonders gut in der Frühphase eine Progression anzeigen.

Im Blick auf die kognitive Veränderung eines jeden einzelnen Probanden werden zwei Aspekte deutlich. Zum einen scheint die Kategorie PD- MCI single Domäne eine Vorstufe der Kategorie PD- MCI multiple Domäne zu sein. Zum anderen scheinen Probanden, die initial als PD- MCI multiple Domäne kategorisiert worden sind, ein hohes Risiko zu haben eine PDD zu entwickeln.

Bezüglich des gewählten Cut- Off Wertes konnte festgestellt werden, dass PD Patienten deren MCI Status mit einem rigiden Cut- Off Wert eingestuft wurde, nach zwei Jahren noch eine gleichbleibende oder eine progrediente kognitive Leistung aufwiesen. Ein liberaler Cut- Off Wert erwies sich besonders sensibel zum Nachweis einer Progression kognitiver Einschränkung nach zwei Jahren. Jedoch ist die Gefahr Patienten fälschlicherweise als PD- MCI zu klassifizieren, bei der Anwendung eines liberalen Cut- Off Wertes erhöht. Somit sollte die Wahl des Cut- Off Wertes der Fragestellung angepasst werden.

6 Anhang

6.1 Evaluations- und Fragebögen

Evaluation von Standards zur Diagnostik der Demenz bei Morbus Parkinson

Datum: __. __. 200__

Geschlecht:

Name: _____

Alter: _____ Jahre

Vorname: _____

Geburtsdatum: __. __. 19__

Patienten ID: _____

ambulant: stationär: Station: _____

Arzt: _____

klinische Merkmale:

Hypo/Bradykinese	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Ruhetremor	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Rigor	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
posturale Instabilität	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>

Einschlusskriterien:

- ✓ mindestens 2 der oben genannten 4 Kriterien liegen vor, eines dieser Merkmale muss die Hypo/Bradykinese sein
- ✓ keine weiteren Erkrankungen des ZNS
- ✓ stabiler Gesundheitszustand
- ✓ betreuende Person mit mindestens wöchentlichen Kontakt zum Patienten
- ✓ Bereitschaft zur Teilnahme an der Untersuchung

Sind alle Einschlusskriterien erfüllt? ja nein

Ausschlusskriterien:

Der Patient wird nicht aufgenommen sofern eines der folgenden Kriterien zutrifft:

- Deutliche Remission der Erkrankung
- Nicht mit der Erkrankung vereinbare Symptome nach 3 Jahren
- Halluzinationen unabhängig von der Medikation in den ersten drei Jahren
- Demenz innerhalb des ersten Erkrankungsjahres
- Kleinhirnsymptome
- Blickparese nicht bezogen auf die vertikale nach oben gerichtete Bewegung, langsame Sakkadenbewegungen
- schwere dysautonome Symptome unabhängig von der Medikation
- Ereignisse die die vorliegende Parkinsonsymptomatik plausibel erklären können (z.B. Einnahme von Neuroleptika innerhalb der letzten sechs Monate), sekundäre Parkinsonsyndrome
- positive Babinski Zeichen
- Alkoholabusus in der Anamnese

Ist keines der Ausschlusskriterien erfüllt? ja nein

Patient wird in die Studie aufgenommen sofern beide Fragen mit „ja“ beantwortet wurden.

Medikamentenplan**Parkinsonmedikation**

Einnahme von Parkinsonmedikamenten

 ja, dann unten eintragen

Präparat	Hauptgruppe	Rote	mg/Table	Anzahl

Psychopharmaka/ Antidementiva

Einnahme von Psychopharmaka

 ja, dann unten eintragen nein, weiter zu I-A.4.3

Präparat	Hauptgruppe	Rote	mg/Table	Anzahl

Weitere Medikation

Einnahme von sonstigen Medikamenten

 ja, dann unten eintragen

Präparat	Hauptgruppe	Rote	mg/Table	Anzahl

Demographische Daten

Geburtsdatum			
	dd	mm	yyyy

Alter

Jahre

Geschlecht

 männlich weiblich

Brillenträger/Kontaktlinsen benötigt?

 ja nein

Hörgerät benötigt?

 ja nein

muttersprachlich deutsch?

 ja nein verheiratet ledig verwitwet geschieden getrennt lebend

Kinder ?

 ja nein

Anzahl Kinder _____

Schul- und BerufsbildungStudium? ja nein

wenn ja, Fachrichtung: _____

Wie lange studiert?

Jahre

Dauer der
Regelstudienzeit?

Jahre

Ausbildung ? ja nein

wenn ja, Fachrichtung: _____

--	--

Jahre, der gesamten Ausbildungsdauer

Welche berufliche Tätigkeit wurde die längste Zeit ausgeübt ? _____

Derzeit berufstätig ? ja, als _____

nein

Vollzeit Arbeitslos

Teilzeit \geq 50% Erwerbsunfähig

Teilzeit $<$ 50% berentet

Altersteilzeit

Bildungsstatus bitte zuordnen!

Keine Informationen erhältlich	5
Weniger als 7 Jahre Schulbildung, Sonderschule	6
Schulpflicht abgeschlossen	8
Mittlere Reife oder Hauptschulabschluss mit anschließender Berufsfachschule	9
Abitur	12
Partielle Hochschulausbildung/FH	13
Abgeschlossenes Hochschulstudium	14
Fortsetzungsausbildung für Graduierte (z.B. Habilitation, Promotion)	16

Berufsstatus bitte zuordnen!

Landwirtschaftliche Hilfskräfte oder nie ein entlohntes Arbeitsverhältnis ausgeübt	0
Ungelernte Arbeiter, Landwirte von Kleinstbetrieben	1
Hausfrauen	3

Büro- oder Verkaufspersonal, Techniker, Inhaber eines Kleinstbetriebes,
gelernte
Handwerker, Facharbeite
Mittlere Beamte und Angestellte, Inhaber eines kleinen Betriebes,
Akademiker oder Fachleute in untergeordneten Positionen

5

7

Genussmittelanamnese Nikotin

Der Proband ist...		
<input type="checkbox"/> ...Nichtraucher	<input type="checkbox"/> ...ehem. Raucher, geraucht für _____ Jahre	<input type="checkbox"/> ...Raucher, seit _____ Jahren
	Damaliger Konsum: _____ Zigaretten/Tag	Aktueller Konsum: _____ Zigaretten/Tag
	_____ pack-years [Jahre X gerauchte Packungen (≈ 20 Zigaretten/Tag)]	

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Anteile der verschiedenen Demenzformen in Prozent
Abbildung 1.2:	Schnittpunkte zwischen Demenzen, durch die Beteiligung von Lewy- Körper
Abbildung 1.3:	Untergruppen und Domänen der Kognition
Abbildung 1.4:	Veränderung der Kognition der Studienteilnehmer
Abbildung 2.1:	Ablauf der Studie
Abbildung 3.1:	Übersicht über Anzahl der Verlaufsstudienteilnehmer und Studienabbrecher
Abbildung 3.2:	Klassifizierungsanteile
Abbildung 3.3:	Übersicht über Klassifizierung und Verlauf im Detail bei Cut- Off Wert: SD -1
Abbildung 3.4:	Übersicht über Klassifizierung und Verlauf im Detail bei Cut- Off Wert: SD -1,5
Abbildung 3.5:	Übersicht über Klassifizierung und Verlauf im Detail bei Cut- Off Wert: SD – 2

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1:	Kognitive Domänen, deren Funktion und Möglichkeiten zur Testung
Tabelle 1.2:	Studienübersicht
Tabelle 2.1:	Übersichtsdarstellung über NP Testungen und die jeweils zu testende kognitive Domäne
Tabelle 3.1:	Charakterisierung der Verlaufsstudienteilnehmer und der Studienabbrecher
Tabelle 3.2:	Neuropsychologische Testergebnisse: Erstuntersuchung und Verlauf im Vergleich (Cut- Off: SD -1)
Tabelle 3.3:	Neuropsychologische Testergebnisse: Erstuntersuchung und Verlauf im Vergleich (Cut- Off SD -1,5)
Tabelle 3.4:	Neuropsychologische Testergebnisse: Erstuntersuchung und Verlauf im Vergleich (Cut- Off: SD -2)

6.4 Literaturverzeichnis

- Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, Lim NG, 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, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*. 56(6):730- 736.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 60(3):387- 392.
- Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 20(10):1255-1263.
- Aarsland D, Kvaløy JT, Andersen K, Larsen JP, Tang MX, Lolk A, Kragh-Sørensen P, Marder K. (2007b). The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *J Neurol*. 254(1):38- 45.
- Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, Burn D, Barone P, Pagonabarraga J, Allcock L, Santangelo G, Foltynie T, Janvin C, Larsen JP, Barker RA, Emre M. (2010a). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 75(12):1062- 1069.
- Aarsland D, Kurz MW. (2010b). The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol*. 20(3):633- 639.
- Aarsland D, Muniz G, Matthews F. (2011). Nonlinear decline of mini-mental state examination in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 26(2):334- 337.
- Alves G, Müller B, Herlofson K, HogenEsch I, Telstad W, Aarsland D, Tysnes OB, Larsen JP. (2009). Norwegian ParkWest study group. Incidence of Parkinson's disease in Norway: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 80(8):815- 857.
- Alves G, Lange J, Blennow K, Zetterberg H, Andreasson U, Førlund MG, Tysnes OB, Larsen JP, Pedersen KF. (2014). CSF A β 42 predicts early-onset dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 20;82(20):1784- 1790.
- Azuma T, Cruz RF, Bayles KA, Tomoeda CK, Montgomery EB Jr. (2003). A longitudinal study of neuropsychological change in individuals with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 18(12):1115- 1120.

- Bach JP, Dodel R, Oertel WH. (2010). Parkinsonsyndrome, S. 352+353+356+357, Dodel C, Klockgether Th, Lehrbuch Neurologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart.
- Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. (2011). Alzheimer's disease. *Lancet*. 377(9770):1019- 1031.
- Balzer-Geldsetzer M, Costa AS, Kronenbürger M, Schulz JB, Röske S, Spottke A, Wüllner U, Klockgether T, Storch A, Schneider C, Riedel O, Wittchen HU, Seifried C, Hilker R, Schmidt N, Witt K, Deuschl G, Mollenhauer B, Trenkwalder C, Liepelt-Scarfone I, Gräber-Sultan S, Berg D, Gasser T, Kalbe E, Bodden M, Oertel WH, Dodel R. (2011). Parkinson's disease and dementia: a longitudinal study (DEMPARK). *Neuroepidemiology*. 37(3-4):168- 176.
- Barone P, Aarsland D, Burn D, Emre M, Kulisevsky J, Weintraub D. (2011). Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Mov Disord*. 26(14):2483- 2495.
- Barton B, Grabli D, Bernard B, Czernecki V, Goldman JG, Stebbins G, Dubois B, Goetz CG. (2012). Clinical validation of Movement Disorder Society-recommended diagnostic criteria for Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*. 27(2):248- 253.
- Beck AT, Steer RA, Brown GK. (1996). Beck Depression Inventory, 2nd edn. Manual. The Psychological Corporation, San Antonio.
- Biundo R, Weis L, Pilleri M, Facchini S, Formento-Dojot P, Vallelunga A, Antonini A. (2013). Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 120(4):627- 633.
- Biundo R, Weis L, Facchini S, Formento-Dojot P, Vallelunga A, Pilleri M, Antonini A. (2014). Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism Relat Disord*. 20(4):394- 399.
- Broeders M, Velseboer DC, de Bie R, Speelman JD, Muslimovic D, Post B, de Haan R, Schmand B. (2013). Cognitive change in newly-diagnosed patients with Parkinson's disease: a 5-year follow-up study. *J Int Neuropsychol Soc*. 19(6):695- 708.
- Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. (2008). Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology*. 70(13):1017- 1022.
- Caballol N, Martí MJ, Tolosa E. (2007). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord*. 22 Suppl 17:S358- 366.

- Carbon M, Marié RM. (2003). Functional imaging of cognition in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 16(4):475- 480.
- Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabbagh MN, Hentz JG, Noble B, Evidente VG, Shill HA, Adler CH. (2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 22(9):1272- 1277.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. (2006). National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 5(3):235- 245
- Chou KL, Amick MM, Brandt J, Camicioli R, Frei K, Gitelman D, Goldman J, Growdon J, Hurtig HI, Levin B, Litvan I, Marsh L, Simuni T, Tröster AI, Uc EY. (2010). Parkinson Study Group Cognitive/Psychiatric Working Group. A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 25(15):2501- 2507.
- Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Vandrovcova J, Holton JL, Collins C, Lashley T, Kallis C, Williams DR, de Silva R, Lees AJ, Revesz T. (2011). Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain.* 134(Pt 5):1493- 1505.
- Dalrymple-Alford JC, Livingston L, MacAskill MR, Graham C, Melzer TR, Porter RJ, Watts R, Anderson TJ. (2011). Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 26(4):629- 636.
- de Lau LM, Breteler MM. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 5(6):525- 535.
- de Leonibus E, Managò F, Giordani F, Petrosino F, Lopez S, Oliverio A, Amalric M, Mele A. (2009). Metabotropic glutamate receptors 5 blockade reverses spatial memory deficits in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology.* 34(3):729- 738.
- Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, Dickson D, Duyckaerts C, Cummings J, Gauthier S, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, Mizuno Y, McKeith IG, Olanow CW, Poewe W, Sampaio C, Tolosa E, 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, Péré JJ, Duhamel AI. (2010). EXECUTIVE study group. Parkinson's disease dementia can be easily detected in routine clinical practice. *Mov Disord.* 25(16):2769- 2776.

- Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, 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 DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 22(12): 1689- 1707.
- Fahn S, Elton RL. (1987). Members of the UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol 2.* Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information. 153- 163, 293- 304.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiat Res.* 12(3):189- 198.
- Galvin JE, Pollack J, Morris JC. (2006). Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology.* 67(9):1605- 1611.
- Gibb WR, Lees AJ. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 51(6):745- 752.
- Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L. (2004). Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.* 19(9):1020- 1028.
- Goetz CG, Emre M, Dubois B. (2008) Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol.* 64 Suppl 2:S 81- 92.
- Goldman JG, Litvan I. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease *Minerva Med.* 102(6):441- 459.
- Goldman JG, Stebbins GT, Bernard B, Stoub TR, Goetz CG, de Toledo-Morrell L. (2012). Entorhinal cortex atrophy differentiates Parkinson's disease patients with and without dementia. *Mov Disord.* 27(6):727- 734.

- Goldman JG, Holden S, Bernard B, Ouyang B, Goetz CG, Stebbins GT. (2013). Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 28(14):1972- 1979
- Goris A, Williams-Gray CH, Clark GR, Foltynie T, Lewis SJ, Brown J, Ban M, Spillantini MG, Compston A, Burn DJ, Chinnery PF, Barker RA, Sawcer SJ. (2007). Tau and alpha-synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 62(2):145- 153.
- Hacke W. (2010a). Krankheiten der Basalganglien, S. 530 + 531, Hacke W, Neurologie, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
- Hacke W. (2010b). Demenzkrankheiten, S. 571, Hacke W, Neurologie, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
- Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J. (2000). Wechsler Gedächtnistest- Revidierte Fassung (WMS- R). Josef Kessler (Hrsg.).
- Hampel H, Grazioplene M, Teipel St. (2010). Allgemeines zu Demenzen, S. 388, Dodel C, Klockgether Th, Lehrbuch Neurologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart.
- Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. (2005). Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord.* 20(2):190- 199.
- Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 23(6):837- 844.
- Hilker R, Thomas AV, Klein JC, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, Jacobs AH, Herholz K, Heiss WD. (2005). Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology.* 65(11):1716- 1722.
- 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.
- Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. (1993). A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 50(2):140- 148.
- Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH, Spokes EG. (2000). A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology.* 54(8):1596- 1602.

- Ibarretxe-Bilbao N, Ramirez-Ruiz B, Junque C, Marti MJ, Valldeoriola F, Bargallo N, Juanes S, Tolosa E. (2010). Differential progression of brain atrophy in Parkinson's disease with and without visual hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 81(6):650- 657.
- Igoumenou A, Ebmeier KP. (2012). Diagnosing and managing vascular dementia. *Practitioner*. 256(1747):13-16, 2.
- Jacobs DM, Marder K, Côté LJ, Sano M, Stern Y, Mayeux R. (1995). Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 45(9):1691- 1696.
- Jak AJ, Bondi MW, Delano-Wood L, Wierenga C, Corey-Bloom J, Salmon DP, Delis DC. (2009). Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 17(5):368-375.
- Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. (2005). Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 18(3):149- 154.
- Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord*. 21(9):1343- 1349.
- Johnson DK, Galvin JE. (2011). Longitudinal changes in cognition in Parkinson's disease with and without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 31(2):98- 108.
- Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, Hilker R, Riedel O, Wittchen HU, Dodel R, Otto J, Ebersbach G, 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.
- Kalbe E, Kessler J. (2010). Allgemeines zu Demenzen, S. 85, Dodel C, Klockgether Th, Lehrbuch Neurologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart.
- Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 9(12):1200- 1213.
- Kudlicka A, Clare L, Hindle JV. (2011). Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 26(13):2305- 2315.

- Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, Khoo TK, Breen DP, Barker RA, Collerton D, Taylor JP, Burn DJ. (2014). Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. *Parkinsonism Relat Disord.* 20(10):1071- 1075.
- Lees AJ. (2007). Unresolved Issues Relating to the Shaking Palsy on the Celebration of James Parkinson's 250th Birthday. *Mov Disord.* 22(17):327- 334.
- Lees AJ, Hardy J, Revesz T. (2009). Parkinson's disease. *Lancet.* 373(9680):2055- 2066.
- Levy G, Jacobs DM, Tang MX, Côté LJ, Louis ED, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K. (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 17(6):1221- 1226.
- Levy G. (2007). The relationship of Parkinson disease with aging. *Arch Neurol.* 64(9):1242- 1246.
- Liepelt, I., Trenner, M. U., Engel, U., Lueschow, A., Platz, T. (2007). Der Berliner-Apraxie-Test für ideomotorische und ideatorische Apraxie. *Z. Neuropsychol.* 18(3): 193- 206
- Liepelt I, Maetzler W, Blaicher HP, Gasser T, Berg D. (2008). Treatment for dementia in parkinsonian syndromes. Efficacy of cholinesterase inhibitors. *Nervenarzt.* 79(1): 36- 39, 42- 46.
- Liepelt-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.* doi: 10.4061/2011/540843.
- Liepelt-Scarfone I, Jamour M, Maetzler W. (2012a). Co-occurrence of parkinsonism and dementia in clinical practice: relevant differential diagnoses. *Z Gerontol Geriatr.* 45(1):23- 33.
- Liepelt-Scarfone I, Gräber S, Fruhmann Berger M, Feseker A, Baysal G, Csoti I, Godau J, Gaenslen A, Huber H, Sruļijes K, Brockmann K, Berg D. (2012b). Cognitive profiles in Parkinson's disease and their relation to dementia: a data-driven approach. *Int J Alzheimers Dis.* Article ID 910757
- Lindau M, Almkvist O, Kushi J, Boone K, Johansson SE, Wahlund LO, Cummings JL, Miller BL. (2000). First symptoms--frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 11(5):286- 293.

- Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer Rodriguez-Oroz MC, Tröster AI, Weintraub D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord.* 26(10): 1814- 1824.
- Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, Williams-Gray CH, Aarsland D, Kulisevsky J, Rodriguez-Oroz MC, Burn DJ, Barker RA, Emre M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 27(3):349- 356.
- Liu JH, Li XS, Ye J, Gao LH, Zhang ZP, Wu W, Yao L, Zhang J. (2012). Cognitive impairments in Parkinson's disease. *Aging Ment Health.* 16(4):529- 536.
- Lücking CH, Hellwig B, Hummel S, Hornyak M, Zucker B. (2009). Basalganglienerkrankungen, S. 288 + 289 + 292, Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S, *Neurologie compact*, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
- Maetzler W, Liepelt I, Berg D. (2009). Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol.* 8(12):1158- 1171.
- Mahieux F, Michelet D, Manificier MJ, Boller F, Fermanian J, Guillard A. (1995). Mini- mental Parkinson: first validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's disease. *Behav. Neurol.* 8: 15- 22.
- Mahieux F, Fénelon G, Flahault A, Manificier MJ, Michelet D, Boller F. (1998). Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 64(2):178- 183.
- Marras C, McDermott MP, Rochon PA, Tanner CM, Naglie G, Lang AE. (2008). Parkinson Study Group DATATOP Investigators. Predictors of deterioration in health-related quality of life in Parkinson's disease: results from the DATATOP trial. *Mov Disord.* 23(5):653- 665.
- Martínez-Horta S, Kulisevsky J. (2011). Is all cognitive impairment in Parkinson's disease "mild cognitive impairment"? *J Neural Transm.* 118(8):1185- 1190.

- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M; Consortium on DLB. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 65(12):1863- 1872.
- McKinlay A, Grace RC. (2011). Characteristic of cognitive decline in Parkinson's disease: a 1-year follow-up. *Appl Neuropsychol*. 18(4):269- 277.
- Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. (1996). The spectrum of behavioural changes in Alzheimer's disease. *Neurology*. 46(1):130- 135.
- Meireles J, Massano J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: clinical features, diagnosis, and management. *Front Neurol*. 3:88.
- Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, Pitcher TL, Livingston L, Keenan RJ, Dalrymple-Alford JC, Anderson TJ. (2012). Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 83(2):188- 194.
- Memory Clinic NPZ (2005). The Consortium to Establish a Registry of Alzheimer's Disease CERAD- Plus, Memory Clinic- NPZ, Basel, Switzerland.
- Meyer PM, Strecker K, Kendziorra K, Becker G, Hesse S, Woelpl D, Hensel A, Patt M, Sorger D, Wegner F, Lobsien D, Barthel H, Brust P, Gertz HJ, Sabri O, Schwarz J. (2009). Reduced alpha4beta2*-nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry*. 66(8):866- 877.
- Monastero R, Di Fiore P, Ventimiglia GD, Ventimiglia CC, Battaglini I, Camarda R, Camarda C. (2012). Prevalence and profile of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*. 10(1-4):187- 190.
- Morley JF, Xie SX, Hurtig HI, Stern MB, Colcher A, Horn S, Dahodwala N, Duda JE, Weintraub D, Chen-Plotkin AS, Van Deerlin V, Falcone D, Siderow A. (2012). Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 27(4):512- 518.
- Morris R, Mucke L. (2006). Alzheimer's disease: A needle from the haystack. *Nature*. 440(7082):284- 285.

- Muslimović D, Post B, Speelman JD, De Haan RJ, Schmand B. (2009). Cognitive decline in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Int Neuropsychol Soc.* 15(3):426- 437.
- Nussbaum RL, Ellis CE. (2003). Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 348:1356- 1364.
- Olin JT, 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 WD, Fleischmann UM. (1997). *Das Nürnberger-Alters-Inventar.* Göttingen: Hogrefe.
- Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. (2013). Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol.* 70(5):580- 586.
- Perez F, Helmer C, Foubert-Samier A, Auriacombe S, Dartigues JF, Tison F. (2012). Risk of dementia in an elderly population of Parkinson's disease patients: a 15-year population-based study. *Alzheimers Dement.* 8(6):463- 469.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 56(3):303- 308.
- Poletti M, Frosini D, Pagni C, Baldacci F, Nicoletti V, Tognoni G, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Bonuccelli U. (2012). Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 83(6):601- 606.
- Reid WG, Hely MA, Morris JG, Broe GA, Adena M, Sullivan DJ, Williamson PM. (1996). A longitudinal of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. *J Clin Neurosci.* 3(4):327- 233.
- Reid WG, Hely MA, Morris JG, Loy C, Halliday GM. (2011). Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 82(9):1033- 1037.
- Reitan RM. (1955). The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol.* 19(5):393- 394.

- Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Förstl H, Henn F, Heuser I, Oertel W, Reichmann H, Riederer P, Trenkwalder C, Dodel R, Wittchen HU. (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.
- Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. (2012). Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 3:CD006504.
- Santangelo G, Trojano L, Vitale C, Ianniciello M, Amboni M, Grossi D, Barone P. (2007). A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations. *Mov Disord*. 22(16):2418- 2425.
- Sanyal J, Banerjee TK, Rao VR. (2014). Dementia and Cognitive Impairment in Patients With Parkinson's Disease From India: A 7-Year Prospective Study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*.
- 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.
- Setó-Salvia N, Clarimón J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Combarros O, Mateo JI, Regaña D, Martínez-Corral M, Marquié M, Alcolea D, Suárez-Calvet M, Molina-Porcel L, Dols O, Gómez-Isla T, Blesa R, Lleó A, Kulisevsky J. (2011). Dementia risk in Parkinson disease: disentangling the role of MAPT haplotypes. *Arch Neurol*. 68(3):359- 364.
- Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, Weintraub D, Duda J, Chen-Plotkin A, Shaw LM, Van Deerlin V, Trojanowski JQ, Clark C. (2010). CSF amyloid {beta} 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology*. 75(12):1055-1061.
- Statistisches Bundesamt (2011). Entwicklung der Bevölkerung S. 8, Statistische Ämter des Bundes und der Länder, Demographischer Wandel in Deutschland, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden.
- Takeda N, Kishimoto Y, Yokota O. (2012). Pick's disease. *Adv Exp Med Biol*. 724:300- 316.
- Taylor JP, Rowan EN, Lett D, O'Brien JT, McKeith IG, Burn DJ. (2008). Poor attentional function predicts cognitive decline in patients with non-demented Parkinson's disease independent of motor phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 79(12):1318- 1323.

- Teng E, Tingus KD, Lu PH, Cummings JL. (2009). Persistence of neuropsychological testing deficits in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 28(2):168- 178.
- Tuche O, Lange KW. (2004). *Turm von London – Deutsche Version TL-D.* Göttingen: Hogrefe.
- van Laar T, De Deyn PP, Aarsland D, Barone P, Galvin JE. (2011). Effects of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease dementia: a review of clinical data. *CNS Neurosci Ther.* 17(5):428- 441.
- Warrington EK, James M. (1992). *VOSP- Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung.* Hogrefe Verlag. Göttingen.
- Watson GS, Leverenz JB. (2010). Profile of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain Pathol.* 20(3):640- 645.
- Weintraub D, Doshi J, Koka D, Davatzikos C, Siderowf AD, Duda JE, Wolk DA, Moberg PJ, Xie SX, Clark CM. (2011). Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 68(12):1562- 1568.
- Weisman D, McKeith I. (2007). Dementia with Lewy bodies. *Semin Neurol.* 27(1):42- 47.
- Welsh KA, Butters N, Mohs RC, 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.
- Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain.* 130 (7):1787- 1798.
- Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, Brayne C, Kolachana BS, Weinberger DR, Sawcer SJ, Barker RA. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain.* 132(Pt 11):2958- 2969.
- Wilson RK, Williams MA. (2006). Normal pressure hydrocephalus. *Clin Geriatr Med.* 22(4):935- 951.
- Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 26 Suppl 1:S1- 58.

Woods SP, Tröster AI. (2003). Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 9(1):17- 24.

Zimmermann P, Fimm B. (2002). Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Version 1.7. PSYTEST Verlag, Herzogenrath.

6.5 Erklärung zum Eigenanteil

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau Dr. Inga Liepelt- Scarfone. Die Baseline Daten, die in dieser Studie beschrieben sind, wurden im Jahr 2006 erhoben. Im Verlauf der Verlaufsmessung wurden 147 Patienten untersucht. 61 Probanden konnten davon in die Verlaufsstudie eingeschlossen werden, deren Daten dieser Studie zugrunde liegen. Die weiteren Patienten wurden neu-rekrutiert. Ich war mit der Rekrutierung und Untersuchung von insgesamt 40 Probanden betraut. Die restlichen Probanden wurden von Deborah Prakash (Doktorandin) und Josephine Christ (Doktorandin) getestet. Bei der Rekrutierung, der von mir untersuchten Probanden war ich für die Erstkontaktaufnahme und die Terminvereinbarung verantwortlich. Die klinische Untersuchung der Probanden erfolgte durch die Ärzte der Parkinsonabteilung der Universität Tübingen. Die Koordination des Untersuchungsablaufs vor Ort ist durch mich erfolgt.

In die Durchführung der neuropsychologische Testbatterie wurde ich von Frau Dr. Inga Liepelt- Scarfone eingearbeitet und supervidiert. Die Anamneseerhebung und die komplette neuropsychologische Testbatterie, sowie deren Auswertung erfolgte selbständig durch mich. Darüber hinaus wurden Tests und Fragebögen (unter anderem ein Angehörigen Interview) durchgeführt, die in andere Auswertungen eingeflossen sind, in dieser Studie jedoch nicht dargestellt werden. Die Daten von meinen untersuchten Probanden wurden von mir in die Access- Datenbank eingegeben und Dateneingabefehler mit den Originaldaten erneut abgeglichen und behoben. Mit Hilfe des SPSS® Statistik 20.2 Programms führte ich die statistische Auswertung aller Baseline und Verlaufsdaten nach Anleitung von Frau Dr. Inga Liepelt- Scarfone durch.

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

Das Manuskript wurde von Frau Dr. Inga Liepelt- Scarfone und Frau Prof. Dr. Daniela Berg korrekturgelesen.

Ellen Riedl

Rohrdorf, den 26.03.2015

6.6 Danksagung

Vielen Dank an Frau Professor Dr. Daniela Berg, die mir diese Arbeit ermöglicht hat. Sie ist mir nicht nur als Wissenschaftlerin ein großes Vorbild geworden. Besonders ihre Empathie und Wertschätzung mit der sie Patienten wie Mitarbeitenden begegnet, sind mir beispielhaft.

Einen besonderen Dank gilt Frau Dr. Inga Liepelt- Scarfone. Liebe Inga, vielen Dank für deine Geduld, dein Begleiten und Beraten vom Anfang bis zum Ende dieser Arbeit.

Ein großes Dankeschön an die Probanden und deren Angehörige. Die zum Teil einen unglaublichen Einsatz zeigten, um an dieser Studie teilzunehmen. Die Einblicke in ihr Leben -als chronisch Kranke- haben mich tief berührt und mein Leben bereichert.

Meinen Mitdotorandinnen Josefine Christ und Deborah Prakash für die gute Zusammenarbeit während der Untersuchungsphase. Den Ärzten der neurologischen Ambulanz für ihre Unterstützung.

Ohne die aufmunternden Worte von Gabi Conzelmann wäre diese Arbeit wohl nicht fertig geworden. Herzlichen Dank für deine Freundschaft!

Meinen Eltern, die schon den Berufswunsch einer Neunjährigen ernst nahmen, mich zu jederzeit auf dem langen Weg bestmöglich und treu unterstützt haben. Meinen Geschwistern Thomas, Anja, Heike und Martin, für die ich wie selbstverständlich „Frau Doktor“ war, lange bevor ich wusste wie man genau eine Promotion schreibt.

Meinem Mann Christoph, der jede Phase dieser Arbeit miterlebt und durchlebt hat. Vielen Dank für deine Ermutigung, deine gut gemeinte Kritik und dein Wissen, dass es schon werden wird.

Mein größter Dank gilt meinem guten Vater im Himmel.

Alles, was ich bin, bin ich allein durch Gottes vergebende Gnade.

1. Korinther 15,10a

6.7 Lebenslauf