

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative
Erkrankungen

**Leistungsbasierte Beurteilung der Progredienz kognitiv
bedingter Einschränkungen der Aktivitäten des
täglichen Lebens bei der Parkinson-Erkrankung**

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

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

**vorgelegt von
Beyle, Aline Lea Beate
2021**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Gasser
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. B. Kreifelts

Tag der Disputation: 10.11.2021

Für Ama

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Parkinson-Erkrankung.....	1
1.1.1 Epidemiologie	2
1.1.2 Pathogenese.....	3
1.1.3 Klassifikation der PD.....	5
1.1.4 Klinische Charakteristika.....	5
1.1.5 Therapie.....	7
1.2 Kognitive Einschränkungen bei der PD	8
1.2.1 Leichte kognitive Störung bei der PD.....	9
1.2.2 Diagnosekriterien der PD-MCI	9
1.2.3 Diagnosekriterien der PD-D	11
1.2.4 Epidemiologie kognitiver Störungen bei der PD.....	12
1.2.5 Pathogenese kognitiver Störungen bei der PD	13
1.2.6 Klinische Charakteristika kognitiver Störungen bei der PD .	15
1.2.7 Therapie der kognitiven Störungen bei der PD	16
1.3 Aktivitäten des täglichen Lebens	17
1.3.1 Historische Aspekte	17
1.3.2 Subjektive Tests zur Erfassung der ADL-Funktion	20
1.3.3 Objektive Testverfahren zur Beurteilung der ADL-Funktion	23

1.3.4	ADL als Prodromalmarker der PD-D.....	25
1.4	Fragestellung.....	27
2	Material und Methoden.....	29
2.1	Studiendesign.....	29
2.1.1	Patientenkollektiv.....	29
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	29
2.1.3	Ethikvotum.....	30
2.2	Assessments.....	30
2.2.1	Neurologische Skalen und Medikation.....	30
2.2.2	Neuropsychologische Tests.....	32
2.2.3	Untersuchung der ADL-Funktion anhand des MOT.....	37
2.2.4	Selbsteinschätzungsfragebögen.....	39
2.3	Gruppeneinteilung der Studienteilnehmer.....	41
2.3.1	Einteilung der neuropsychologischen Testleistung nach Domänen und Klassifikation auffälliger Testleistungen.....	41
2.3.2	Klassifikation kognitiver Subgruppen.....	42
2.4	Organisation und Durchführung.....	43
2.5	Zusätzlich erhobene Daten.....	45
2.6	Statistische Auswertung.....	45
3	Ergebnisse.....	48
3.1	Charakterisierung der Studienkohorte.....	48
3.2	Charakterisierung der Studienteilnehmer mit und ohne FU- Untersuchung.....	50
3.3	Darstellung fehlender Testwerte.....	53
3.4	Charakterisierung der FU-Studienteilnehmer.....	54
3.4.1	Demographische und klinische Parameter.....	54
3.4.2	Vergleich der kognitiven Testleistung der Studiengruppen.....	55

3.5	Vergleich der BL- und FU-Untersuchung der quantitativen und qualitativen Parameter des MOT aller FU-Teilnehmer	59
3.6	Deskriptiver Vergleich der quantitativen und qualitativen Parameter des MOT der einzelnen kognitiven Gruppen (PD-noCI, PD-MCI und PD-D)	63
3.7	Statistischer Vergleich der qualitativen und quantitativen Parameter des MOT der FU-Studienteilnehmer mit und ohne kognitive Einschränkungen (PD-noCI und PD-CI)	67
3.8	Zusammenhang der Differenzwerte zwischen FU- und BL-Untersuchung der quantitativen und qualitativen Parameter des MOT und des kognitiven Leistungsprofils.....	71
3.9	Deskriptiver Vergleich der kognitiven Leistungen der Studienteilnehmer mit und ohne minimale ADL-Einschränkungen (≥4 Fehler im MOT, <4 Fehler im MOT)	77
4	Diskussion.....	84
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	84
4.2	Veränderung der ADL-Leistung im Studienverlauf in der PD-Gesamtkohorte	85
4.3	Veränderung der ADL-Leistung im Studienverlauf in den unterschiedlichen kognitiven Gruppen.....	87
4.4	Assoziation zwischen der Progression im MOT und Leistungsänderungen in neuropsychologischen Tests	89
4.5	Prädiktion von Progress anhand von ADL-Einschränkungen	98
4.6	Limitationen	99
4.7	Ausblick	101
5	Zusammenfassung	103
	Anhang.....	XI
	Literaturverzeichnis	XIV
	Erklärung zum Eigenanteil	XXXI

Veröffentlichung.....	XXXIII
Danksagung.....	XXXIV

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bedürfnispyramide nach Maslow [Maslow, 1943].....	17
Abbildung 2: Klassifikation der Aktivitäten des täglichen Lebens nach Liliane Juchli [Juchli, 1997].....	19
Abbildung 3: Zuordnung der neuropsychologischen Tests zu kognitiven Domänen.....	41
Abbildung 4: Übersicht über den Ablauf der Studienuntersuchung	44
Abbildung 5: Übersicht über die Anzahl der Baseline- und Follow-up-Studienteilnehmer und Studienabbrecher	49
Abbildung 6: Gruppeneinteilung der Studienteilnehmer mit und ohne Follow-up-Untersuchung zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung	52
Abbildung 7: Angaben zu fehlenden Testwerten.....	53
Abbildung 8: Verteilung der spezifischen Fehler der Follow-up-Studienteilnehmer (n=73) im Multiple Object Test zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Untersuchung	62
Abbildung 9: Anzahl der MOT-Gesamtfehler zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Untersuchung in Abhängigkeit von der kognitiven Gruppenzugehörigkeit.....	64
Abbildung 10: Anzahl der MOT-Gesamtfehler zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Untersuchung in Abhängigkeit der kognitiven Gruppenzugehörigkeit	65
Abbildung 11: Relative Häufigkeit der spezifischen Fehler im MOT bei Baseline- und Follow-up-Untersuchung in Abhängigkeit der kognitiven Gruppenzugehörigkeit.....	66

Abbildung 12: Gruppeneinteilung (PD-noCI, PD-MCI, PD-D) der Follow-up-Studienteilnehmer mit ≥ 4 Fehlern im Multiple Object Test zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung	79
Abbildung 13: FU-Studienteilnehmer mit und ohne minimale ADL-Einschränkungen in Abhängigkeit von der Veränderung der Gruppenzugehörigkeit	80
Abbildung 14: MOT-Gesamtbearbeitungszeit zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Untersuchung in Abhängigkeit der kognitiven Gruppenzugehörigkeit	XIII

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienteilnehmer mit und ohne Follow-up-Untersuchung zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (nach [Beyle et al., 2018]).....	51
Tabelle 2: Charakterisierung der Follow-up-Studienteilnehmer nach kognitiver Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (nach [Beyle et al., 2018]).....	55
Tabelle 3: Vergleich des kognitiven Leistungsprofils der kognitiven Gruppen zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (nach [Beyle et al., 2018]).....	56
Tabelle 4: Vergleich der Baseline- und Follow-up-Untersuchung der Parameter des Multiple Object Test aller Follow-up-Studienteilnehmer (n=73) (nach [Beyle et al., 2018])	60
Tabelle 5: Gruppenvergleich (PD-noCI, PD-CI) der quantitativen und qualitativen Parameter des MOT zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Untersuchung (nach [Beyle et al., 2018])	68
Tabelle 6: Gruppenvergleich (PD-noCI, PD-CI) anhand der Differenzwerte (FU - BL) zum Vergleich des Verlaufs der quantitativen und qualitativen Parameter des MOT von der Baseline- zur Follow-up-Untersuchung.....	70
Tabelle 7: Rangkorrelation nach Spearman zwischen den Differenzwerten (Follow-up - Baseline) der quantitativen und qualitativen Parameter des Multiple Object Test und denen der neuropsychologischen Testung aller Follow-up-Studienteilnehmer (nach [Beyle et al., 2018]).....	72
Tabelle 8: Rangkorrelation nach Spearman zwischen den Differenzwerten (Follow-up - Baseline) quantitativer und qualitativer Parameter des Multiple Object Test und den Differenzwerten der Motorik und der subjektiven ADL-Tests aller FU-Studienteilnehmer (nach [Beyle et al., 2018])	76

Tabelle 9: Darstellung der Gruppenzugehörigkeit aller Follow-up-Studienteilnehmer bei der Baseline- und Follow-up-Untersuchung (nach [Beyle et al., 2018])	78
Tabelle 10: MOT-Fehlerprofil der FU-Studienteilnehmer der Gruppe PD-MCI new-onset.....	82
Tabelle 11: MOT-Fehlerprofil der FU-Studienteilnehmer der Gruppe PD-D new-onset	83
Tabelle 12: Charakterisierung der Follow-up-Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung nach Gruppenzugehörigkeit	XI
Tabelle 13: Fehleranzahl im Multiple Object Test zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Untersuchung in Abhängigkeit der kognitiven Gruppenzugehörigkeit	XII

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Begriff
AD	Alzheimer's disease/ Alzheimer-Erkrankung
ADL	Activities of Daily Living/ Aktivitäten des täglichen Lebens
ApoE	Apolipoprotein E
BADL	Basisaktivitäten des täglichen Lebens
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BL-	Baseline-/ Ausgangs-
bzw.	beziehungsweise
CET	Cognitive Effort Test
COMT-Hemmer	Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer
CERAD	Consortium to Establish A Registry for Alzheimer's Disease
DAFS	Direct Assessment of Functional Status
E-ADL	Erlangen Test of Activities of Daily Living
etc.	et cetera/ und so weiter
FU-	Follow-up-/ Folge-
GBA	Glucocerebrosidase
Hz	Hertz
IADL	instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ID	Identifikator
LEDD	Levodopa Equivalent Daily Dose/ Levodopa äquivalente Tagesdosis
MAC-F	Memory Assessment Clinics family rating scale
MAC-S	Memory Assessment Clinics self rating scale
MAO-B-Hemmer	Monoaminoxidase-B-Hemmer
MAPT	Mikrotubulus-assoziiertes Protein Tau
Max	Maximalwert
MCI	mild cognitive impairment/ leichte kognitive Störung
Mdn	Median
Min	Minimalwert
MLAT	Multi-Level Action Test
MMST	Mini-Mental Status Test
MOT	Multiple Object Test
MDS	Movement Disorder Society
n	Anzahl

NAA	Nürnberger-Alters-Alltags-Skala
NAB	Nürnberger-Alters-Beobachtungs-Skala
NAI	Nürnberger-Alters-Inventar
NAT	Naturalistic Action Test
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NOSGER	Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients
NPI	Neuropsychiatric Inventory
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PD	Parkinson's disease/ Parkinson-Erkrankung
PD-CI	Parkinson's disease-cognitive impairment/ Parkinson-Erkrankung mit kognitiver Störung
PD-D	Parkinson's disease-dementia/ Parkinson-Demenz
PD-MCI	Parkinson's disease-mild cognitive impairment/ Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Störung
PD-noCI	Parkinson's disease-no cognitive impairment/ Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Störung
PR	Prozentrang
RR	relative Häufigkeit
RW	Rohwert
SD	standard deviation/ Standardabweichung
TMT	Trail Making Test
UKPDSBB	United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
Vgl.	Vergleich
VOSP	Visual Object and Space Perception Battery
WHO	World Health Organisation/ Weltgesundheitsorganisation
WMS-R	Wechsler Memory Scale-Revised Edition
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Die Parkinson-Erkrankung (Parkinson's disease, PD), synonym auch idiopathisches Parkinson-Syndrom oder Parkinson-Krankheit (Morbus Parkinson) genannt, ist eine neurodegenerative Erkrankung, die den extrapyramidalen Bewegungsstörungen zugeordnet wird [Pschyrembel, 2020]. Die charakteristischen motorischen Symptome der PD sind Folge eines dopaminergen Defizits, verursacht durch eine Degeneration der Substantia nigra, einem Teil der Basalganglien [Schapira et al., 2017]. Neben der charakteristischen Bewegungsstörung treten bei PD-Patienten im Krankheitsverlauf oftmals eine Vielzahl nicht-motorischer Symptome auf [Schapira et al., 2017; Pfeiffer, 2016]. Insbesondere kognitive Störungen und die Parkinson-Demenz (Parkinson's disease-dementia, PD-D) wirken sich negativ auf die Lebensqualität und den Verlauf der Erkrankung aus [Schrag et al., 2000; Marras et al., 2008; Leroi et al., 2012; Lawson et al., 2016], daher kommt der Früherkennung der PD-D als Voraussetzung therapeutischer Maßnahmen eine wichtige Bedeutung zu. Die Erforschung von kognitiv bedingten Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of Daily Living, ADL), die obligat für die Diagnose einer PD-D sind [Dubois et al., 2007], als mögliche Prodromalmarker ist daher Gegenstand der vorliegenden Dissertationsschrift.

1.1 Parkinson-Erkrankung

Als Erstbeschreiber der PD gilt James Parkinson, der in „An Essay on the Shaking Palsy“ von 1817 die Erkrankung, als unfreiwillige zitternde Bewegung mit verringerter Muskelkraft und mit der Neigung, den Körper nach vorne zu beugen und vom Gehen ins Rennen überzugehen, beschreibt [Parkinson, 2002]. Im Gegensatz zum heutigen Forschungsstand kam er jedoch zu der Schlussfolgerung, dass der Verstand oder Intellekt der PD-Patienten nicht bedeutsam beeinträchtigt ist [Parkinson, 2002].

In früherer Zeit wurde von einer sogenannten Parkinson-Trias gesprochen; diese Trias umfasste als Leitsymptome Akinese, Rigor und Tremor [Pschyrembel, 2004]. Akinese beschreibt eine verminderte Bewegungsfähigkeit bis hin zur Bewegungslosigkeit; teilweise wird stattdessen auch der Begriff Bradykinese verwendet, welcher eine Bewegungsverlangsamung beschreibt [Pschyrembel, 2004]. Rigor bezeichnet eine Muskelsteifigkeit und Tremor bedeutet Zittern [Pschyrembel, 2004].

Da es sich hierbei aber um nicht immer zwingend vorhandene Symptome einer PD handelt, wurden die Diagnosekriterien durch die United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) im Verlauf angepasst. Die UKPDSBB definiert Bradykinese als obligates klinisches Diagnosekriterium und fordert für die Diagnose einer PD die Erfüllung mindestens eines weiteren Kriteriums, welches muskuläre Rigidität, ein 4-6 Hertz (Hz) Ruhetremor oder eine posturale Instabilität -ohne andere erklärende Ursache- sein kann [Hughes et al., 1992].

2015 wurden von der Movement Disorder Society (MDS) Task Force neue klinische Diagnosekriterien für die PD veröffentlicht [Postuma et al., 2015]. Es handelt sich hierbei um ein zweistufiges Diagnoseverfahren [Postuma et al., 2015]. Zunächst müssen Kriterien erfüllt sein, die die Diagnose eines Parkinsonismus zulassen, wie das Auftreten der Kardinalsymptome Bradykinese in Kombination mit dem Vorliegen eines Rigors und/ oder Ruhetremors [Postuma et al., 2015]. In einem zweiten Schritt wird anhand von Ausschlusskriterien (zum Beispiel (z. B.) Hinweis auf ein Medikamenten-induziertes Parkinsonoid), Kriterien, welche die Diagnose einer PD stützen (z. B. klinisches Ansprechen auf Levodopa), und Kriterien, welche gegen die Diagnose einer PD sprechen (z. B. Vorliegen eines bilateralen, symmetrischen Parkinsonismus), festgelegt, ob die PD die (wahrscheinlichste) Ursache für den Parkinsonismus darstellt [Postuma et al., 2015].

1.1.1 Epidemiologie

Verschiedene Studien in Europa zeigten Prävalenzraten von 108-257/100.000 in der Bevölkerung [von Campenhausen et al., 2005] bis 12.500/100.000 bei Heimbewohnern [Evers und Obladen, 1994]. Das Risiko eine PD zu entwickeln

steigt mit zunehmendem Lebensalter stark an: 1% der Frauen und Männer zwischen 70-74 Jahren sind an der PD erkrankt, in der Altersgruppe 90-94 sind es 2,6% der Frauen und 2,2% der Männer [de Rijk et al., 1997]. In einer Analyse 13 europäischer Inzidenzstudien variierten die Angaben der Inzidenzraten von 5-346/100.000 pro Jahr [von Campenhausen et al., 2005]. Das Lebenszeitrisiko einer PD liegt bei 1,6% [Elbaz et al., 2002].

Neben dem steigenden Lebensalter ist die PD in circa 10% aller Fälle durch monogenetische Mutationen in identifizierten Genen verursacht [de Lau und Breteler, 2006]. Darüber hinaus wurde die Exposition gegenüber Pestiziden als weiterer Risikofaktor beschrieben [de Lau und Breteler, 2006]. Zigarettenrauchen verringert das Risiko an einer PD zu erkranken [Hernan et al., 2002]. Eine Risikoreduktion wird auch für Kaffeetrinken [Hernan et al., 2002; de Lau und Breteler, 2006] und die Aufnahme von mehrfach ungesättigten Fettsäuren diskutiert [de Lau und Breteler, 2006].

1.1.2 Pathogenese

Ehringer und Hornykiewicz entdeckten 1960 als Erste ein dopaminerges Defizit im Neostriatum bei PD-Patienten im Vergleich zu nicht erkrankten Personen [Ehringer und Hornykiewicz, 1960]. Dieser Dopaminmangel sorgt für eine verminderte Hemmung der striatopallidalen Schleife, dies wiederum verursacht eine verminderte Aktivität der vom Thalamus ausgehenden Bahnen [Pschyrembel, 2004; Jost, 2008]. Dieses Ungleichgewicht zwischen Basalganglien und Thalamus erklärt die motorischen Symptome der PD [Pschyrembel, 2004; Jost, 2008]. In den 80er Jahren konnte der Verlust von melaninhaltigen dopaminergen Neuronen des nigrostriatalen Systems bei der PD nachgewiesen werden [Bogerts et al., 1983; German et al., 1989]. German und Kollegen (1989) zeigten außerdem, dass die Degeneration vor allem die Substantia nigra, die retrorubralen Areale und das ventrale tegmentale Areal betrifft [German et al., 1989]. Der stärkste Zellverlust konnte hierbei im ventralen Anteil der Pars compacta der Substantia nigra nachgewiesen werden [German et al., 1989]. Bei allen betroffenen Neuronen handelte es sich um ursprünglich vom Mittelhirn

ins Striatum projizierende Nervenzellen [Bogerts et al., 1983; German et al., 1989].

Bereits 1912 beschrieb Lewy die später nach ihm benannten Lewy-Körperchen als histopathologisches Merkmal der PD. Bei den Lewy-Körperchen handelt es sich um Proteineinschlüsse in Nervenzellen [Lewy, 1912]. Spillantini und Mitarbeiter fanden 1997 heraus, dass neben Neurofilamenten und Ubiquitin α -Synuclein ein Bestandteil der Lewy-Körperchen ist [Spillantini et al., 1997]. Die Funktion dieses präsynaptischen Proteins war zum damaligen Zeitpunkt noch ungewiss [Spillantini et al., 1997].

Das α -Synuclein gilt als Chaperon; es ist ein strukturgebendes Protein, welches bei der Faltung und Entfaltung von anderen Proteinen benötigt wird und damit auch beim Abbau von Proteinen eine wichtige Rolle spielt [Reichmann, 2008]. Auch das Ubiquitin, welches zum Abbau im Proteasom vorgesehene Proteine markiert, ist an diesem Prozess beteiligt [Chung et al., 2001; Reichmann, 2008]. Die maßgebliche Rolle des α -Synucleins und des Ubiquitin-Proteasom-Pathways für die Entstehung der PD zeigt sich darin, dass einige der monogenetischen Parkinson-Syndrome eine Mutation in eben diesen Genen aufweisen [Chung et al., 2001; Reichmann, 2008]. Störungen des Abbauweges finden sich allerdings auch mit zunehmendem Alter und unter oxidativem Stress [Chung et al., 2001; Reichmann, 2008].

Braak forschte an der Verteilung der Lewy-Körperchen im Nervensystem, um so die Entstehung und Ausbreitung der Erkrankung besser zu verstehen. Er konnte zeigen, dass nicht nur dopaminerge Neurone, die Substantia nigra und die Basalganglien betroffen sind, sondern dass die Erkrankung darüber hinaus auch das periphere und enterische Nervensystem und Neurone unabhängig ihres Neurotransmitters befällt [Del Tredici und Braak, 2016]. Dies erklärt unter anderem die Entstehung der zahlreichen nicht-motorischen Störungen, die nicht allein durch einen Dopaminmangel erklärbar sind [Del Tredici und Braak, 2016]. Außerdem konnte Braak zeigen, dass die Erkrankung vermutlich peripher und zwar im Darm, dem Riechorgan und dem peripheren Nervus vagus beginnt und sich dann, über den Hirnstamm zum Kortex aufsteigend, ausbreitet [Del Tredici und Braak, 2016].

1.1.3 Klassifikation der PD

Die PD gehört zu den Parkinson-Syndromen. Unter diesem Begriff werden sowohl das bereits erwähnte idiopathische Parkinson-Syndrom, als auch das familiäre Parkinson-Syndrom, welches durch monogenetische Mutationen verursacht wird, die atypischen Parkinson-Syndrome wie die Multisystematrophie, die progressive supranukleäre Blickparese, die kortikobasale Degeneration und die Lewy-Körperchen-Demenz, als auch die symptomatischen beziehungsweise (bzw.) sekundären Parkinson-Syndrome subsummiert [Jost, 2008].

Dem Auftreten der Kardinalsymptome entsprechend, kann eine weitere Unterteilung in einen Äquivalenztyp, bei dem alle Kernsymptome auftreten, einen Tremor-Dominanz- und Rigor-Akinese-Typ bzw. akinetisch-rigiden Typ erfolgen [Reichmann, 2008].

1.1.4 Klinische Charakteristika

Die Bradykinese zeigt sich unter anderem in einer allgemeinen Verlangsamung beim Ausführen von Bewegungen [Pschyrembel, 2004; Reichmann, 2008; Jost, 2008; Postuma et al., 2015]. Sie geht in der Regel mit einer Hypokinese, einer Verringerung der Bewegungsamplitude, einher [Pschyrembel, 2004; Reichmann, 2008; Postuma et al., 2015]. Diese zeigt sich neben einem verminderten oder fehlenden Mitschwingen der Arme und starren Gesichtszügen, dem sogenannten Maskengesicht, und seltenem Lidschlag auch in Form von Schluck- und Sprechstörungen [Pschyrembel, 2004; Reichmann, 2008; Jost, 2008]. Oft zeigt sich auch eine kleiner werdende Handschrift, genannt Mikrographie [Pschyrembel, 2004; Reichmann, 2008; Jost, 2008].

Der Rigor manifestiert sich klinisch in einem erhöhten Muskeltonus, welcher sich im sogenannten Zahnradphänomen zeigt und sich bei Aktivierung der Gegenseite intensiviert, außerdem ist er für die gebeugte Haltung des PD-Patienten verantwortlich [Pschyrembel, 2004; Reichmann, 2008].

Beim typischen Parkinson-Tremor handelt es sich um einen initial meist einseitigen Ruhetremor mit einer Frequenz von 4-6Hz, welcher unter Anspannung an

Intensität zunimmt; dieser wird oft auch Pillendreher-Tremor genannt [Pschyrembel, 2004; Reichmann, 2008; Jost, 2008].

Die posturale Instabilität bezeichnet eine Störung der Stellreflexe [Jost, 2008]. Bei der PD zeigt sich eine Fallneigung in alle Richtungen; im Einzelnen Propulsion, Retropulsion und Lateropulsion genannt [Pschyrembel, 2004; Reichmann, 2008]. Die Propulsion führt beispielsweise zur Festination, dem Unvermögen beim Gehen rasch anzuhalten [Reichmann, 2008]. Die Retropulsion lässt sich durch den Pull-Test, bei dem der Patient einen kurzen Zug an den Schultern erfährt und mit maximal drei Ausgleichschritten die Bewegung abfangen soll, validieren [Pschyrembel, 2004; Reichmann, 2008; Jost, 2008]. Während die posturale Instabilität in der Vergangenheit noch zu den Kardinalsymptomen der PD gezählt wurde [Hughes et al., 1992], stellt sie in den revidierten Diagnosekriterien der MDS aufgrund des Auftretens im späteren Krankheitsverlauf kein Diagnosekriterium mehr dar [Postuma et al., 2015].

Neben diesen Kardinalsymptomen treten im Verlauf der PD oftmals weitere nicht-motorische Störungen auf [Pfeiffer, 2016; Schapira et al., 2017]. Eine Geruchsstörung, die sich sowohl auf die quantitative Geruchswahrnehmung als auch auf die qualitative Unterscheidung von Gerüchen bezieht, lässt sich bei einem Großteil der PD-Patienten bereits in frühen Stadien der Erkrankung objektivieren [Ward et al., 1983; Reichmann, 2008].

Eine ganze Reihe an vegetativen Symptomen ist in Verbindung mit der PD beschrieben [Reichmann, 2008; Jost, 2008]. Bei Patienten treten häufig eine orthostatische Hypotonie, Obstipation und Seborrhö auf [Pschyrembel, 2004; Reichmann, 2008; Jost, 2008]. Mit Seborrhö wird eine, insbesondere im Gesicht, verstärkte Talgproduktion bezeichnet; daher auch die Bezeichnung Salbengesicht [Pschyrembel, 2004; Reichmann, 2008].

Viele PD-Patienten berichten von Schlafstörungen wie exzessive Tagesschläfrigkeit, Schlaflosigkeit, REM-Schlaf-Verhaltensstörung, obstruktivem Schlaf-Apnoe- und Restless-Legs-Syndrom [Reichmann, 2008]. Schlafstörungen gelten inzwischen auch als Frühsymptom der PD, da sie oft der Manifestation von motorischen Symptomen vorausgehen [Grover et al., 2015]. Vor allem eine

REM-Schlaf-Verhaltensstörung erhöht das Risiko später an einer PD zu erkranken [Grover et al., 2015].

Neben körperlichen Beschwerden sind bei PD-Patienten oftmals psychiatrische Erkrankungen und Begleitsymptome wie eine Depression oder Angststörung zu beobachten [Grover et al., 2015; Pfeiffer, 2016; Schapira et al., 2017]. Andere psychiatrische Erkrankungen, die in Zusammenhang mit der PD stehen, sind Psychosen und Störungen der Impulskontrolle [Grover et al., 2015]. PD-Patienten geben außerdem häufig diffuse Schmerzen und Parästhesien an, deren Ursache noch nicht abschließend geklärt ist [Reichmann, 2008]. Auf kognitive Einschränkungen im Zusammenhang mit der PD wird im Abschnitt 1.2 der vorliegenden Arbeit ausführlich eingegangen.

1.1.5 Therapie

Die Therapie von PD-Patienten unter 70 Jahren und ohne schwere Begleiterkrankungen erfolgt in der Regel mit Dopaminagonisten, dabei werden vor allem Non-Ergot-Derivate wie Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin eingesetzt [Baumann und Waldvogel, 2013]. Ergot-Derivate wie Cabergolin sind aufgrund der Nebenwirkungen nur Zweitlinientherapeutika [Baumann und Waldvogel, 2013]. Im Verlauf der Therapie oder bei Patienten im höheren Alter wird mit Levodopa, einer ZNS-gängigen Vorstufe des Dopamins, therapiert [Reichmann, 2008; Baumann und Waldvogel, 2013]. Dies geschieht immer in Kombination mit einem Dopa-Decarboxylase-Hemmer zur Verhinderung der peripheren Metabolisierung des Levodopas [Reichmann, 2008; Baumann und Waldvogel, 2013]. Zusätzlich kann ein Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer) wie Entacapon oder Tolcapon gegeben werden, um den Abbau von Dopamin zu hemmen [Reichmann, 2008; Baumann und Waldvogel, 2013]. Auch Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer) wie Rasagilin und Selegilin blockieren den Abbau von Dopamin [Reichmann, 2008]; zudem weist zumindest Rasagilin einen neuroprotektiven Effekt auf [Parkinson Study Group, 2004]. Ein weiteres Medikament ist Amantadin, ein N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-) Rezeptor-Antagonist, welcher auch eine anticholinerge Wirkung auf-

weist und somit insbesondere bei der Behandlung des Tremors wirksam ist [Reichmann, 2008; Baumann und Waldvogel, 2013].

Zur Eskalation der Therapie werden auch subkutane Apomorphin-Pumpen und duodenale oder jejunale Duodopa-Pumpen eingesetzt, um eine kontinuierliche Therapeutikagabe zu gewährleisten und Fluktuationen in der Wirkung zu minimieren [Reichmann, 2008; Baumann und Waldvogel, 2013].

Neben der medikamentösen Therapie können Elektroden in den Nucleus subthalamicus, die Pars interna des Globus pallidus und seltener in den Nucleus ventralis intermedius des Thalamus implantiert werden, um eine tiefe Hirnstimulation durchzuführen [Reichmann, 2008; Baumann und Waldvogel, 2013]. Eine neue Therapiemethode zur Behandlung von motorischen Symptomen der PD stellt auch der Magnetresonanztomografie-gesteuerte fokussierte Ultraschall dar [Martinez-Fernandez et al., 2020].

PD-Patienten sollten regelmäßig Physiotherapie insbesondere in Form von Stand-, Gang- und Gleichgewichtstraining erhalten, um die Motorik zu verbessern [Baumann und Waldvogel, 2013]. Auch eine individuelle Behandlung der nicht-motorischen Symptome wie z. B. eine Depression mit Antidepressiva ist sinnvoll [Baumann und Waldvogel, 2013; Pfeiffer, 2016; Schapira et al., 2017].

1.2 Kognitive Einschränkungen bei der PD

Obwohl Parkinson 1817 eine genaue Beschreibung der motorischen Symptome der Erkrankung lieferte, konnte seine ursprüngliche Annahme, dass es sich bei der PD um eine Erkrankung handelt, bei der weder der Verstand noch der Intellekt beeinträchtigt ist [Parkinson, 2002], nicht bestätigt werden. Die Forschung zeigte in den letzten 15 Jahren zunehmend auf, dass kognitive Einschränkungen im Verlauf der PD kein seltenes Phänomen sind [Foltynie et al., 2004; Aarsland et al., 2009b; Aarsland et al., 2010]. Insbesondere im späten Krankheitsverlauf entwickelt eine Vielzahl von PD-Patienten eine so schwerwiegende kognitive Störung, welche die Diagnose einer Demenz rechtfertigt [Emre, 2003; Janvin et al., 2006; Williams-Gray et al., 2007; Hobson und Meara, 2015; Domellof et al., 2015]. Da es sich dabei um eine eigene Entität handelt, wird diese auch PD-D genannt [Dubois et al., 2007; Emre et al., 2007]. Kognitive

Einschränkungen, die entweder in ihrer Schwere nicht ausgeprägt genug sind oder zu keinen Einschränkungen im alltäglichen Leben führen, also die Kriterien einer PD-D nicht erfüllen, werden als Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Störung (Parkinson's disease–mild cognitive impairment, PD-MCI) bezeichnet.

1.2.1 Leichte kognitive Störung bei der PD

Der Begriff der leichten kognitiven Störung, im Englischen auch mild cognitive impairment (MCI) genannt, charakterisiert Patienten im potentiellen Prodromalstadium einer Demenz. Es ist allerdings nicht zwingend der Fall, dass Patienten mit MCI später zwangsläufig eine Demenz entwickeln, viel mehr dient dieser Begriff zur Klassifizierung von Patienten, die nicht dement, aber kognitiv auffällig sind [Petersen et al., 1997; Petersen, 2004].

Der Begriff MCI wurde initial in der AD-Forschung eingeführt und verwendet. Im Laufe der Zeit wurde der Begriff auch im Bereich der PD-Forschung angewandt, um eine Subgruppe von Patienten im potentiellen Prodromalstadium der PD-D abzugrenzen. Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass Gedächtnisbeschwerden zwar bei der AD, nicht aber bei der PD-D das Hauptcharakteristikum darstellen, wurden PD-spezifische Kriterien formuliert. Lange Zeit existierten unterschiedliche Diagnosekriterien nebeneinander und machten eine Vergleichbarkeit der Datenlage schwierig, aus diesem Grunde publizierte die MDS Task Force 2012 allgemein anerkannte Leitlinien zur Diagnose einer PD-MCI [Litvan et al., 2012].

1.2.2 Diagnosekriterien der PD-MCI

Durch die MDS Task Force wurden zur Diagnose einer PD-MCI folgende Einschlusskriterien definiert [Litvan et al., 2012]:

- 1) Diagnose einer PD anhand der Kriterien der UKPDSBB [Hughes et al., 1992]
- 2) allmähliche Abnahme der kognitiven Fähigkeiten im Zusammenhang mit der festgestellten PD, die entweder vom Patienten oder einer Auskunftsperson berichtet oder vom Untersucher beobachtet wird

- 3) kognitive Defizite in einer neuropsychologischen Testung oder einem Test der allgemeinen kognitiven Fähigkeit nachweisbar
- 4) kognitive Defizite nicht ausreichend, um die funktionale Unabhängigkeit merklich zu beeinflussen, allerdings können kaum merkliche Schwierigkeiten bei der Ausführung von komplexen Tätigkeiten auftreten

Darüber hinaus wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt [Litvan et al., 2012]:

- 1) Diagnose einer PD-D gemäß den Kriterien der MDS Task Force [Emre et al., 2007]
- 2) kognitive Defizite durch andere vorrangige Ursachen wie z. B. Schlaganfall, Delir oder Schädel-Hirn-Trauma erklärbar
- 3) kognitive Testung nach Meinung des Untersuchers deutlich durch PD-assoziierte Begleitsymptome wie z. B. motorische Beeinträchtigung, Depression oder ausgeprägte Tagesmüdigkeit beeinflusst

Bezüglich der Qualität der neuropsychologischen Testung lassen sich die folgenden zwei Kategorien unterscheiden [Litvan et al., 2012]:

Level I (verkürzte neuropsychologische Testung)

- 1) Einschränkungen in einem Test der globalen kognitiven Funktion, welcher für die PD validiert ist
oder
- 2) Einschränkungen in mindestens zwei neuropsychologischen Tests im Rahmen einer begrenzten Testung (z. B. weniger als zwei Tests in jeder der fünf kognitiven Domänen oder es werden weniger als fünf kognitive Domänen getestet)

Level II (umfassende neuropsychologische Testung)

- 1) neuropsychologische Testung mit je zwei Tests in fünf verschiedenen kognitiven Domänen (beispielsweise Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktion, Sprache, Gedächtnis und Visuokonstruktion)

- 2) Einschränkungen in mindestens zwei neuropsychologischen Tests, diese können sowohl auf eine Domäne beschränkt, als auch auf zwei Domänen verteilt sein
- 3) Einschränkungen in einem neuropsychologischen Test werden definiert als eine Leistung von ein bis zwei Standardabweichungen (standard deviation, SD) unter der Norm oder eine signifikante Verschlechterung im Rahmen einer Verlaufsuntersuchung oder eine signifikante Verschlechterung im Vergleich zum geschätzten prämorbidem Zustand

1.2.3 Diagnosekriterien der PD-D

Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) beschreibt Demenz wie folgt:

„Demenz [...] ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Die kognitiven Beeinträchtigungen werden gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet, gelegentlich treten diese auch eher auf. Dieses Syndrom kommt bei Alzheimer-Krankheit, bei zerebrovaskulären Störungen und bei anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn betreffen.“ zitiert nach [ICD-10-GM, 2021]

Für die PD-D wurden von der MDS Task Force folgende diagnostische Hauptkriterien definiert [Emre et al., 2007]:

- 1) Diagnose einer PD anhand der Kriterien der UKPDSBB [Hughes et al., 1992]
- 2) demenzielles Syndrom mit schleichendem Beginn und langsamem Fortschreiten, welches sich im Zusammenhang mit einer diagnostizierten PD entwickelt und durch Anamnese, klinische und neuropsychologische Untersuchung diagnostiziert wird, dabei müssen folgende Sachverhalte er-

füllt sein: Einschränkungen in mehr als einer kognitiven Domäne, Verschlechterung im Vergleich zum prämorbidem Zustand und Defizite, die schwer genug sind, um das tägliche Leben (sozial, beruflich oder Körperpflege) einzuschränken, unabhängig von Einschränkungen, die motorischen und autonomen Symptomen zuzuschreiben sind

1.2.4 Epidemiologie kognitiver Störungen bei der PD

In den ersten fünf Erkrankungsjahren werden bei 20% bis 57% aller PD-Patienten kognitive Störungen im Sinne einer PD-MCI beschrieben [Kehagia et al., 2010]. In einer multizentrischen Studie, bei der Daten von acht Kohorten einbezogen wurden, wurde ein Anteil von 25,8% der PD-Patienten als PD-MCI klassifiziert [Aarsland et al., 2010]. Zahlreiche Studien belegen, dass Patienten mit PD-MCI ein höheres Risiko haben eine PD-D zu entwickeln [Emre, 2003; Janvin et al., 2006; Williams-Gray et al., 2007; Hobson und Meara, 2015; Domellof et al., 2015]. In einem Übersichtsartikel mit Metaanalyse wurde die Konversionsrate von PD-MCI zur PD-D nach drei Jahren mit 20% angegeben [Saredakis et al., 2019]. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass semantische Sprache, Praxis und visuospatiale Defizite eine Progression von PD-MCI zu PD-D prädictieren [Hobson und Meara, 2015]. Eine andere Studie wiederum identifizierte Einschränkungen des episodischen Gedächtnisses, der visuospatialen Funktion, der semantischen Wortflüssigkeit und Einschränkungen in Tests der mentalen Flexibilität als Risikofaktoren für die Progression zur PD-D [Domellof et al., 2015].

In Übersichtsartikeln wird die durchschnittliche Prävalenzrate der PD-D unter PD-Patienten mit circa 40% angegeben [Cummings, 1988; Emre, 2003]. In einem Übersichtsartikel von Aarsland und Kollegen (2005), bei dem nur Studien mit ausreichender Qualität der Methodik einbezogen wurden, ergab sich eine Prävalenzrate der PD-D von 24,5% [Aarsland et al., 2005]. Die Prävalenz der PD-D in der allgemeinen Bevölkerung wird mit 30/100.000 Personen angegeben [Aarsland et al., 2005]. Der durchschnittliche Anteil der PD-D an allen Demenzen beträgt 3,6% [Aarsland et al., 2005].

Eine prospektive longitudinale Kohortenstudie in Norwegen ermittelte eine Inzidenzrate von 82/1.000 Personenjahre, das bedeutet, dass pro Jahr 8,2% der Patienten mit einer PD eine Demenz entwickeln [Buter et al., 2008]. Die kumulative Inzidenz nahm mit fortschreitendem Alter sowohl bei Männern als auch bei Frauen konstant zu, so betrug die Prävalenz im Alter von 75 Jahren bei Männern 40% und bei Frauen 25%, im Alter von 85 Jahren lag sie bei 62% und 45% [Buter et al., 2008]. Das Risiko, eine Demenz zu entwickeln, lag, verglichen mit der Normalbevölkerung, bei der PD 5,9-fach höher [Buter et al., 2008]. Für Patienten mit PD-D im Vergleich zu PD-Patienten ohne Demenz ist eine geringere Lebenserwartung und ein fast doppelt so hohes Mortalitätsrisiko nachgewiesen [Levy et al., 2002b].

Als Risikofaktoren einer PD-D sind ein höheres Lebensalter, männliches Geschlecht und eine längere Krankheitsdauer beschrieben [Buter et al., 2008]. Als weitere Risikofaktoren wurden stärker ausgeprägte motorische Symptome, insbesondere eine posturale Instabilität sowie eine akinetisch-rigide Symptomausprägung, und eine Depression ermittelt [Marder et al., 1995; Emre, 2003]. Eine Östrogensatztherapie bei postmenopausalen Frauen mit PD wird hingegen mit einem verminderten Risiko einer PD-D in Verbindung gebracht [Marder et al., 1998].

1.2.5 Pathogenese kognitiver Störungen bei der PD

Die Pathologie der PD resultiert in einem biochemischen Defizit von Transmitterstoffen. Zum einen besteht eine fronto-exekutive Dysfunktion, welche hauptsächlich auf den Dopaminmangel zurückgeführt wird, zum anderen geht man mittlerweile von einer zusätzlichen kortikalen Dysfunktion aus, die auf ein cholinerges und noradrenerges Defizit zurückgeführt wird [Kehagia et al., 2010].

Befunde belegen, dass die Aktivität der Cholinacetyltransferase im frontalen und temporalen Kortex bei PD-Patienten mit kognitiven Einschränkungen vermindert ist [Kehagia et al., 2010]. Dieser Befund deutet darauf hin, dass ein cholinerges Defizit das biochemische Korrelat der kognitiven Defizite darstellt [Kehagia et al., 2010]. Die neuropathologische Grundlage dieses Defizits wird in dem Verlust von Neuronen des subkortikalen Nucleus basalis Meynert gese-

hen, von dem kortikale cholinerge Fasern ausgehen [Perry et al., 1983]. Zudem finden sich Alzheimer-typische Pathologien, die insbesondere bei der PD-D gehäuft vorhanden sind [Kempster et al., 2010] und mit einer raschen Progredienz kognitiver Störungen in Verbindung gebracht werden [Aarsland et al., 2017]. Als bestes histopathologisches Korrelat der PD-D identifizierten Hurtig und Kollegen (2000) α -Synuclein-positive kortikale Lewy-Körperchen, da sie einen direkten Zusammenhang zwischen der Anzahl an α -Synuclein-positiven kortikalen Lewy-Körperchen und dem Vorhandensein einer klinischen Demenz feststellen konnten [Hurtig et al., 2000].

Del Tredici und Braak (2016) beschrieben die Lokalisation der Lewy-Neuriten und Lewy-Körperchen in Zusammenhang mit kognitiven Einschränkungen. Sie postulierten, dass kognitive Einschränkungen vorhanden sind, wenn Lewy-Neuriten und Lewy-Körperchen in untergeordneten kortikalen Arealen, die für autonome Funktionen zuständig sind, und in höherrangigen sensorischen Assoziationsarealen und im präfrontalen Feld zu finden sind [Del Tredici und Braak, 2016]. Bei klinischem Vorliegen einer Demenz finden sich Lewy-Neuriten und Lewy-Körperchen in sensorischen Assoziationsarealen ersten Ranges, prämotorischen Feldern und im primär sensorischen und motorischen Kortex [Del Tredici und Braak, 2016]. Die neuropathologischen Untersuchungsergebnisse bei der PD-MCI sind heterogen [Adler et al., 2010]. Compta und Mitarbeiter (2011) zeigten, dass Alzheimer-typische Pathologien eine ebenso große Bedeutung in der Entstehung der PD-D haben wie Lewy-Pathologien [Compta et al., 2011]. Sie wiesen nach, dass eine Kombination aus dem Score kortikaler Lewy-Körperchen, dem Braak-Alzheimer-Tau-Stadium und dem Score des kortikalen Amyloid- β am besten geeignet ist, eine PD-D vorauszusagen [Compta et al., 2011]. Genvarianten des Glucocerebrosidase- (GBA-), Mikrotubulus-assoziiertes Protein Tau- (MAPT-) und Apolipoprotein E- (ApoE-) Gens wurden ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PD-D in Zusammenhang gebracht, wobei die Datenlage bezüglich des ApoE-Gens gemischt ist [Goris et al., 2007; Tsuang et al., 2013; Aarsland et al., 2017].

1.2.6 Klinische Charakteristika kognitiver Störungen bei der PD

Das neuropsychologische Profil bei PD-MCI ist heterogen [Janvin et al., 2003; Foltynie et al., 2004; Caviness et al., 2007; Kehagia et al., 2010]. Am häufigsten können Gedächtnisdefizite sowie Defizite der Visuokonstruktion und frontale bzw. exekutive Funktionseinschränkungen als Zeichen des frühen kognitiven Abbaus detektiert werden [Janvin et al., 2003; Caviness et al., 2007; Aarsland et al., 2010]. Defizite in der Sprachproduktion scheinen hingegen weniger häufig bei der PD-MCI aufzutreten [Janvin et al., 2003; Caviness et al., 2007].

Ein Defizit der Exekutivfunktion wird als Hauptcharakteristikum der PD-D diskutiert [Litvan et al., 1991; Kehagia et al., 2010]. Oftmals zeigen sich schon zu Beginn der PD, zum Teil vor Diagnosestellung, Einschränkungen in der Exekutivfunktion [Pfeiffer et al., 2014; Fengler et al., 2017]. Gedächtnisdefizite können ebenfalls schon früh im Krankheitsprozess der PD auftreten [Pfeiffer et al., 2014], werden aber im Gegensatz zur Alzheimer-Erkrankung (AD) auf eine primär frontale Dysfunktion zurückgeführt [Litvan et al., 1991]. Sowohl demente als auch nicht-demente PD-Patienten weisen ein reduziertes episodisches Gedächtnis auf [Litvan et al., 1991]. Diese Schwäche wird nicht auf ein Gedächtnisdefizit per se, sondern auf Schwierigkeiten bei der Erkennung von Zusammenhängen und dem Verarbeiten und Zugreifen auf organisiertes Wissen zurückgeführt [Litvan et al., 1991]. Defizite des semantischen Gedächtnisses scheinen hingegen erst im späteren Verlauf der PD aufzutreten [Litvan et al., 1991].

Auch in Aufmerksamkeitstests zeigen PD- und insbesondere PD-D-Patienten häufig Defizite [Litvan et al., 1991; Girotti et al., 1988; Bronnick et al., 2006]; diese haben einen bedeutenden Einfluss auf die ADL-Funktion [Bronnick et al., 2006]. Girotti und Mitarbeiter (1988) stellten globale kognitive Einschränkungen bei der PD-D fest, besonders schwerwiegende Defizite zeigten sich in dieser Studie bei perceptiven visuellen Aufgaben und Aufmerksamkeitstests [Girotti et al., 1988]. Einschränkungen in diesem Bereich konnten zudem zwischen PD-Patienten ohne Demenz und gesunden Kontrollen unterscheiden [Girotti et al., 1988]. Im Vergleich mit der AD zeigte sich bei der PD-D hinsichtlich des Ausmaßes an Aufmerksamkeitsdefiziten kein Unterschied [Litvan et al., 1991]. In

einer longitudinalen Studie konnten Defizite in Tests der semantischen Flüssigkeit und Praxis als Risikofaktoren für die Entwicklung einer PD-D innerhalb von 5 Jahren identifiziert werden [Williams-Gray et al., 2009].

1.2.7 Therapie der kognitiven Störungen bei der PD

Bereits 1996 konnten Hutchinson und Fazzini die positive Wirkung von Acetylcholinesteraseinhibitoren auf die kognitive Leistung von Patienten mit PD-D nachweisen [Hutchinson und Fazzini, 1996]. Dies gilt insbesondere für die Domänen Aufmerksamkeit, Orientierung und visuospatiale Funktion [Hutchinson und Fazzini, 1996]. Studien konnten einen signifikanten positiven Effekt von Rivastigmin, einem Acetylcholinesteraseinhibitor, auf die Kognition bei PD-D nachweisen [Giladi et al., 2003; Emre et al., 2004; Rolinski et al., 2012; Szeto und Lewis, 2016]. Die Wirksamkeit bei der PD-MCI hingegen konnte bislang nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden [Rolinski et al., 2012; Szeto und Lewis, 2016]. Während eine Studie von einer fehlenden Verbesserung der ADL-Funktion und keiner signifikanten Änderung der motorischen Fähigkeiten berichtete [Giladi et al., 2003], konnten andere Studien eine Verbesserung der neuropsychiatrischen Symptome und der ADL-Fähigkeit bei der PD-D durch die Therapie mit Rivastigmin zeigen [Emre et al., 2004; Rolinski et al., 2012].

Bezüglich des Nebenwirkungsprofils von Acetylcholinesteraseinhibitoren fanden sich am häufigsten eine leichte Zunahme des Tremors und gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen et cetera (und so weiter, etc.) [Emre et al., 2004; Rolinski et al., 2012]. Inzwischen werden auch andere Acetylcholinesteraseinhibitoren wie Donepezil und Galantamin als off-label-use für die Behandlung der PD-D eingesetzt [Szeto und Lewis, 2016]; ein hinreichender Wirksamkeitsnachweis dieser Präparate in großen internationalen Studien steht jedoch noch aus.

Für Memantin, einen NMDA-Rezeptor-Antagonisten, wurde in der Vergangenheit ein positiver Effekt auf die Kognition bei der PD-D vermutet und eine Senkung der Mortalität beobachtet [Aarsland et al., 2009a; Stübendorff et al., 2014]. In Hinblick auf die aktuelle Studienlage ist die Wirksamkeit jedoch nicht eindeutig belegt [Szeto und Lewis, 2016].

Auch nicht medikamentöse Therapien sind Gegenstand von klinischen Studien [Hindle et al., 2013]; so haben kognitive Therapie und körperliches Training/Physiotherapie möglicherweise einen positiven Einfluss auf die Kognition [Tanaka et al., 2009; Szeto und Lewis, 2016].

1.3 Aktivitäten des täglichen Lebens

1.3.1 Historische Aspekte

Historisch lässt sich das Konzept der ADL auf die Bedürfnispyramide nach Maslow (1943) zurückführen [Maslow, 1943]. Maslow beschrieb in seinem Werk „A Theory of Human Motivation“ Bedürfnisse und Motivation des Menschen und ordnete diese hierarchisch in Form einer Pyramide an (siehe Abbildung 1) [Maslow, 1943].



Abbildung 1: Bedürfnispyramide nach Maslow [Maslow, 1943]

Er legte hierbei physiologische Bedürfnisse wie z. B. Essen, Trinken oder Schlafen, deren Erfüllung ein Grundbedürfnis des Menschen ist, als Fundament der Pyramide fest [Maslow, 1943]. Gemäß Maslow müssen zuerst die niedrigeren Bedürfnisse befriedigt sein, bevor der Mensch nach der Verwirklichung von höheren Bedürfnissen wie Zuneigung oder Anerkennung strebt [Maslow, 1943]. Die Spitze und das somit am höchsten zu erfüllende Bedürfnis ist nach Maslow die Selbstverwirklichung [Maslow, 1943].

Die amerikanische Krankenschwester Virginia Henderson entwickelte auf dieser Grundlage ihre „Bedürfnistheorie“, in welcher sie 15 Grundbedürfnisse des Menschen definiert [Henderson, 1966]. Neben Atmen, Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme gehören dazu auch Tätigkeiten wie Körperpflege oder An- und Ausziehen [Henderson, 1966]. In den 50er Jahren verfassten Katz und Mitarbeiter mehrere Schriften zu den „activities of daily living“ [Katz et al., 1959] und entwickelten erstmals einen Index zur Quantifizierung der ADL-Fähigkeit [Katz et al., 1963]. Auch die englische Pflegewissenschaftlerin Nancy Roper entwickelte ein Pflegemodell; sie verwendete hierbei den Begriff der „activities of living“ [Roper et al., 1980].

Im deutschsprachigen Raum führte Liliane Juchli erstmals den Begriff der „Aktivitäten des täglichen Lebens“ ein [Juchli, 1997]. Sie unterschied dabei zwischen einer physiologischen, einer personal-sozialen und einer geistigen Ebene der ADL (siehe Abbildung 2) [Juchli, 1997].

Des Weiteren ist eine Unterteilung in Basisaktivitäten des täglichen Lebens (BADL), welche einfache Alltagstätigkeiten zur Befriedigung von Grundbedürfnissen wie z. B. Essen, Schlafen und Körperpflege umfassen, und instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) [Schwartz et al., 2002; Fauth et al., 2013] möglich. IADL bezeichnen komplexere ADL, welche notwendig sind um als eigenständige und unabhängige Person mit der Außenwelt in Kontakt zu treten und zu interagieren, wie z. B. Einkaufen, Kochen, Wäschewaschen oder Telefonieren [Spector et al., 1987; Hariz und Forsgren, 2011].



Abbildung 2: Klassifikation der Aktivitäten des täglichen Lebens nach Liliane Juchli [Juchli, 1997]

Im Rahmen der demenziellen Entwicklung treten als Folge einer leichten kognitiven Störung zunächst Probleme bei den IADL auf [Spector et al., 1987; Sclan und Reisberg, 1992; Barberger-Gateau et al., 1999; Nygard, 2003; Farias et al., 2006; Rosenthal et al., 2010]. Diese manifestieren sich sowohl bei der AD [Barberger-Gateau et al., 1999; Nygard, 2003; Farias et al., 2006] als auch bei der PD [Rosenthal et al., 2010; Pirogovsky et al., 2014] oftmals vor der Demenzdiagnose. Sind Kognition und ADL-Fähigkeit so schwerwiegend eingeschränkt, dass die Diagnose einer Demenz gestellt werden kann, ist der Patient nicht mehr in der Lage sich eigenständig zu versorgen. In diesem Stadium sind neben den IADL-Einschränkungen auch zunehmend Probleme in der Ausführung der BADL vorhanden [Farias et al., 2006].

1.3.2 Subjektive Tests zur Erfassung der ADL-Funktion

Zur Erfassung der ADL-Fähigkeit werden bislang vor allem subjektive Testverfahren eingesetzt. Im Rahmen von Selbsteinschätzungsskalen legt der Patient selbst seinen Eindruck und die Einschätzung seiner ADL-Fähigkeiten dar. Die von Lawton und Brody 1969 entwickelte Lawton-IADL-Skala [Lawton und Brody, 1969] dient zur Erfassung der IADL-Funktion von Patienten. Auf den Inhalt der Lawton-IADL-Skala wird im Methoden-Teil noch genauer eingegangen. Im deutschsprachigen Raum wird zur Selbsteinschätzung der BADL- und IADL-Leistung die Nürnberger-Alters-Alltags-Skala (NAA) verwendet, welche Teil des Nürnberger-Alters-Inventar (NAI) [Oswald und Fleischmann, 1999] ist.

Im Gegensatz zu den bereits erwähnten subjektiven ADL-Skalen, welche nicht PD-spezifisch sind, sondern allgemein, krankheitsübergreifend angewendet werden, wurden im Laufe der Zeit auch ADL-Skalen speziell zur Einschätzung der ADL-Leistungen bei Patienten mit PD entwickelt. Die Parkinson's Disease Activities of Daily Living Scale (PADLS) ist eine fünfstufige Selbsteinschätzungsskala, bei der der PD-Patient selbst angibt, ob er im Allgemeinen bei der Ausführung von ADL (keine bis extreme) Schwierigkeiten hat [Hobson et al., 2001]. Hierbei findet eine Beurteilung der Gesamtsituation statt und es wird nicht gesondert auf einzelne ADL eingegangen [Hobson et al., 2001]. Der PADLS wird beeinflusst durch Krankheitsschwere, Depression, Kognition und Lebensqualität [Hobson et al., 2001].

Auch im Rahmen einer anderen Studie konnte festgestellt werden, dass die ADL-Fähigkeit bei der PD, welche mit Hilfe von Selbsteinschätzungsskalen erfasst wurde, mit Depressivität assoziiert war [Holroyd et al., 2005]. Zudem kann die Selbsteinschätzung des PD-Patienten durch fehlende Krankheitseinsicht verfälscht sein [Seltzer et al., 2001; Leritz et al., 2004]. Insbesondere bei Vorhandensein von kognitiven Einschränkungen bzw. einer Demenz führte dies zu einer Unterschätzung der ADL-Defizite [Ostbye et al., 1997; Leritz et al., 2004; Shulman et al., 2006]. Weibliche Patientinnen und Patienten mit Schmerzen hingegen neigen dazu, die eigenen funktionalen Einschränkungen zu überschätzen [Daltroy et al., 1999]. Die Selbsteinschätzung des Patienten wird somit neben kognitiven auch durch viele nicht-kognitive Faktoren beeinflusst [Daltroy

et al., 1999; Hobson et al., 2001; Seltzer et al., 2001; Leritz et al., 2004; Holroyd et al., 2005].

Aus diesem Grund werden häufig Fremdeinschätzungsskalen zur Erhebung von ADL-Einschränkungen verwendet. Durch Fremdeinschätzungsskalen können beispielsweise Angehörige eine Bewertung der ADL-Funktion des betreuten Patienten vornehmen. Auch hier stellen die Skalen keine objektive, sondern eine subjektive Einschätzung, in diesem Falle die der Bezugsperson, dar.

Studien, die subjektive Testverfahren mit objektiven verglichen, stellten fest, dass Angehörige dazu tendieren, die ADL-Funktion von AD-Patienten zu überschätzen [Doble et al., 1999; Loewenstein et al., 2001]. Andere Studien zeigten, dass die Bezugspersonen die Beeinträchtigung der Funktionalität höher einschätzten als die Dementen selbst [Ostbye et al., 1997; Boyer et al., 2004]. Befunde deuten an, dass die persönliche Belastung der Familienangehörigen durch die Pflege eines dementen Angehörigen zu einer Unterschätzung der Funktionalität führen kann [Boyer et al., 2004]. Andere Studien wiederum zeigten sowohl bei nicht-Dementen [Ostbye et al., 1997] als auch bei MCI [Farias et al., 2005] eine weitgehende Übereinstimmung zwischen Fremd- und Selbsteinschätzung des Patienten.

Auch bei der PD wurde eine Vergleichbarkeit von Fremd- und Selbsteinschätzung der ADL-Funktion berichtet [McRae et al., 2002; Martinez-Martin et al., 2003; Deck et al., 2019]. Bezugspersonen tendierten jedoch dazu das ADL-Defizit höher einzuschätzen als die PD-Patienten selbst, insbesondere wenn diese unter kognitiven Defiziten litten [Brown et al., 1989; Deck et al., 2019]. In diesem Zusammenhang konnte jedoch auch gezeigt werden, dass sowohl Bezugspersonen als auch Kliniker dazu neigen, dass Vorliegen einer Demenz zu überschätzen [Christ et al., 2013].

Die bereits erwähnte Lawton-IADL-Skala [Lawton und Brody, 1969] kann neben der Verwendung als Selbsteinschätzungsskala auch von einer Bezugsperson als Fremdeinschätzungsskala der Funktionalität des Patienten verwendet werden. Auch bei den Fremdeinschätzungsfragebögen wurden kürzlich PD-spezifische entwickelt, die aktuell noch nicht in einer validierten Version in deutscher Sprache erhältlich sind. Sowohl die Parkinson's Disease Cognitive

Functional Rating Scale (PD-CFRS) [Kulisevsky et al., 2013] als auch der Penn Parkinson's Daily Activities Questionnaire (PDAQ) [Brennan et al., 2016] sind Fremdeinschätzungsfragebögen, welche durch Angehörige beantwortet werden sollen. Sie zielen speziell darauf ab, durch kognitive Beeinträchtigung verursachte ADL-Einschränkungen darzustellen [Kulisevsky et al., 2013; Brennan et al., 2016]. Dies dient zur Vermeidung einer Fehleinschätzung der ADL-Fähigkeit durch die bekannte motorische Beeinträchtigung bei der PD, da im Rahmen der Demenzdiagnostik die ADL-Einschränkungen zwingend kognitiv begründet sein müssen [Emre et al., 2007].

Ebenso sind Skalen, welche durch einen Kliniker (Arzt, Neuropsychologe, Krankenpfleger, Physiotherapeut) ausgefüllt werden, nicht objektiv, da sie den subjektiven Eindruck des Klinikers vermitteln. Studien haben gezeigt, dass unterschiedliche Untersucher auch zu unterschiedlichen (subjektiven) Ergebnissen kommen [Kennard et al., 1984; Ginanneschi et al., 1988]. Oft werden jedoch klinische Entscheidungen, wie z. B. die Einschätzung der ADL-Fähigkeit in Hinblick auf die Diagnosestellung der Demenz, auf dieser Basis getroffen. Eine Studie konnte zeigen, dass die Selbsteinschätzung von nicht-dementen Personen über 70 durch physische Defizite beeinflusst wird und nicht mit den kognitiven Fähigkeiten korreliert, während die Einschätzung durch Kliniker eine Assoziation zwischen kognitiver Fähigkeit und Alltagsfunktionalität zeigte [Albert et al., 2006].

Eine Skala zur Erfassung der BADL durch einen geschulten Kliniker ist z. B. der Katz-Index [Katz et al., 1963], er ähnelt im Aufbau dem heute im klinischen Alltag gebräuchlichen Barthel-Index [Mahoney und Barthel, 1965]. Mit Hilfe des Barthel-Index wird eine Einschätzung der Selbstständigkeit bei der Ausführung von ADL unabhängig von der Primärerkrankung des Patienten vorgenommen [Mahoney und Barthel, 1965]. Anhand der Schwab und England Skala wird eine Einschätzung der Fähigkeit zur selbstständigen Ausführung von ADL speziell bei der PD vorgenommen [Schwab, 1969]. Die Einschätzung wird hierbei in Form einer Prozentzahl angegeben, wobei 100% völlige Unabhängigkeit und 0% völlige Abhängigkeit darstellen [Schwab, 1969].

1.3.3 Objektive Testverfahren zur Beurteilung der ADL-Funktion

Objektive Testverfahren zur Beurteilung der Alltagsaktivität zeichnen sich dadurch aus, dass keine subjektive Einschätzung, sondern eine standardisierte Bewertung einer vor dem Untersucher demonstrierten Leistung stattfindet. Wie bereits im vorherigen Abschnitt erwähnt, sind sowohl Selbst- als auch Fremdeinschätzung durch viele Faktoren beeinflusst und können zu einem Über- und Unterschätzen der ADL-Fähigkeit führen [Doble et al., 1999; Ostbye et al., 1997; Boyer et al., 2004; Daltroy et al., 1999; Hobson et al., 2001; Loewenstein et al., 2001; Seltzer et al., 2001; Leritz et al., 2004; Holroyd et al., 2005; Shulman et al., 2006].

Von einer Expertengruppe der MDS wird der Pill Questionnaire zur Testung der ADL-Leistung bei der PD empfohlen [Dubois et al., 2007]. Im Rahmen des Pill Questionnaire wird ein PD-Patient über seine PD-Medikation befragt [Dubois et al., 2007]. Der Patient muss beispielsweise angeben, wann er welches Medikament in welcher Dosierung einnimmt und ob die Medikamenteneinnahme selbstständig oder mit Unterstützung erfolgt [Dubois et al., 2007]. Hierfür wird zunächst eine offene Frage gestellt; wird die Medikation daraufhin nicht frei berichtet, werden unterstützende Fragen gestellt [Dubois et al., 2007]. Der Pill Questionnaire stellt somit ein standardisiertes Interview dar, bei dem ein geschulter Kliniker die Richtigkeit der Angaben überprüft und anhand der Angaben eine Einschätzung der ADL-Leistung vornimmt [Dubois et al., 2007]. Während einige Studien den Pill Questionnaire als geeignetes Screening-Verfahren für die PD-D bezeichnen [Martinez-Martin, 2013; Dubois et al., 2007; Christ et al., 2013], konnte im Rahmen einer anderen Studie gezeigt werden, dass der Pill Questionnaire für Patienten mit geringen kognitiven Defiziten im Frühstadium der PD-D nicht sensitiv genug ist [Lee et al., 2014].

Im Gegensatz zum Pill Questionnaire wird bei leistungsbasierten Tests -im Englischen wird auch der Begriff „performance-based test“ verwendet- anhand von standardisierten Aufgabenstellungen die aktive Durchführung von Alltagsaktivitäten verlangt. Im Rahmen des Direct Assessment of Functional Status (DAFS) findet eine objektive, standardisierte Beurteilung der Ausführung von einfacheren und schwereren ADL bei Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung statt

[Loewenstein et al., 1989]. Der DAFS wurde für die AD und verwandte Demenzerkrankungen validiert [Loewenstein et al., 1989] und findet bei der PD Anwendung [Deck et al., 2019]. Der DAFS prüft folgende Fähigkeiten: zeitliche Orientierung, Kommunikation, Umgang mit Finanzen, die Identifizierung von Straßenschildern, Einkaufen, Essen, sich Ankleiden und Pflegen [Loewenstein et al., 1989]. Der Test weist eine hohe Interrater- und Test-Retest-Reliabilität auf und kann ambulant durchgeführt werden [Loewenstein et al., 1989]. Nachteilig zu werten ist die lange Dauer, die für die Durchführung benötigt wird [Loewenstein et al., 1989].

Auch mit Hilfe des Erlangen Test of Activities of Daily Living (E-ADL) werden BADL- und IADL-Fähigkeiten beurteilt [Graessel et al., 2009]. Der Test besteht aus lediglich fünf Aufgaben (ein Getränk einschenken, eine Schleife binden, eine Scheibe Brot abschneiden, einen Schrank öffnen und Händewaschen); dies macht ihn zu einem schnellen Test, der einfach durchzuführen ist [Graessel et al., 2009]. Die quantitative Erfassung der ADL-Funktion erfolgt mit einer möglichen Gesamtpunktzahl von 30 Punkten, eine qualitative Fehleranalyse anhand spezifischer Fehler erfolgt jedoch nicht [Graessel et al., 2009].

Der Naturalistic Action Test (NAT) ist eine Weiterentwicklung des Multi-Level Action Test (MLAT) [Schwartz et al., 2002]. Den Patienten werden im Rahmen des Tests unterschiedliche Alltagsgegenstände, von denen einige jedoch nur zur Ablenkung dienen und für die Aufgabe überflüssig sind, präsentiert und drei Aufgaben gestellt [Schwartz et al., 2002]:

- 1) einen Toast mit Butter und Marmelade und einen Instant-Kaffee mit Kaffeesahne und Zucker zubereiten
- 2) ein Geschenk verpacken
- 3) eine Brotdose und einen Schulranzen für ein Kind packen

Im Rahmen der Auswertung wird anhand der erfolgreich absolvierten Schritte ein Prozentwert berechnet, welcher im nächsten Schritt um die erfassten spezifischen Fehler korrigiert wird [Schwartz et al., 2002]. Es konnte gezeigt werden, dass der NAT zwischen der PD ohne Demenz und der PD-D unterscheiden kann [Giovannetti et al., 2012]. Im Vergleich zu AD-Patienten begingen PD-Patienten mehr spezifische Fehler, sogenannte „commission errors“, welche mit

einer exekutiven Dysfunktion assoziiert waren, machten aber weniger Auslassungsfehler, sogenannte „omission errors“ [Giovannetti et al., 2012].

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde der Multiple Object Test (MOT), welcher ursprünglich von De Renzi und Lucchelli zur Apraxietestung von Patienten mit linksseitiger Hirnschädigung entwickelt worden war [De Renzi und Lucchelli, 1988], zur objektiven, leistungsbasierten ADL-Testung bei PD-Patienten verwendet. Der PD-Patient muss hierfür fünf alltägliche Aufgaben ausführen [De Renzi und Lucchelli, 1988]:

- 1) eine Kerze anzünden
- 2) ein Vorhängeschloss öffnen
- 3) ein Glas Wasser trinken
- 4) einen Brief zum Verschicken fertig machen
- 5) eine Tasse Kaffee zubereiten

An quantitativen Parametern wurden die Gesamtbearbeitungszeit und die Gesamtfehleranzahl erfasst; zudem wurden sechs qualitative Fehler (Desorientierungsfehler, Auslassungsfehler, Fehlplatzierungsfehler, Fehlgebrauchsfehler, Reihenfolgefehler und Ungeschicklichkeitsfehler) unterschieden [De Renzi und Lucchelli, 1988]. In einer anderen Studie konnte bereits gezeigt werden, dass die quantitativen Parameter des MOT zwischen Kontrollen und PD-Patienten unterscheiden und in der Lage sind zwischen der PD ohne Demenz und der PD-D zu unterscheiden [Glönnegger et al., 2016]. Von den spezifischen Fehlern unterschieden Auslassungsfehler, Fehlplatzierungsfehler und Desorientierungsfehler zwischen den unterschiedlichen kognitiven Gruppen, diese Parameter zeigten die höchste Korrelation mit neuropsychologischen Tests der Domänen Psychomotorik und Exekutivfunktion [Glönnegger et al., 2016].

1.3.4 ADL als Prodromalmarker der PD-D

PD-Patienten zeigen bereits früh im Krankheitsprozess der PD ADL-Einschränkungen [Hariz und Forsgren, 2011; Pirogovsky et al., 2014]. Für die Diagnose der PD-D sind kognitiv bedingte ADL-Einschränkungen, die zu einer bedeutsamen Beeinträchtigung des täglichen Lebens führen, obligat [Dubois et al., 2007]. Bei der PD können ADL-Einschränkungen sowohl motorisch als auch

kognitiv bedingt sein. Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Krankheitsschwere (auch in Form von motorischen Einschränkungen) und einem Verlust der ADL-Fähigkeit zeigen [Shulman et al., 2008; Rasovska und Rektorova, 2011; Lang et al., 2013]. Cahn und Mitarbeiter (1998) untersuchten bei Patienten mit fortgeschrittener PD die Zusammenhänge von Kognition und Motorik getrennt für BADL und IADL [Cahn et al., 1998]. Während BADL eine Assoziation mit motorischen Fähigkeiten, nicht aber mit Kognition aufwies, zeigte sich für die IADL ein stärkerer Bezug zur kognitiven Leistung [Cahn et al., 1998]. Es konnten sowohl Zusammenhänge zwischen ADL-Fähigkeit und Exekutivfunktion [Cahn et al., 1998; Pirogovsky et al., 2012] als auch Aufmerksamkeit [Bronnick et al., 2006] gezeigt werden. Mehrere Studien konnten eine verminderte Fähigkeit im Umgang mit Medikamenten zeigen [Manning et al., 2012; Pirogovsky et al., 2014]. Diese Einschränkung wurde auf Schwierigkeiten beim logischen Denken zurückgeführt und es wurde vermutet, dass dies auch zu Schwierigkeiten bei Behandlungsentscheidungen führt [Young et al., 2010]. Außerdem ist bekannt, dass PD-Patienten mit kognitiven Einschränkungen eine verminderte Einwilligungsfähigkeit aufweisen und diese im Verlauf gegebenenfalls vollständig verlieren [Dymek et al., 2001].

Auch bei nicht-dementen PD-Patienten zeigten sich Einschränkungen der ADL-Funktion [Rosenthal et al., 2010; Leroi et al., 2012; Pirogovsky et al., 2014], welche sich kaum oder nur geringfügig im Alltag bemerkbar machen. Sowohl kognitive Einschränkungen als auch eine ADL-Dysfunktion sind somit bereits in geringem Ausmaß in der Prodromalphase der PD-D vorhanden [Rosenthal et al., 2010].

Es ist bekannt, dass ein Zusammenhang zwischen ADL-Funktion und Lebensqualität besteht [Schrag et al., 2000] und dass die ADL-Funktion ein Prädiktor für Lebensqualität ist [Marras et al., 2008]. Einschränkungen in der ADL-Funktion können zu einem Verlust der Selbstständigkeit [Jasinska-Myga et al., 2012], einer zunehmenden Belastung [Martinez-Martin et al., 2007] und Depression der pflegenden Person [Aarsland et al., 1999] und einer Unterbringung im Pflegeheim [Aarsland et al., 2000] führen.

Im Rahmen der Früherkennung der AD wurde herausgefunden, dass Patienten mit MCI und ersten ADL-Einschränkungen ein erhöhtes Risiko haben, eine Demenz zu entwickeln [Barberger-Gateau et al., 1999; Luck et al., 2012; Fauth et al., 2013]. Bei der PD ist der Zusammenhang zwischen Kognition und ADL im Langzeitverlauf bislang unzureichend untersucht. Da kognitiv bedingte ADL-Einschränkungen das Kernmerkmal für die Differentialdiagnose von PD-MCI und PD-D ist [Emre et al., 2007], liegt die Vermutung nahe, dass frühzeitige IADL-Beeinträchtigungen ein Risikofaktor für eine zukünftige PD-D sein könnten.

1.4 Fragestellung

In den letzten Jahren ist die Bedeutsamkeit von nicht-motorischen Begleitsymptomen bei der PD zunehmend in den Fokus der klinischen Forschung geraten. Aufgrund der multiplen Auswirkungen auf das Leben der Patienten stellen die kognitiven Einschränkungen und insbesondere die PD-D eine wichtige zu erforschende Entität dar. Dabei gilt es insbesondere sogenannte Prodromalmarker zu identifizieren, um eine frühzeitige Diagnose und wirksame Therapie zu etablieren.

Wie bereits oben ausgeführt, besteht bereits früh im Krankheitsverlauf der PD eine ADL-Dysfunktion [Rosenthal et al., 2010; Leroi et al., 2012; Pirogovsky et al., 2014]. Bislang ist jedoch wenig über die Entwicklung der ADL-Einschränkungen im Laufe der demenziellen Entwicklung bekannt und in nur wenigen Studien wurden leistungsbasierte Tests zur Diagnosestellung einer PD-D verwendet [Pirogovsky et al., 2014; Giovannetti et al., 2012]. Dabei stellen leistungsbasierte Tests ein viel versprechendes Instrument zur objektiven Erfassung der ADL-Funktion im Krankheitsverlauf dar [Leroi et al., 2012; Martinez-Martin, 2013; Pirogovsky et al., 2013]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der MOT verwendet, um neben quantitativen auch qualitative Aspekte der ADL-Dysfunktion zu erfassen und ein mögliches Risikoprofil für die Entwicklung einer PD-D zu identifizieren. Hieraus ergab sich folgende Fragestellung:

- 1) Findet sich bei PD-Patienten im Zeitraum von durchschnittlich 3 Jahren eine Veränderung ihrer objektiv messbaren ADL-Leistungen:
 - a) im Gesamtscore des MOT?
 - b) in den detektierten Fehlerkategorien im MOT?
- 2) Unterscheiden sich Probanden mit und ohne kognitive Einschränkungen in ihrer objektiv messbaren ADL-Funktionen im MOT?
- 3) Wie stehen der Verlauf der objektiven ADL-Funktion und der Verlauf des kognitiven Leistungsprofils der Kohorte in Zusammenhang?
- 4) Zeigen Patienten mit PD-MCI und minimalen ADL-Einschränkungen in objektiven Testverfahren eine stärkere Progredienz ihrer kognitiven Leistung im Vergleich zu PD-MCI Patienten ohne minimale ADL-Einschränkungen?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde als Längsschnittstudie von April 2009 bis Mai 2014 durchgeführt.

2.1.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden insgesamt 131 Patienten einbezogen. Von diesen erhielten in den Jahren 2009/10 107 Patienten ihre Ausgangsuntersuchung (Baseline-Untersuchung, BL-Untersuchung), 2012/13 wurden noch weitere 24 Patienten in die Studie rekrutiert. Von den 2009/10 untersuchten Patienten konnten jeweils 3 Jahre später insgesamt 73 Patienten im Rahmen einer Folgeuntersuchung (Follow-up-Untersuchung, FU-Untersuchung) erneut getestet werden. Von den 131 BL-Studienteilnehmern wurden acht aus dem Parkinsonzentrum der Gertrudis-Klinik Biskirchen und 123 aus der Parkinsonambulanz des Universitätsklinikums Tübingen und der Gemeinschaftspraxis Molt, Frankenberg-Prockl, Appy für Neurologie und Psychiatrie in Stuttgart rekrutiert. Die FU-Untersuchung wurde am Universitätsklinikum Tübingen oder in Form von Hausbesuchen durchgeführt.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war es, dass bei den Patienten eine PD gemäß den Kriterien der UKPDSBB [Hughes et al., 1992] diagnostiziert worden war. Die klinischen Diagnosekriterien umfassen als obligatorisches Kriterium die Bradykinese und die Erfüllung mindestens eines weiteren Kriteriums, welches eine muskuläre Rigidity, ein 4-6 Hz Ruhetremor oder eine posturale Instabilität ohne andere erklärende Ursache sein kann [Hughes et al., 1992].

Grundvoraussetzung für die Studienteilnahme war es zudem, dass der Patient zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung mindestens 45 Jahre alt war und in Deutschland geboren oder seine Schulzeit dort absolviert hatte. Darüber hinaus

wurde gefordert, dass neben der Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie, ein Ergebnis ≥ 18 im Mini-Mental Status Test (MMST) vorlag, sodass eine Einwilligungsfähigkeit des Patienten für die Studienteilnahme gewährleistet war. Da Angehörige über die ADL-Leistung des PD-Patienten befragt wurden, wurden nur Patienten aufgenommen, bei denen ein Angehöriger mit mindestens wöchentlichem Kontakt zum Patienten bereit war, Auskunft zu erteilen. Die Daten der Befragungen des Angehörigen wurden jedoch nicht in die Analysen der vorliegenden Arbeit einbezogen.

Als Ausschlusskriterien galten die Implantation eines Tiefenhirnstimulators sowie ein instabiler Gesundheitszustand, der eine Testung unmöglich machte. Außerdem aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit einer schweren und nicht korrigierten Seh-/ oder Hörbeeinträchtigung, Patienten mit weiteren Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) und mit anamnestisch erhobenen Alkohol- oder Drogenabusus.

Dieselben Ausschlusskriterien wurden auch für die Durchführung der FU-Untersuchung herangezogen. Änderten sich diese Begebenheiten erst im Verlauf der Studie, so wurden die ursprünglichen Daten als Teil der Studie belassen, aber es wurde von der geplanten FU-Untersuchung Abstand genommen.

2.1.3 Ethikvotum

Die Verlaufsstudie wurde der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen vorgelegt und genehmigt (Antragsnummer: 121/2009BO2).

2.2 Assessments

2.2.1 Neurologische Skalen und Medikation

2.2.1.1 Motorische Beurteilung

Modifizierte Hoehn und Yahr Skala

Die modifizierte Hoehn und Yahr Skala ist eine diskrete (nicht lineare) Skala, die der Beschreibung des Verlaufs der PD auf Basis der Beurteilung von Beeinträchtigung und Behinderung dient [Goetz et al., 2004]. Der Schwerpunkt der

Evaluierung liegt hierbei auf dem Aspekt der Beurteilung der Uni- (Stadium 1 und 1,5) bzw. Bilateralität (ab Stadium 2) der motorischen Symptomatik und dem Vorhandensein einer Beeinträchtigung von posturalen Reflexen (ab Stadium 3) [Goetz et al., 2004]. Im Falle einer schweren motorischen Behinderung (Stadium 4 und 5) wird zudem unterschieden, ob eine selbstständige Fortbewegung noch möglich ist (Stadium 4) oder eine Immobilität (Stadium 5) vorliegt [Goetz et al., 2004].

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

Der UPDRS-III stellt eine objektive, motorische Untersuchung dar; sie umfasst 14 Items mit teils seitengetrennter Beurteilung des körperlichen Befindens [Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's, 2003]. Zusätzlich zu der Bewertung der einzelnen Unterpunkte, wird die Gesamtsumme der körperlichen Beeinträchtigungen berechnet, welche zwischen 0 und 108 liegen kann [Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's, 2003]. Außerdem werden die Defizite seitengetrengt addiert, sodass ein Vergleich der Lateralisierung möglich ist [Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's, 2003]. In der vorliegenden Arbeit wurde lediglich die Gesamtsumme des UPDRS-III in die Analysen aufgenommen.

2.2.1.2 Medikation

Die Einnahme der Medikation wurde differenziert für folgende Medikamentengruppen erfasst: PD-Medikation, Psychopharmaka/ Antidementiva und weitere Medikation. Da PD-Medikamente wie z. B. Dopaminagonisten, COMT- oder MAO-B-Hemmer unterschiedlichen Wirkstoffgruppen angehören, ist es nicht möglich, diese alleine anhand ihrer Dosierung miteinander zu vergleichen. Aus diesem Grund wurde mit Hilfe von wirkstoffspezifischen Faktoren die Levodopa äquivalente Tagesdosis (Levodopa Equivalent Daily Dose, LEDD) [Tomlinson et al., 2010; Stoffers et al., 2007] berechnet. Dies dient der Angabe einer dem Levodopa äquivalenten Menge und erlaubt somit einen Vergleich der individuellen Patientenmedikationen.

2.2.2 Neuropsychologische Tests

2.2.2.1 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease-Plus (CERAD-Plus)

Die ursprüngliche CERAD-Neuropsychological Assessment Battery von 1988 [Morris et al., 1988] besteht aus insgesamt acht Untertests, welche wie folgt lauten: Semantische Flüssigkeit, Boston Naming Test, MMST, Wortliste Lernen, Figuren Abzeichnen, Wortliste Abrufen, Wortliste Wiedererkennen und Figuren Abrufen. Diese Testbatterie wurde um drei Tests und zwar um den Trail Making Test (TMT) A und B und die Phonematische Flüssigkeit zur CERAD-Plus Testbatterie erweitert, um damit die subkortikale, exekutive und frontale Funktion zu messen und so eine bessere diagnostische Genauigkeit zu erreichen [Schmid et al., 2014]. Bei allen Untertests der CERAD-Plus Testbatterie wurden von den jeweils ermittelten Rohwerten (RW) ausgehend, alters- und bildungskorrigierte Prozentränge (PR) bestimmt und für die Analysen verwendet.

Semantische Flüssigkeit

Beim Untertest Semantische Flüssigkeit wird der Proband aufgefordert innerhalb von einer Minute so viele Tiere wie möglich aufzuzählen [Welsh et al., 1994]. Damit werden Sprache, Wortproduktion und semantisches Gedächtnis getestet [Welsh et al., 1994].

Boston Naming Test-modifiziert

Der modifizierte Boston Naming Test besteht aus 15 Strichzeichnungen [Welsh et al., 1994]. Der Untersucher bittet den Teilnehmer, die gezeigten Gegenstände zu benennen [Welsh et al., 1994]. Die Zeichnungen zeigen jeweils fünf Begriffe mit häufigem, mittelhäufigem und seltenem Vorkommen und werden mit steigendem Schwierigkeitsgrad präsentiert [Welsh et al., 1994]. Die Gesamtpunktzahl reicht von 0-15 [Welsh et al., 1994]. Es erfolgt eine Beurteilung der bildlichen Benennung [Welsh et al., 1994].

MMST

Der Untertest MMST besteht aus mehreren Fragen und Aufgaben, die der Proband beantworten und ausführen muss; hierbei werden Orientierung, Merkfähigkeit, Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Sprache und visuokonstruktive Leistung geprüft [Welsh et al., 1994]. Die Gesamtpunktzahl beträgt bis zu 30 Punkte [Folstein et al., 1975].

Wortliste Lernen

Für den Test Wortliste Lernen werden dem Probanden zehn Wörter präsentiert, die er laut vorlesen und sich merken soll [Welsh et al., 1994]. Im Anschluss daran wird der Proband gebeten, alle Wörter zu nennen, an die er sich erinnern kann [Welsh et al., 1994]. Insgesamt gibt es drei Durchgänge mit jeweils veränderter Reihenfolge der zu merkenden Worte [Welsh et al., 1994]. In jedem Durchgang gibt es zehn mögliche Punkte, insgesamt können also bis zu 30 Punkte erreicht werden [Welsh et al., 1994]. Alle von dem Probanden genannten Wörter, die nicht den ursprünglich präsentierten entsprechen, werden gezählt und die Anzahl als Intrusionen registriert [Welsh et al., 1994]. Diese Kategorie dient der Erfassung der Lernfähigkeit neuer sprachlicher Informationen [Welsh et al., 1994].

Figuren Abzeichnen

Beim Test Figuren Abzeichnen werden die Studienteilnehmer aufgefordert geometrische, auf einem Blatt dargestellte, Figuren abzuzeichnen [Welsh et al., 1994]. Für die Teilaufgabe Kreis gibt es bis zu zwei Punkte, für die Teilaufgabe Rhombus bis zu drei, für die sich überschneidenden Rechtecke bis zu zwei und für den Würfel bis zu vier Punkte. Der Test misst visuell-räumliche und konstruktive Fähigkeiten [Welsh et al., 1994].

Wortliste Abrufen

Im Untertest Wortliste Abrufen wird der Patient gebeten, die Begriffe des Tests Wortliste Lernen, an die er sich zu diesem verzögerten Zeitpunkt noch erinnert, zu benennen [Welsh et al., 1994]. Auch hier werden bis zu zehn Punkte verge-

ben [Welsh et al., 1994]. Nicht der Liste zugehörige Wörter werden als Intrusionen erfasst [Welsh et al., 1994].

Wortliste Wiedererkennen

Bei dem Test Wortliste Wiedererkennen werden die 10 Begriffe der Wortliste Lernen mit 10 anderen Wörtern vermischt präsentiert und der Untersuchte muss mit Ja oder Nein entscheiden, ob das jeweilige Wort Teil der ursprünglichen Liste ist [Welsh et al., 1994]. Anschließend werden die richtigen Ja-Antworten zu den richtigen Nein-Antworten addiert, durch die Maximalpunktzahl 20 geteilt und mit 100 multipliziert [Welsh et al., 1994]. Diese Prozentzahl entspricht dem Wert Diskriminabilität [Welsh et al., 1994].

Figuren Abrufen

Beim Untertest Figuren Abrufen sollen sowohl die Figuren aus dem Test Figuren Abzeichnen als auch die Figur aus dem MMST erneut gezeichnet werden [Welsh et al., 1994]. Die Auswertung erfolgt übereinstimmend mit den Kriterien zur Beurteilung der Leistung beim initialen Abzeichnen [Welsh et al., 1994].

TMT A

Beim TMT A erhält der Proband ein Blatt, auf dem die Zahlen 1 bis 25 verteilt sind, diese sollen von dem Probanden in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbunden werden [Schmid et al., 2014]. Die Zeit wird währenddessen erfasst und alle Fehler gezählt; es ist ein Zeitlimit von 180 Sekunden vorgesehen [Schmid et al., 2014]. Dieser Test misst subkortikale Funktionen und bewertet die psychomotorische Geschwindigkeit und die Bildabtastung [Schmid et al., 2014]; er wurde in dieser Studie zur Evaluierung der Aufmerksamkeitsfähigkeit verwendet.

TMT B

Beim TMT B sind die Zahlen 1 bis 13 und die Buchstaben des Alphabets von A bis L auf einem Blatt verteilt [Schmid et al., 2014]. Diese sollen abwechselnd in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbunden werden [Schmid et al., 2014].

Die Zeit wird gemessen und die Fehler erfasst; die maximale Zeit bis zur Fertigstellung beträgt 300 Sekunden [Schmid et al., 2014]. Dieser Test evaluiert die Exekutivfunktion und beschreibt die mentale Flexibilität [Schmid et al., 2014].

2.2.2.2 NAI Figurentest

Der NAI setzt sich aus drei unterschiedlichen Arten von Tests zusammen, er beinhaltet Leistungstests, Gedächtnistests und Fragebögen und wird zur Beurteilung des psychologischen Alterns genutzt [Oswald und Fleischmann, 1985]. Der Figurentest des NAI stellt einen standardisierten Leistungstest [Oswald und Fleischmann, 1985] dar und dient der Gedächtnisbeurteilung, insbesondere der Erfassung der visuellen Merkfähigkeit [Oswald und Fleischmann, 1999].

Der Patient soll sich zunächst für zehn Sekunden eine Figur einprägen [Oswald und Fleischmann, 1999]. Im Anschluss muss er diese eingeprägte Figur, die zusammen mit drei anderen, leicht abgeänderten Figuren präsentiert wird, wiedererkennen [Oswald und Fleischmann, 1999]. Insgesamt gibt es zwölf Durchgänge mit zunehmend komplexer werdenden Figuren [Oswald und Fleischmann, 1999]. Der Punktwert ergibt sich aus den insgesamt richtig erkannten Figuren und liegt somit zwischen 0 und 12 [Oswald und Fleischmann, 1999]. Dieser Wert wurde für die Analysen in einen alterskorrigierten PR umgewandelt.

2.2.2.3 Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) Objekterkennung

Von der VOSP wurde lediglich der Untertest Objekterkennung durchgeführt. Dieser Test dient der Beurteilung einer apperzeptiven Agnosie, einer Störung der Objektwahrnehmung, gleichzeitig kann aber sowohl der sensorische als auch der assoziative Anteil der Objekterkennung unbeeinträchtigt sein [Rapport et al., 1998].

Im Rahmen dieses Tests werden dem Studienteilnehmer zweidimensionale Umrisse von einem realen ursprünglich dreidimensionalen Gegenstand, welcher durch Rotation verfälscht dargestellt wird, zusammen mit drei Distraktoren, die keine realen Objekte darstellen, präsentiert [Rapport et al., 1998]. Aufgabe des Probanden ist es zu entscheiden, welcher Umriss dem realen Gegenstand

entspricht [Rapport et al., 1998]. Insgesamt gibt es 20 Durchgänge und eine daraus resultierende Höchstpunktzahl von 20 Punkten [Warrington und James, 1992]. Für die statistischen Analysen wurde der RW in einen alterskorrigierten PR umgewandelt.

2.2.2.4 Wechsler Memory Scale–Revised Edition (WMS-R) Zahlenspannen vorwärts und rückwärts

Für die Studie wurden lediglich zwei Untertests der WMS-R verwendet und zwar Zahlenspannen vorwärts und Zahlenspannen rückwärts. In dem Untertest Zahlenspannen vorwärts wird dem Patienten eine Zahlenspanne vorgelesen und der Proband im Anschluss dazu aufgefordert, diese zu wiederholen [Härting, 2000]. Die ersten beiden Zahlenspannen bestehen aus jeweils drei Zahlen [Härting, 2000]. Gelingt es dem Patienten in einem der beiden Versuche die Zahlenspanne korrekt wiederzugeben, wird die Zahlenreihe um eine Zahl gesteigert [Härting, 2000]. Wird hierbei wieder jeweils mindestens eine Zahlenspanne richtig wiedergegeben, wiederholt sich dieses Prinzip bis zu Zahlenspannen mit maximal acht Zahlen Länge [Härting, 2000].

Das Vorgehen bei dem Untertest Zahlenspannen rückwärts folgt einem ähnlichen Präsentationsprinzip wie Zahlenspannen vorwärts [Härting, 2000]. Jedoch wird mit zwei Zahlenspannen mit je zwei Zahlen begonnen und der Patient wird aufgefordert, diese rückwärts zu wiederholen [Härting, 2000]. Auch hier wird bei einem erfolgreichen Versuch bei je zwei Durchgängen, die Länge der Zahlenspannen um eine Zahl gesteigert [Härting, 2000]. Insgesamt kann die Zahlenreihe auf bis zu sieben Zahlen erweitert werden [Härting, 2000].

Beide Zahlenspannen Tests werden abgebrochen, wenn es dem Patienten in keinem der beiden Versuche gelingt, die Zahlen korrekt wiederzugeben [Härting, 2000]. Pro richtig aufgesagte Zahlenspanne wird ein Punkt vergeben, somit ist jeweils eine maximale Punktzahl von 12 möglich [Härting, 2000]. Die beiden erreichten RW wurden für die späteren Analysen in einen alterskorrigierten PR transformiert [Härting, 2000]. Der Test Zahlenspannen vorwärts wurde in der vorliegenden Arbeit zur Beurteilung der Exekutivfunktion und der Test

Zahlenspannen rückwärts zur Beurteilung der Aufmerksamkeitsfähigkeit verwendet.

2.2.2.5 Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)

Der PANDA ist ein Screeningtest, welcher speziell zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei der PD entwickelt wurde [Kalbe et al., 2008]. Er besteht aus fünf Teiltests: Paarassoziationslernen, Wortflüssigkeit, räumliches Vorstellungsvermögen, Arbeitsgedächtnis und verzögerte Abfrage [Kalbe et al., 2008].

Die jeweiligen Maximalpunktzahlen der Untertests werden alterskorrigiert und im Anschluss addiert [Kalbe et al., 2008]. Von diesem Wert werden anschließend noch Punkte entsprechend den Wechselfehlern der Aufgabe Wortflüssigkeit (bis zwei Punkte) abgezogen [Kalbe et al., 2008]. Der daraus resultierende alterskorrigierte Gesamtwert wurde für die Analyse der vorliegenden Arbeit verwendet.

2.2.3 Untersuchung der ADL-Funktion anhand des MOT

Beim MOT handelt es sich um einen leistungsbasierten Test zur Beurteilung der ADL-Funktion. Der MOT wurde dabei in leicht abgeänderter Form, entsprechend dem von De Renzi und Lucchelli 1988 beschriebenen Test zur Beurteilung einer ideationalen Apraxie [De Renzi und Lucchelli, 1988], durchgeführt. Im Rahmen der Testung mussten die Studienteilnehmer die folgenden fünf Alltagsaufgaben ausführen [De Renzi und Lucchelli, 1988; Christ, 2011; Glonnegger, 2014; Glonnegger et al., 2016; Beyle et al., 2018]:

- 1) eine Kerze anzünden: dem Probanden werden eine Kerze, ein Kerzenständer und eine Streichholzschachtel zur Verfügung gestellt
- 2) ein Vorhängeschloss öffnen: der Studienteilnehmer erhält ein verschlossenes Vorhängeschloss und einen dazu passenden Schlüssel
- 3) ein Glas Wasser trinken: eine mit Schraubdeckel verschlossene, mit Wasser gefüllte Flasche und ein Glas werden bereitgestellt

- 4) einen Brief zum Verschicken fertig machen: vor dem Studienteilnehmer werden ein Briefumschlag mit einem Sichtfenster, eine Briefmarke und ein getippter Brief ausgebreitet
- 5) eine Tasse Kaffee zubereiten: eine Dose mit gemahlenem Kaffee, eine Filtervorrichtung, ein Kaffeefilter, eine Tasse und ein Wasserkessel mit Deckel werden auf den Tisch gelegt

Dem Patienten wurden zunächst alle zur jeweiligen Aufgabe gehörigen Gegenstände präsentiert, dann wurde dem Patienten die jeweilige Aufgabe gestellt, ohne Angaben zur Art der Durchführung zu machen. Um eine verblindete Auswertung zu gewährleisten, erfolgte eine anonymisierte (nur Hände und Oberkörper, kein Gesicht zu erkennen) Videoaufnahme der Aufgabenbearbeitung des Patienten.

Die Auswertung erfolgte anschließend durch einen unabhängigen Beurteiler, welchem weder die Ergebnisse der klinisch-neurologischen, noch der neuropsychologischen Untersuchung bekannt waren. Einerseits wurde die Zeit erfasst, die zur jeweiligen Erfüllung der Aufgabe benötigt wurde, zum anderen wurden folgende qualitative Fehler unterschieden [De Renzi und Lucchelli, 1988; Christ, 2011; Glonnegger, 2014; Glonnegger et al., 2016; Beyle et al., 2018]:

- 1) Desorientierungsfehler:
„Desorientierung, Verwirrtheit, Zögerlichkeit und Unentschlossenheit des Probanden [bei der Bearbeitung der Aufgabe; Anmerkung des Verfassers] sowie „trial and error“ Verhalten.“ zitiert nach [Christ, 2011]
- 2) Auslassungsfehler:
„Das Auslassen eines definierten Elementes innerhalb der geforderten Handlungssequenz.“ zitiert nach [Christ, 2011]
- 3) Fehlplatzierungsfehler:
„Die ausgeführte Handlung ist für den Gegenstand geeignet wird aber am falschen Zielpunkt ausgeführt z. B. der Proband zündet mit dem Streichholz den Tisch an, anstatt die Kerze oder die Briefmarke wird hinten auf den Brief geklebt.“ zitiert nach [Christ, 2011]
- 4) Fehlgebrauchsfehler:

„Der Gegenstand wird konzeptuell falsch benutzt z. B. [...] wird versucht das Streichholz am hölzernen Ende anzuzünden, die Kerze steht mit dem Docht nach unten im Kerzenständer oder der Proband versucht das Streichholz an einer anderen Seite der Streichholzschachtel als der Reibfläche anzuzünden.“ zitiert nach [Christ, 2011]

5) Reihenfolgefehler:

„Die Reihenfolge der Handlungssequenz wird verändert oder es werden zusätzliche nicht zur Handlung gehörende Elemente eingefügt. Wird „nur“ ein Handlungselement ausgelassen, so soll zusätzlich zu der Kategorie [Auslassungsfehler; Anmerkung des Verfassers] kein weiterer [Reihenfolgefehler; Anmerkung des Verfassers] vergeben werden.“ zitiert nach [Christ, 2011]

6) Ungeschicklichkeitsfehler:

„Die Handlung ist konzeptuell korrekt wird allerdings ungeschickt und ineffektiv ausgeführt. Dieses Verhalten resultiert aus einer verringerten Kontrolle der Handbewegungen.“ zitiert nach [Christ, 2011]

Ungeschicklichkeitsfehler wurden zwar im Rahmen der Auswertung erfasst, allerdings später nicht in die Berechnungen dieser Arbeit einbezogen, da es bei PD-Patienten durch die motorischen Einschränkungen leicht zu einer Verzerrung kommen kann.

Der Test bestand aus insgesamt fünf Aufgaben. Bei Außer-Acht-Lassen der Ungeschicklichkeitsfehler wurden fünf spezifische Fehler unterschieden. Daraus ergab sich eine mögliche Gesamtfehleranzahl von 25 Fehlern. Jeder spezifische Fehler konnte pro Teilaufgabe einmal vergeben werden, sodass jeder spezifische Fehler pro Proband bis zu fünfmal registriert werden konnte.

2.2.4 Selbsteinschätzungsfragebögen

2.2.4.1 Erfassung der Affektivität

Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Beim BDI handelt es sich um einen Fragebogen zur Beurteilung der depressiven Symptomatik, welcher vom Patienten selbst auszufüllen ist [Beck et al., 1961]. Das Instrument besteht aus insgesamt 21 Elementen, bei denen jeweils

aus vier unterschiedlichen Antwortmöglichkeiten, die im letzten Monat am ehesten zutreffendste, ausgewählt werden soll [Beck et al., 1961]. Diese werden dem Schweregrad entsprechend mit 0 bis 3 Punkten bewertet, sodass sich ein Punkteumfang zwischen 0 und 63 Punkten ergibt [Beck et al., 1961]. Ein Ergebnis von unter 11 Punkten entspricht dem Normbereich, ein Wert zwischen 12 und 17 einer leichten depressiven Verstimmung und eine Punktzahl über 18 wird als pathologische Depression gewertet [Beck et al., 1961]. Das BDI beinhaltet unter anderem Fragen zu Stimmung, Gedanken, Appetit, Schlafverhalten und Suizidalität [Beck et al., 1961]. In die Analysen der vorliegenden Arbeit wurde der Gesamtwert des BDI einbezogen.

2.2.4.2 Erfassung der subjektiven Selbsteinschätzung der ADL-Funktion

Lawton-IADL-Skala

Die von Lawton und Brody 1969 entwickelte Lawton-IADL-Skala [Lawton und Brody, 1969] dient zur Erfassung der IADL-Funktion von Patienten. Dabei werden folgende IADL-Funktionen bewertet: Telefonieren, Einkaufen, Kochen, Haushalt, Wäsche, Transportmittel, Medikamente und Geldhaushalt [Lawton und Brody, 1969]. Der Patient kann zwischen drei bis fünf vorgegebenen Antwortmöglichkeiten auswählen, die mit 1 bis 3 Punkten bewertet sind [Lawton und Brody, 1969]. Somit ist eine Gesamtpunktzahl zwischen 8 und 24 Punkten möglich, eine höhere Punktzahl ist dabei mit einer größeren Selbstständigkeit des Patienten assoziiert [Lawton und Brody, 1969]. Die Gesamtpunktzahl ging in die Analysen dieser Arbeit ein.

NAA

Bei der NAA handelt es sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen zur Einschätzung der Alltagsaktivität [Oswald und Fleischmann, 1999]. Die NAA umfasst insgesamt 20 Items, in welchen Aussagen zum Gedächtnis, zur BADL- und IADL-Funktion abgefragt werden [Oswald und Fleischmann, 1999]. Der Patient kann jeweils angeben, ob eine Aussage „nie“, „manchmal“ oder „immer“ zutrifft [Oswald und Fleischmann, 1999]. Die einzelnen Items werden mit 1 bis 3 Punkten bewertet, somit ist eine Gesamtpunktzahl von 20 bis 60 möglich

[Oswald und Fleischmann, 1999]. Patienten mit einer maximalen Gesamtpunktzahl sind in ihrer Alltagsaktivität nicht eingeschränkt [Oswald und Fleischmann, 1999]. Das Ergebnis der NAA wurde alterskorrigiert als PR angegeben und in die Datenanalyse der Arbeit einbezogen.

2.3 Gruppeneinteilung der Studienteilnehmer

2.3.1 Einteilung der neuropsychologischen Testleistung nach Domänen und Klassifikation auffälliger Testleistungen

Um eine Einteilung der Probanden in die Gruppen Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Störung (Parkinson's disease-no cognitive impairment, PD-noCI), PD-MCI und PD-D vornehmen zu können, wurden die durchgeführten neuropsychologischen Tests kognitiven Domänen zugeordnet (siehe Abbildung 3).

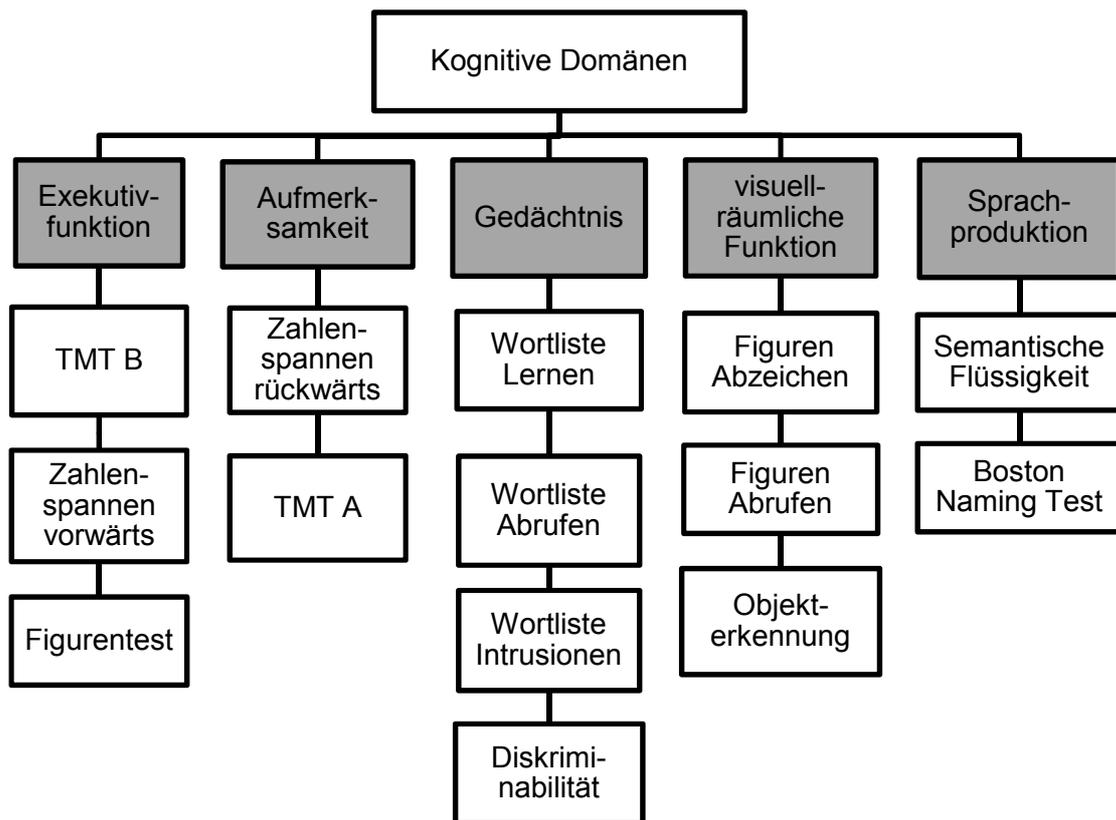


Abbildung 3: Zuordnung der neuropsychologischen Tests zu kognitiven Domänen

TMT: Trail Making Test

Die jeweilige Testleistung wurde im Rahmen dieser Studie als auffällig gewertet, wenn die Testleistung mehr als -1,5 SD von der Norm abwich.

2.3.2 Klassifikation kognitiver Subgruppen

Kriterien zur Klassifikation der PD-D

Die Klassifizierung der PD-D erfolgte gemäß den Leitlinien der MDS Task Force [Emre et al., 2007] (siehe Abschnitt 1.2.3 Diagnosekriterien der PD-D). In der vorliegenden Arbeit wurden zur Erfüllung der Kriterien eines demenziellen Syndroms auffällige Testleistungen ($> 1,5$ SD unterhalb der Norm) in mindestens zwei verschiedenen kognitiven Domänen gefordert (Vergleich (Vgl.) Abbildung 3), wobei ein auffälliges Testresultat pro Domäne ausreichend war. Zusätzlich musste ein ADL-Defizit vorliegen, welches schwer genug war, um das tägliche Leben einzuschränken. Die Einschätzung der ADL-Funktion erfolgte hierbei anhand eines individuellen Interviews mit den PD-Patienten und/ oder einem Angehörigen durch den Untersucher.

Kriterien zur Klassifikation der PD-MCI

Auch die Klassifizierung der PD-MCI orientierte sich an den Leitlinien der MDS Task Force [Litvan et al., 2012]. Der Testaufbau erfüllte die Kriterien einer Level II Klassifizierung [Litvan et al., 2012] (siehe Abschnitt 1.2.2 Diagnosekriterien der PD-MCI), da eine umfassende neuropsychologische Testung durchgeführt wurde, welche mindestens zwei Tests in jeder der fünf kognitiven Domänen (Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktion, Sprache, Gedächtnis und visuell-räumliche Funktion) beinhaltete. Für die Diagnose der PD-MCI wurden neben der Diagnose einer PD, kognitive Auffälligkeiten in mindestens zwei Tests ($> 1,5$ SD unterhalb der Norm) in einer oder mehreren Domänen gefordert. Die funktionale Unabhängigkeit wurde analog zur Diagnose einer PD-D durch ein individuelles Interview mit dem PD-Patienten und/ oder einem Angehörigen ermittelt.

Kriterien zur Klassifikation der PD-noCI:

Die Klassifizierung von PD-noCI erfolgte im Ausschlussverfahren: alle Probanden, die weder die Kriterien für die PD-MCI noch die PD-D erfüllten, wurden der Gruppe PD-noCI zugeordnet.

Klassifikation weiterer kognitiver Gruppen

Die Gruppen PD-MCI und PD-D wurden im Rahmen der Analysen teilweise zu der gemeinsamen Gruppe Parkinson-Erkrankung mit kognitiver Störung (Parkinson's disease-cognitive impairment, PD-CI) zusammengefasst.

Aufgrund der möglichen wechselnden Gruppenzugehörigkeit der Studienteilnehmer bei der BL- und FU-Untersuchung wurden zusätzliche Verlaufsgruppenbezeichnung verwendet: Studienteilnehmer, die sowohl bei der BL- als auch bei der FU-Untersuchung dieselbe Gruppenklassifizierung erhielten und somit kognitiv stabil waren, wurden als „stable“ bezeichnet (PD-noCI stable, PD-MCI stable, PD-D stable). Studienteilnehmer, die sich von der BL- zur FU-Untersuchung kognitiv verschlechterten und einer anderen kognitiven Gruppe zugeordnet werden mussten, wurden als „new-onset“ bezeichnet (PD-MCI new-onset, PD-D new-onset). Patienten, die bei der BL-Untersuchung als PD-MCI klassifiziert wurden und bei der FU-Untersuchung keine kognitiven Einschränkungen mehr aufwiesen, wurden als „reversible“ bezeichnet (PD-MCI reversible).

2.4 Organisation und Durchführung

Die Organisation und Durchführung erfolgte nach dem in Abbildung 4 aufgeführten Schema. Die Probanden wurden telefonisch oder schriftlich über die Fortsetzung der Studie informiert. Bei Interesse an einer erneuten Teilnahme wurden die Patienten zu einem Untersuchungstermin einbestellt. Dieser Termin wurde mit einer Studienärztin oder einer Ärztin der Parkinsonambulanz koordiniert und ein Raum für die Untersuchung reserviert. Am Tag der Untersuchung wurde der Teilnehmer umfassend über die Studie aufgeklärt und seine schriftliche Einwilligung eingeholt. Desweiteren wurde eine Kopie des aktuellen Medikamentenplans erstellt.

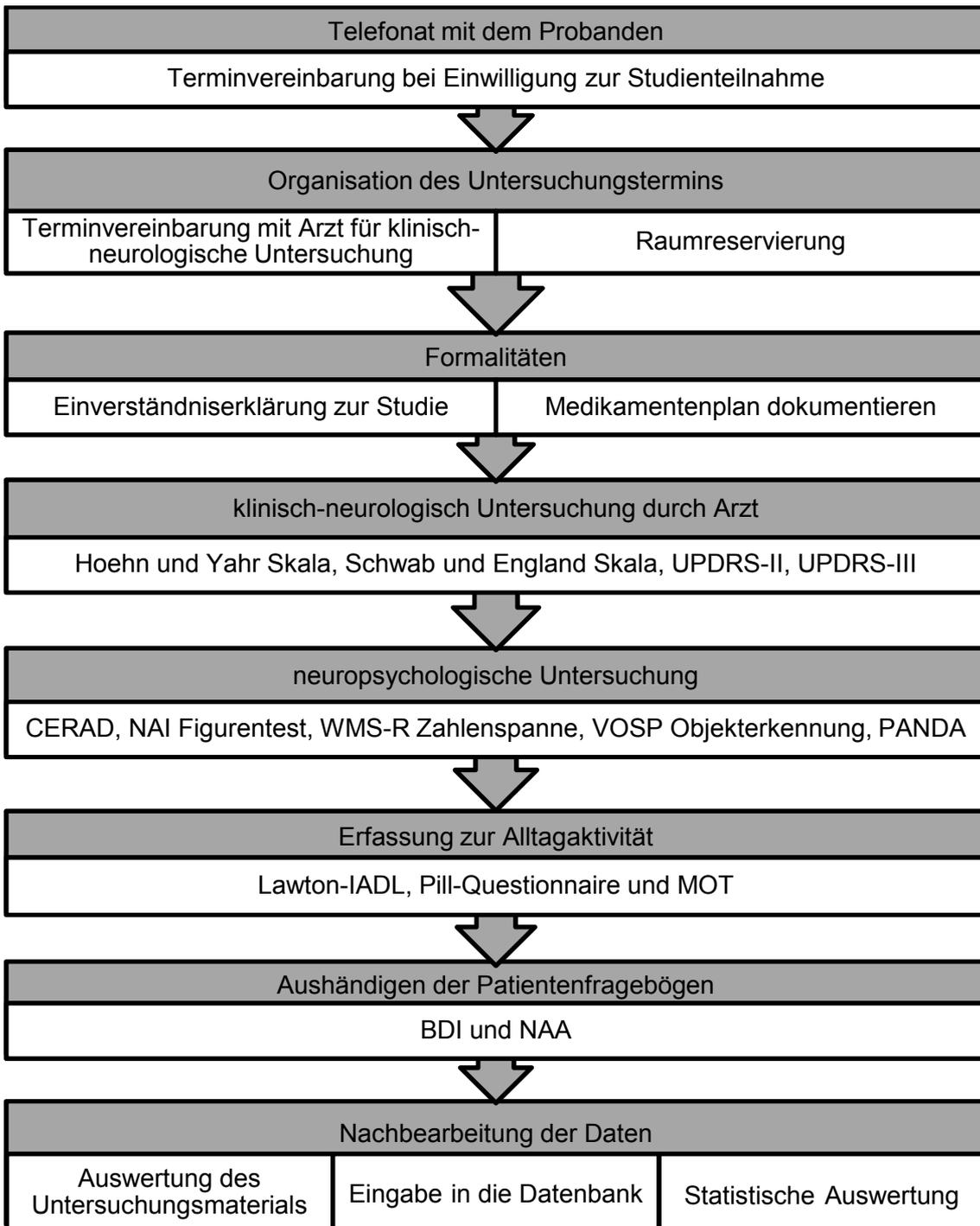


Abbildung 4: Übersicht über den Ablauf der Studienuntersuchung

BDI: Beck-Depressions-Inventar, NAA: Nürnberger-Alters-Alltags-Skala, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, CERAD: Consortium to Establish A Registry for Alzheimer's Disease, NAI: Nürnberger-Alters-Inventar, WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised Edition, VOSP: Visual Object and Space Perception Battery, PANDA: Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment, Lawton-IADL: Lawton-Instrumental Activities of Daily Living, MOT: Multiple Object Test

Im Anschluss wurde der Patient zunächst klinisch-neurologisch untersucht. Dabei wurden von dem ärztlichen Personal die Hoehn und Yahr Skala, die Schwab und England Skala und der UPDRS-II und -III erhoben. Im weiteren Verlauf erfolgte die neuropsychologische Testung mittels der CERAD-Plus Testbatterie, dem NAI Figurentest, den WMS-R Zahlenspannen vorwärts und rückwärts, der VOSP Objekterkennung und dem PANDA.

Zum Abschluss der Untersuchung nahm der Untersucher die Testung der Alltagsaktivität vor, nacheinander wurden der Pill-Questionnaire, der MOT und die Lawton-IADL-Skala für Patienten durchgeführt. Zudem erfolgte die Erfassung von Patientenfragebögen (BDI, NAA), die dem Teilnehmer zum Ausfüllen ausgehändigt wurden.

2.5 Zusätzlich erhobene Daten

Im Rahmen dieser Studie wurden Daten erhoben und Tests durchgeführt, die zwar ausgewertet und in die Datenbank übertragen wurden, die aber nicht statistisch analysiert und in der Doktorarbeit verwendet wurden. Dazu zählen die Schwab und England Skala, der UPDRS-II, die Lawton-IADL-Skala für Angehörige, der Pill-Questionnaire, die Memory Assessment Clinics family rating scale (MAC-F), die Memory Assessment Clinics self rating scale (MAC-S), die Nürnberger-Alters-Beobachtungs-Skala (NAB), die Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients (NOSGER) und das Neuropsychiatric Inventory (NPI).

2.6 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden in eine Microsoft Access[®]-Datenbank eingetragen. Die Anzahl der Patienten wurde in absoluter und relativer Häufigkeit (RR) angegeben. Das Alter, die Bildungs- und Erkrankungsjahre wurden in Jahren angegeben. Bezogen auf die Darstellung der Hoehn und Yahr Skala wurden jeweils die Stadien 1 und 1,5, sowie 2 und 2,5 des modifizierten Hoehn und Yahr Scores zusammengefasst.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS[®] Statistics 22.0 (Chicago, Illinois, USA). Die Daten wurden mit Hilfe des Kolmogo-

row-Smirnow Test auf Normalverteilung getestet. Da lediglich drei der getesteten Variablen (Alter in Jahren, CERAD Semantische Flüssigkeit und CERAD Wortliste Lernen) eine Normalverteilung aufwiesen, wurden nicht-parametrische statistische Verfahren angewandt.

Bei unabhängigen Stichproben (Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 12) wurde bei intervall- und ordinalskalierten Daten der Mann-Whitney-U-Test und bei nominalskalierten Daten der Pearson- χ^2 -Test verwendet. Bei abhängigen Stichproben und intervall- bzw. ordinalskalierten Daten (Tabelle 4) wurde der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben verwendet.

Bei Gruppenvergleichen nicht-parametrischer Daten (Tabelle 3, Tabelle 5, Tabelle 6) wurden Modelle mittels binär logistischer Regression berechnet. In diesen Modellen wurden folgende Kovariablen berücksichtigt: Erkrankungsjahre und UPDRS-III (Vgl. Tabelle 2). Um Multikollinearität vorzubeugen, wurde a priori eine Korrelation von 0,6 zwischen den Variablen als Grenzwert definiert, um eine Variable aus dem Modell zu eliminieren.

Um die kognitiven Leistungsprofile der beiden Gruppen PD-noCI und PD-CI (Tabelle 3) bei der BL-Untersuchung zu vergleichen, wurde für jeden neuropsychologischen Test ein separates binär logistisches Modell berechnet. Das neuropsychologische Testergebnis wurde hierbei jeweils als unabhängige Variable und der Gruppenstatus jeweils als abhängige Variable (PD-noCI, PD-CI) in das Modell eingegeben.

Zum Gruppenvergleich (PD-noCI, PD-CI) der quantitativen und qualitativen Parameter des MOT bei der BL- und FU-Untersuchung (Tabelle 5) wurden sowohl für die BL- als auch für die FU-Untersuchung jeweils drei separate Regressionsmodelle (Modell 1: Gesamtfehler, Modell 2: Gesamtbearbeitungszeit und Modell 3: qualitative Parameter) berechnet. Die qualitativen Parameter bezogen sich auf folgende Fehlerkategorien: Desorientierungsfehler, Auslassungsfehler, Fehlplatzierungsfehler, Fehlgebrauchsfehler und Reihenfolgefehler. Die MOT-Parameter wurden hierbei jeweils als unabhängige Variablen und der Gruppenstatus jeweils als abhängige Variable (PD-noCI, PD-CI) in das Modell eingegeben.

Auch der Gruppenvergleich (PD-noCI, PD-CI) der Differenzwerte (Tabelle 6), welche durch eine Subtraktion der BL-Testwerte von den FU-Testwerten berechnet wurden und somit einen Verlaufswert darstellen, wurden dementsprechend berechnet. Die Differenzwerte der MOT-Parameter wurden jeweils als unabhängige Variablen und der Gruppenstatus jeweils als abhängige Variable (PD-noCI, PD-CI) in das Modell eingegeben.

Die Korrelationen der ordinal- bzw. intervallskalierten Werte (Tabelle 7, Tabelle 8) wurden anhand der Rangkorrelation nach Spearman berechnet. Neben dem Korrelationskoeffizienten Rho wurde jeweils auch der dazugehörige p-Wert (zweiseitige Signifikanz) angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienkohorte

In die Studie wurden insgesamt 151 PD-Patienten rekrutiert. 20 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, da die Einschlusskriterien nicht erfüllt waren oder Ausschlusskriterien vorlagen (Details siehe Abbildung 5), sodass kognitive Einschränkungen im Rahmen der PD nicht sicher beurteilbar waren. Somit wurden die Daten von insgesamt 131 Patienten im Rahmen der BL-Untersuchung erfasst.

Daten von 73 PD-Patienten (55,7%) mit einer FU-Untersuchung gingen in die Analyse der vorliegenden Arbeit ein. Aufgrund der Nachrekrutierung von 24 Patienten zu einem späteren Zeitpunkt, konnten 7 Studienteilnehmer (5,3%) aufgrund eines zu geringen FU-Intervalls nicht erneut untersucht werden. Insgesamt konnten 51 PD-Patienten aus folgenden Gründen nicht erneut untersucht werden: verstorben (n= 10; 19,6%), instabiler Gesundheitszustand (n=17; 33,3%), Ablehnung einer erneuten Studienuntersuchung (n=14; 27,5%), Implantation eines Tiefenhirnstimulators (n=5; 9,8%) und Scheitern der Kontaktaufnahme aufgrund von Umzug (n=5; 9,8%). Der Abstand zwischen BL- und FU-Untersuchung betrug im Mittel 37 Monate (6-49) (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

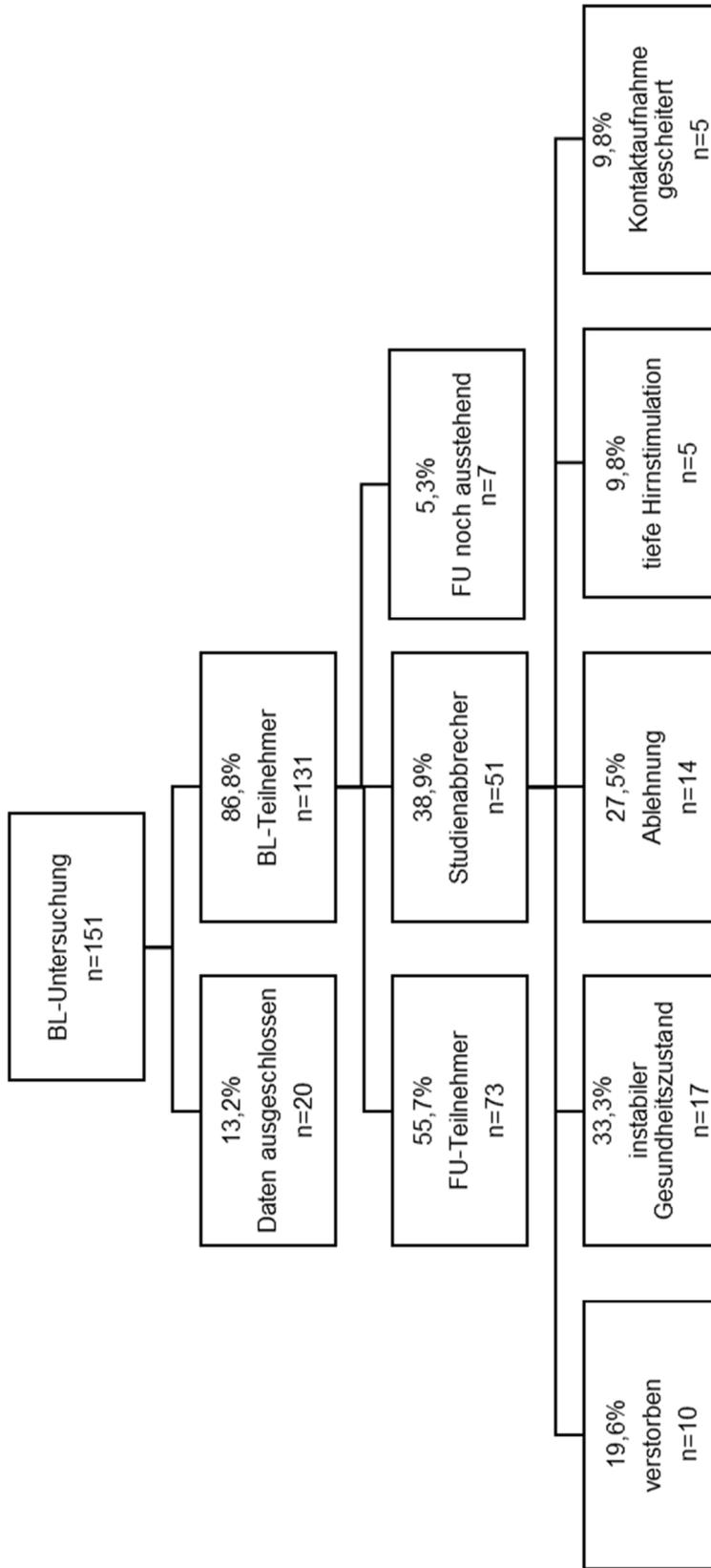


Abbildung 5: Übersicht über die Anzahl der Baseline- und Follow-up-Studienteilnehmer und Studienabbrecher

n: Anzahl, BL: Baseline, FU: Follow-up

3.2 Charakterisierung der Studienteilnehmer mit und ohne FU-Untersuchung

Ein Vergleich demographischer Parameter zwischen Studienteilnehmern mit und ohne FU-Untersuchung ist Tabelle 1 zu entnehmen. Die Teilnehmer ohne FU-Untersuchung waren signifikant älter (p-Wert: <0,001), hatten zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung einen höheren Wert im UPDRS-III (p-Wert: 0,004) und ein höheres Hoehn und Yahr Stadium (p-Wert: <0,001), hinweisend auf stärkere motorische Einschränkungen, und erzielten höhere Werte im BDI (p-Wert: 0,026) als PD-Patienten mit FU-Untersuchung. Weitere in Tabelle 1 dargestellte demographische und klinische Parameter zeigten keinen signifikanten Unterschied. Studienteilnehmer ohne FU-Untersuchung waren somit generell älter, motorisch schwerer betroffen und depressiver als Studienteilnehmer mit einer FU-Untersuchung (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Abbildung 6 zeigt die Gruppenzusammensetzung der 131 BL-Teilnehmer zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung. Hierfür wurden jeweils die RR berechnet und deskriptiv in Form von Tortendiagrammen dargestellt. Es zeigte sich, dass zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung PD-noCI mit 57 Patienten (43,5%) die größte Gruppe, PD-MCI die zweitgrößte Gruppe mit 46 Patienten (35,1%) und PD-D mit 28 Patienten (21,4%) die kleinste Gruppe darstellte. Bezogen auf die Studienteilnehmer, die auch an der FU-Untersuchung teilgenommen hatten, ergab sich folgende BL-Gruppenzusammensetzung: 53,4% PD-noCI, 35,6% PD-MCI und 11% PD-D (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit PD-D zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung, die auch an der FU-Untersuchung teilgenommen hatten, wurden die Gruppen PD-D und PD-MCI in den Gruppenvergleichen zu der Gruppe PD-CI zusammengefasst. Durch annähernd gleiche Gruppengrößen wurde so eine Vergleichbarkeit gewährleistet.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienteilnehmer mit und ohne Follow-up-Untersuchung zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (nach [Beyle et al., 2018])

Baseline-Untersuchung	Gesamt	Follow-up	kein Follow-up	p-Wert
	131/100	73/55,7	58/44,3	
Demographische Daten				
Alter in Jahren	70,6/46-89	69,3/46-79	71,9/57-89	<0,001¹
Anteil Männer, n/%	113/86,3	66/90,4	47/81,0	0,12 ²
Bildungsjahre	12/6-21	12/6-20	12/8-21	0,81 ¹
Klinische Parameter				
Erkrankungsjahre	6/1-22	6/1-22	8/1-19	0,14 ¹
LEDD in mg	620/0-2743	560/100-2743	710/0-2020	0,11 ¹
Motorik				
UPDRS-III	27/7-55	22/7-55	31/10-51	0,004¹
H & Y Stadium, n/%				<0,001²
1/1,5	15/11,5	12/16,4	3/5,2	
2/2,5	70/53,4	49/67,1	21/36,2	
3	33/25,2	9/12,3	24/41,4	
4	13/9,9	3/4,1	10/17,2	
Depressivität				
BDI	9/0-40	8/0-34	10/0-40	0,026¹

Wenn nicht anders gekennzeichnet, wurden Werte als Median und Spannweite angegeben.

n: Anzahl, %: relative Häufigkeit in %, LEDD: Levodopa äquivalente Tagesdosis, mg: Milligramm, UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III, BDI: Beck-Depressions-Inventar

¹: Mann-Whitney-U-Test

²: Pearson- χ^2 -Test

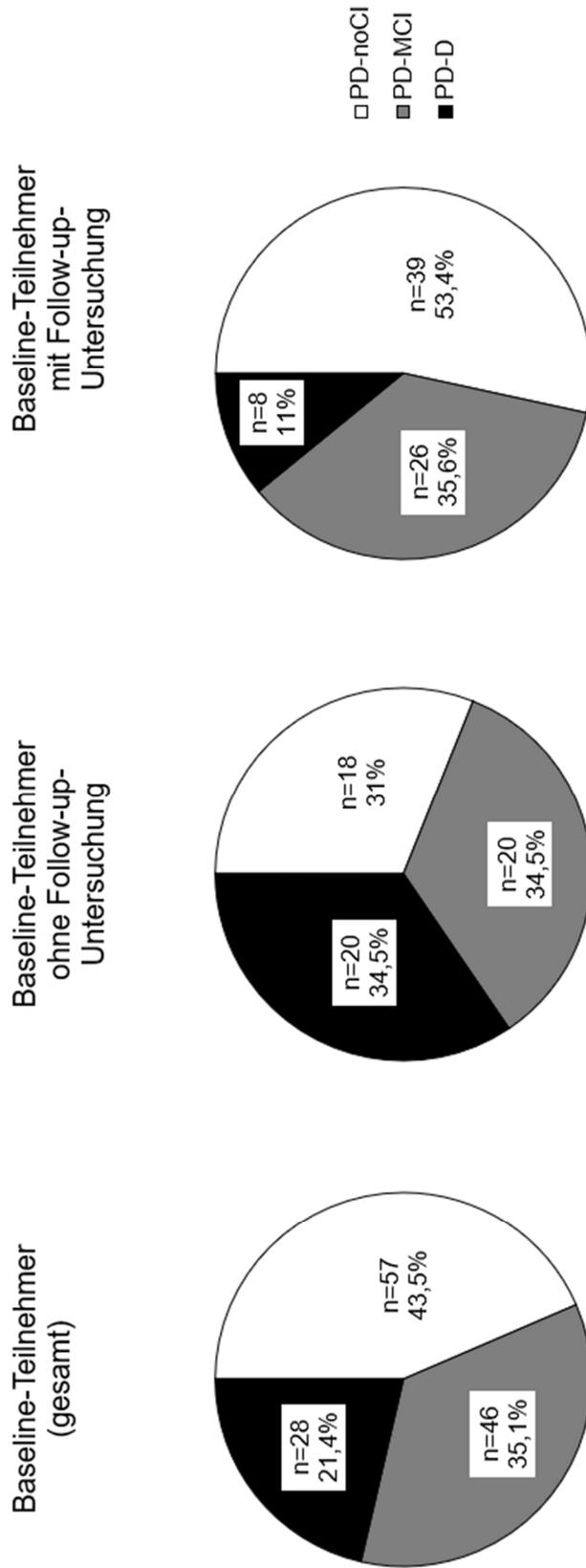


Abbildung 6: Gruppeneinteilung der Studienteilnehmer mit und ohne Follow-up-Untersuchung zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung

n: Anzahl, PD-noCI: Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Störung, PD-MCI: Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Störung, PD-D: Parkinson-Demenz

3.3 Darstellung fehlender Testwerte

Abbildung 7 stellt die fehlenden Testwerte der BL- und FU-Untersuchung der Studienteilnehmer dar.

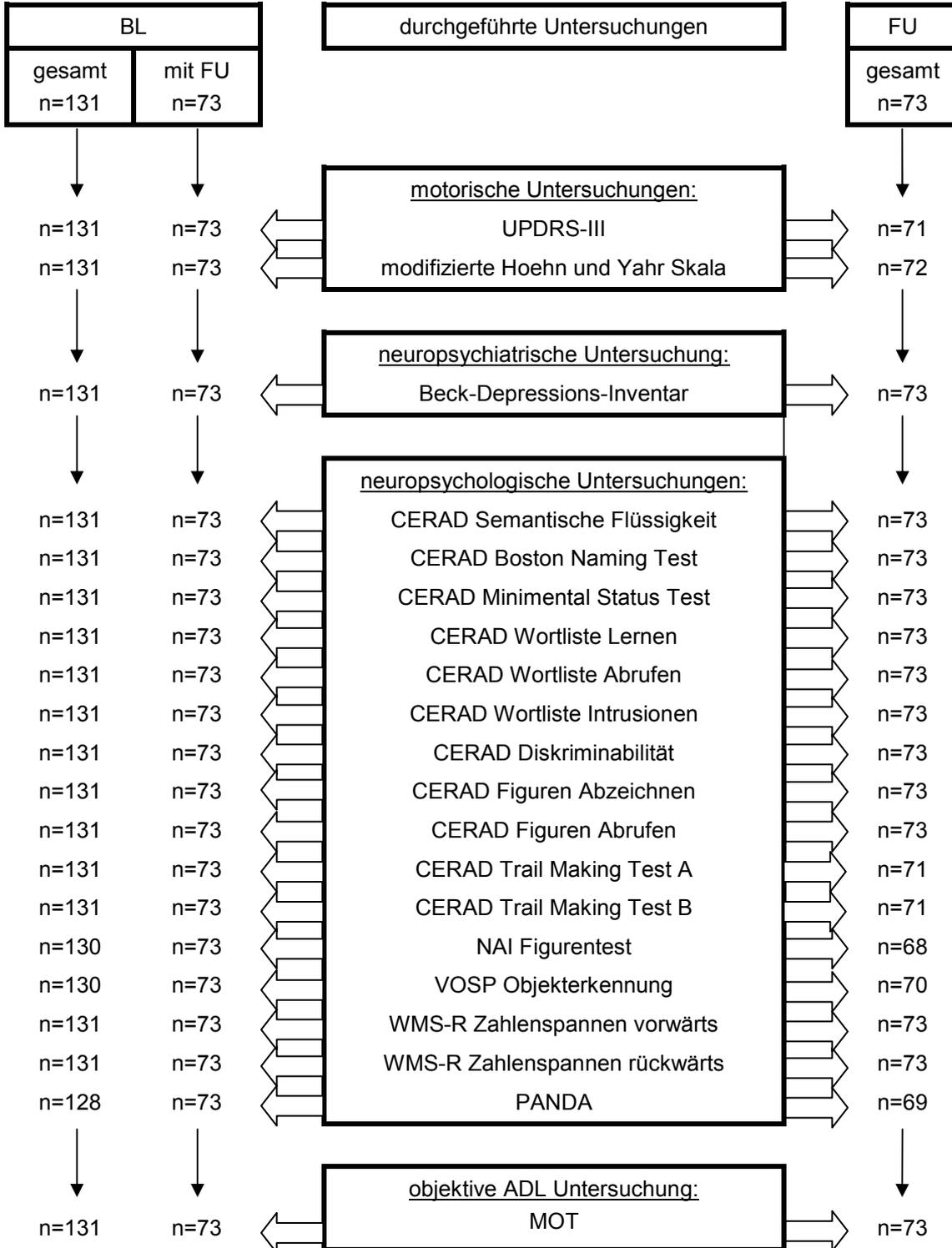


Abbildung 7: Angaben zu fehlenden Testwerten

BL: Baseline-Untersuchung, FU: Follow-up-Untersuchung, n: Anzahl, UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III, CERAD: Consortium to Establish A Registry for Alzheimer's Disease, NAI: Nürnberger-Alters-Inventar, VOSP: Visual Object and Space Perception Battery, WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised Edition, PANDA: Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment, ADL: Activities of Daily Living, MOT: Multiple Object Test

3.4 Charakterisierung der FU-Studienteilnehmer

3.4.1 Demographische und klinische Parameter

Tabelle 2 zeigt den statistischen Gruppenvergleich der Gruppe PD-noCI und PD-CI zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung (siehe auch Tabelle 12 im Anhang). Im Vergleich der beiden Studiengruppen zeigte sich, dass Patienten der Gruppe PD-CI deutlich länger erkrankt waren (p-Wert: 0,037) und eine stärkere motorische Beeinträchtigung im UPDRS-III (p-Wert: 0,004) aufwiesen als Patienten der Gruppe PD-noCI (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Aus diesem Grund wurde in den folgenden Analysen um diese beiden Variablen, die einen signifikanten Gruppenunterschied aufzeigten, korrigiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Follow-up-Studienteilnehmer nach kognitiver Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (nach [Beyle et al., 2018])

	Gesamt	PD-noCI	PD-CI	p-Wert
Anzahl, n/%	73/100	39/53,4	34/46,6	
Demographische Daten				
Alter in Jahren	69,3/46-79	67,9/51-77	70/46-79	0,13 ¹
Anteil Männer, n/%	66/90,4	35/89,7	31/91,2	0,84 ²
Bildungsjahre	12/6-20	13/8-19	11,8/6-20	0,11 ¹
Klinische Parameter				
Erkrankungsjahre	6/1-22	5/1-18	7,5/2-22	0,037¹
LEDD in mg	560/100-2743	560/100-1320	560/100-2743	0,95 ¹
Motorik				
UPDRS-III	22/7-55	20/7-49	29/10-55	0,004¹
H & Y Stadium, n/%				0,07 ²
1/1,5	12/16,4	9/23,1	3/8,8	
2/2,5	49/67,1	27/69,2	22/64,7	
3	9/12,3	3/7,7	6/17,6	
4	3/4,1	0/0	3/8,8	
Depressivität				
BDI	8/0-34	6/0-24	9/1-34	0,07 ¹

Wenn nicht anders gekennzeichnet, wurden Werte als Median und Spannweite angegeben.

PD-noCI: Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Störung, PD-CI: Parkinson-Erkrankung mit kognitiver Störung, n: Anzahl, %: relative Häufigkeit in %, LEDD: Levodopa äquivalente Tagesdosis, mg: Milligramm, UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III, H & Y: Hoehn und Yahr, BDI: Beck-Depressions-Inventar

¹: Mann-Whitney-U-Test

²: Pearson- χ^2 -Test

3.4.2 Vergleich der kognitiven Testleistung der Studiengruppen

Tabelle 3 zeigt den Vergleich der kognitiven Testleistung der kognitiven Gruppen (PD-noCI, PD-CI, PD-MCI, PD-D) zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung.

Tabelle 3: Vergleich des kognitiven Leistungsprofils der kognitiven Gruppen zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (nach [Beyle et al., 2018])

	PD-noCI	PD-CI	exp. β	p-Wert	PD-MCI	PD-D
Anzahl, n/%	39/53,4	34/46,6			26/35,6	8/11,0
Allgemeine kognitive Fähigkeit						
MMST, RW	29/25-30	26,5/20-30	0,51	0,001	27/22-30	25/20-30
PANDA, RW	25/17-30	18/7-30	0,75	<0,001	19,5/8-30	10,5/7-19
Exekutivfunktion						
CERAD Trail Making Test B, PR	62/7-100	5/0-99	0,98	0,012	36/0-99	0/0-84
WMS-R Zahlenspannen vorwärts, PR	67/5-98	41/2-95	0,98	0,044	53/2-95	28/15-88
NAI Figurentest, PR	65/27-95	27/2-88	0,96	0,001¹	40,5/2-88	14/3-36
Aufmerksamkeit						
WMS-R Zahlenspannen rückwärts, PR	53/9-93	20/2-78	0,95	<0,001	20/2-78	20/2-53
CERAD Trail Making Test A, PR	66/2-99	9/0-100	0,97	0,001	14/0-100	4/0-58
Erinnerung und Gedächtnis						
CERAD Wortliste Lernen, PR	69/10-98	8/0-96	0,96	<0,001	9/0-96	8/0-50
CERAD Wortliste Abrufen, PR	58/7-96	25,5/1-99	0,97	0,004	24/1-99	48/2-54
CERAD Wortliste Intrusionen, PR	69/2-82	17/0-84	0,98	0,026	21/1-79	7/0-84

	PD-noCI	PD-CI	exp. β	p-Wert	PD-MCI	PD-D
Anzahl, n/%	39/53,4	34/46,6			26/35,6	8/11,0
CERAD Diskriminabilität, PR	76/10-86	22,5/0-92	0,97	<0,001	22,5/0-86	22,5/12-92
Praxis und Wahrnehmung						
CERAD Figuren Abzeichnen, PR	66/0-90	13/0-88	0,99	0,14	29/0-88	1,5/0-21
CERAD Figuren Abrufen, PR	58/0-96	14,5/0-96	0,98	0,005	15,5/0-96	8/0-90
VOSP Objekterkennung, PR	47,6/7-100	38,1/0-91	0,96	0,001	38,1/0-91	22,5/7-76
Psychomotorik und Sprachproduktion						
CERAD Semantische Flüssigkeit, PR	46/7-100	38/1-93	0,99	0,30	40/1-93	29,5/2-50
CERAD Boston Naming Test, PR	79/8-96	34,5/0-95	0,98	0,017	44/2-84	3/0-95

Modelle mittels binär logistischer Regression berechnet. Für jede neuropsychologische Testung wurde ein separates Modell berechnet. Die kognitiven Gruppen (PD-noCI, PD-CI) wurden als abhängige und die neuropsychologische Testung jeweils als unabhängige Variable in das Modell eingegeben. Korrigiert wurde um die Kovariablen Erkrankungsjahre und Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III. Wenn nicht anders gekennzeichnet, wurden Werte als Median und Spannweite angegeben.

PD-noCI: Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Störung, PD-CI: Parkinson-Erkrankung mit kognitiver Störung, PD-MCI: Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Störung, PD-D: Parkinson-Demenz, exp. β : exponentielles β , n: Anzahl, RW: Rohwert, PR: Prozentrang, MMST: Mini-Mental Status Test, PANDA: Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment, CERAD: Consortium to Establish A Registry for Alzheimer's Disease, WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised Edition, NAI: Nürnberger-Alters-Inventar, VOSP: Visual Object and Space Perception Battery

1: Modellgüte der Regressionsanalyse nicht gegeben (Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,40, Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 16,37 (p: 0,037)).

Patienten der Gruppe PD-noCI und PD-CI unterschieden sich in beiden Tests der allgemeinen kognitiven Fähigkeit: MMST (p-Wert: 0,001, Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,43, Modellgüte: Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 5,23, p-Wert: 0,73) und PANDA (p-Wert: <0,001, Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,50, Modellgüte: Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 10,14, p-Wert: 0,26) (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Im Vergleich der Exekutivfunktion unterschieden sowohl der TMT B (p-Wert: 0,012, Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,30, Modellgüte: Hosmer- χ^2 -Quadrat-Test = 13,10, p-Wert: 0,11) als auch die WMS-R Zahlenspannen vorwärts (p-Wert: 0,044, Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,26, Modellgüte: Hosmer- χ^2 -Quadrat-Test = 4,00, p-Wert: 0,86) und der Figurentest des NAI (p-Wert: 0,001, Modellgüte: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,40, Modellrelevanz: Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 16,37, p-Wert: 0,037) zwischen PD-noCI und PD-CI. Da die Modellrelevanz beim Figurentest des NAI jedoch nicht gegeben war, lässt sich dieser Effekt nicht zuverlässig interpretieren (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

In der Domäne Aufmerksamkeit konnten sowohl die WSM-R Zahlenspannen rückwärts (p-Wert: <0,001, Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,48, Modellgüte: Hosmer- χ^2 -Quadrat-Test = 11,45, p-Wert: 0,18) als auch der CERAD TMT A (p-Wert: 0,001, Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,37, Modellgüte: Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 5,75, p-Wert: 0,68) zwischen PD-noCI und PD-CI unterscheiden (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Alle neuropsychologischen Tests der Domäne Erinnerung und Gedächtnis konnten zwischen PD-noCI und PD-CI unterscheiden: CERAD Wortliste Lernen (p-Wert: <0,001, Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,47, Modellgüte: Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 7,19, p-Wert: 0,52), CERAD Wortliste Abrufen (p-Wert: 0,004, Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,33, Modellgüte: Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 15,10, p-Wert: 0,06), CERAD Wortliste Intrusionen (p-Wert: 0,026, Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,27, Modellgüte: Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 10,23, p-Wert: 0,25) und CERAD Diskriminabilität (p-Wert: <0,001, Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke

= 0,41, Modellgüte: Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 9,96, p-Wert: 0,27) (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Von den neuropsychologischen Tests der Domäne Praxis und Wahrnehmung konnte die Leistung im Untertest CERAD Figuren Abzeichnen nicht signifikant zwischen PD-noCI und PD-CI unterscheiden. CERAD Figuren Abrufen hingegen unterschied signifikant zwischen PD-noCI und PD-CI (p-Wert: 0,005, Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,32, Modellgüte: Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 4,36, p-Wert: 0,82). Auch die VOSP Objekterkennung unterschied signifikant zwischen PD-noCI und PD-CI (p-Wert: 0,001, Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,39, Modellgüte: Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 6,47, p-Wert: 0,60) (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Von den beiden Tests der Domäne Psychomotorik und Sprachproduktion konnte lediglich der CERAD Boston Naming Test-modifiziert signifikant zwischen der Testleistung von PD-noCI und PD-CI unterscheiden (p-Wert: 0,017, Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,29, Modellgüte: Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 11,14, p-Wert: 0,19). Der Untertest Semantische Flüssigkeit der CERAD Testbatterie differenzierte nicht signifikant zwischen den Testscores beider Gruppen (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Unterteilte man die Gruppe PD-CI weiter in die Gruppen PD-MCI und PD-D, wobei eine statistische Vergleichbarkeit bei unterschiedlicher Gruppengröße nicht gegeben war, so fiel rein deskriptiv auf, dass die kognitive Leistung der Gruppe PD-MCI in nahezu allen neuropsychologischen Tests, abgesehen von den Untertests Wortliste Abrufen und Diskriminabilität der CERAD Testbatterie und dem Untertest Zahlenspannen rückwärts der WMS-R, zwischen der Leistung der Gruppe PD-noCI und der Gruppe PD-D lag, sodass sich die Einteilung in kognitive Gruppen auch in den einzelnen kognitiven Test widerspiegelte (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

3.5 Vergleich der BL- und FU-Untersuchung der quantitativen und qualitativen Parameter des MOT aller FU-Teilnehmer

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Verlaufsanalyse der quantitativen und qualitativen Parameter des MOT aller FU-Studienteilnehmer.

Tabelle 4: Vergleich der Baseline- und Follow-up-Untersuchung der Parameter des Multiple Object Test aller Follow-up-Studienteilnehmer (n=73) (nach [Beyle et al., 2018])

	Baseline	Follow-up	p-Wert
Quantitative Parameter			
Anzahl der Gesamtfehler	2/0-13	3/0-13	0,001¹
Gesamtbearbeitungszeit	164/95-450	204/88-694	<0,001¹
Qualitative Parameter			
Anzahl der Desorientierungsfehler	0/0-3	1/0-4	0,035¹
Anzahl der Auslassungsfehler	0/0-4	1/0-4	<0,001¹
Anzahl der Fehlplatzierungsfehler	0/0-2	0/0-3	0,32 ¹
Anzahl der Fehlgebrauchsfehler	0/0-4	0/0-2	0,49 ¹
Anzahl der Reihenfolgefehler	0/0-2	0/0-2	0,15 ¹

Wenn nicht anders gekennzeichnet, wurden Werte als Median und Spannweite angegeben.

¹: Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Zunahme der Anzahl der Gesamtfehler (p-Wert: 0,001) zwischen der BL- und FU-Untersuchung. Im Mittel nahm der Median der Anzahl der Gesamtfehler um einen Punkt von zwei auf drei Fehler zu (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Auch die Gesamtbearbeitungszeit erhöhte sich signifikant von der BL- zur FU-Untersuchung (p-Wert: <0,001); der Median der Gesamtbearbeitungszeit lag bei der BL-Untersuchung bei 164 Sekunden und bei der FU-Untersuchung bei 204 Sekunden (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Außerdem ergab sich eine signifikante Zunahme der Anzahl der Desorientierungs- (p-Wert 0,035) und Auslassungsfehler (p-Wert: <0,001) (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Bezüglich der Anzahl der Fehlplatzierungs-/ Fehlgebrauchs- und Reihenfolgefehler konnten keine statistisch bedeutsamen Veränderungen im Vergleich der BL- und FU-Untersuchung ermittelt werden (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Abbildung 8 zeigt die durchschnittliche Fehleranzahl aller FU-Studienteilnehmer im Rahmen der BL- und FU-Untersuchung. Hierfür wurden die RR berechnet und deskriptiv in Form von Tortendiagrammen dargestellt. Bei der BL-

Untersuchung traten am häufigsten Desorientierungsfehler (34,4%) auf. Bei der FU-Untersuchung waren Desorientierungsfehler die am zweithäufigsten kodierten Fehler (29,3%). Auslassungsfehler stellten den zweitgrößten Anteil (28,6%) der Fehler bei der BL-Untersuchung dar, bei der FU-Untersuchung war es der am häufigsten registrierte Fehler (32,8%). Reihenfolgefehler waren sowohl bei der BL- (17,5%) als auch bei der FU-Untersuchung (22,7%) die dritthäufigste Fehlerkategorie. Fehlgebrauchs- und Fehlplatzierungsfehler stellten bei der BL-Untersuchung mit jeweils 9,7% die am seltensten begangenen Fehler dar. Auch bei der FU-Untersuchung waren Fehlgebrauchsfehler mit 7,4% und Fehlplatzierungsfehler mit 7,8% die seltensten Fehlerkategorien.

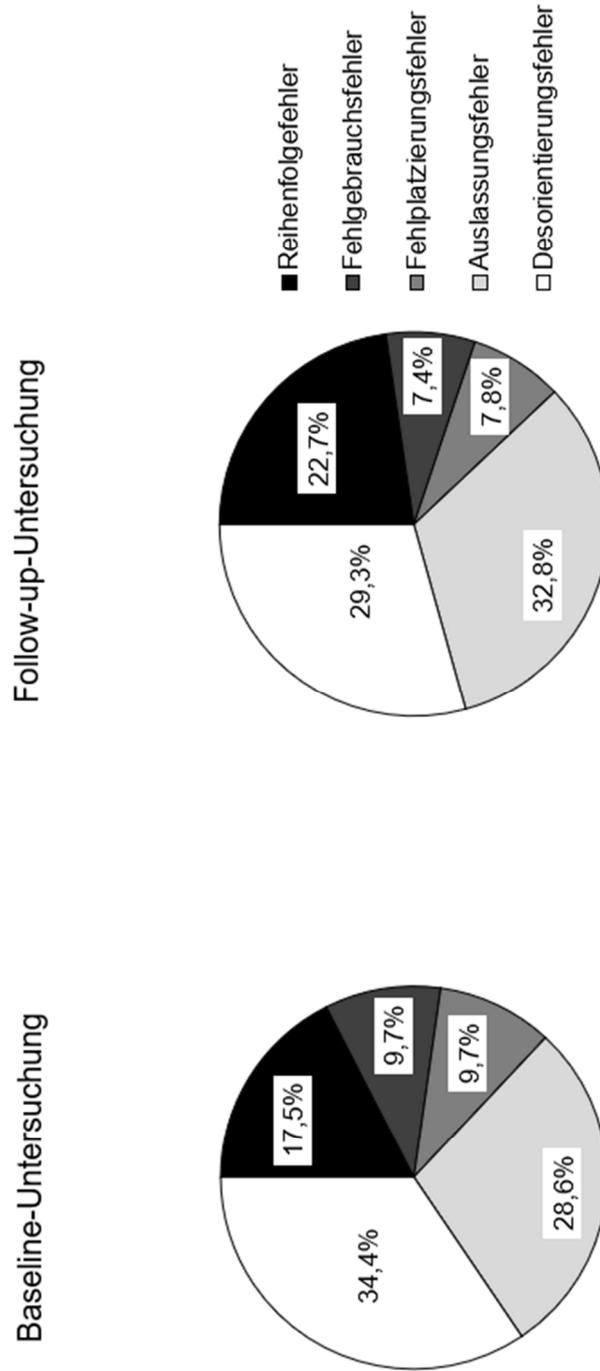


Abbildung 8: Verteilung der spezifischen Fehler der Follow-up-Studienteilnehmer (n=73) im Multiple Object Test zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Untersuchung

3.6 Deskriptiver Vergleich der quantitativen und qualitativen Parameter des MOT der einzelnen kognitiven Gruppen (PD-noCI, PD-MCI und PD-D)

Tabelle 13 im Anhang zeigt die Gesamtfehleranzahl und die Anzahl der einzelnen spezifischen Fehler im MOT in Abhängigkeit von der kognitiven Gruppenzugehörigkeit zum Zeitpunkt der BL- und FU-Untersuchung. Auch Abbildung 9 stellt die Anzahl der Gesamtfehler im MOT zum Zeitpunkt der BL- und FU-Untersuchung in Abhängigkeit von der kognitiven Gruppenzugehörigkeit (PD-noCI, PD-MCI, PD-D) dar. Die Anzahl der Gesamtfehler im MOT wurden deskriptiv in einem Koordinatensystem dargestellt. Die x-Werte stellen hierbei die MOT-Gesamtfehleranzahl zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung und die y-Werte die MOT-Gesamtfehleranzahl zum Zeitpunkt der FU-Untersuchung dar. Der Koordinatenpunkt wurde jeweils entsprechend der Gruppenzugehörigkeit (PD-noCI: graue Raute, PD-MCI: weißes Quadrat, PD-D: schwarzes Dreieck) markiert.

Bei dieser rein deskriptiven Darstellung fiel auf, dass Studienteilnehmer der Gruppe PD-noCI bei der BL- und FU-Untersuchung tendenziell eine geringere Gesamtfehleranzahl im MOT aufwiesen als Studienteilnehmer der Gruppe PD-MCI und diese wiederum weniger als Studienteilnehmer der Gruppe PD-D.

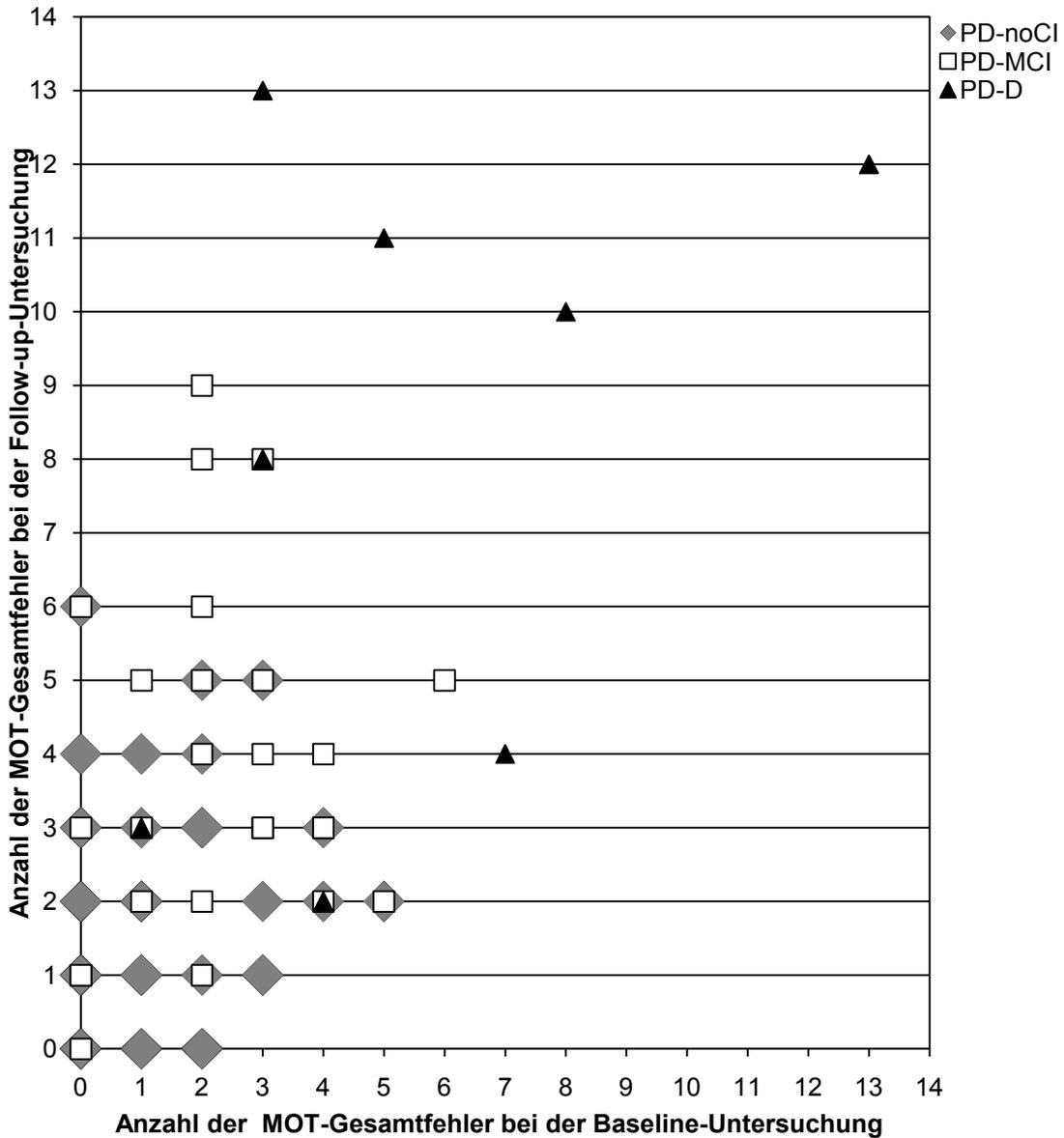


Abbildung 9: Anzahl der MOT-Gesamtfehler zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Untersuchung in Abhängigkeit von der kognitiven Gruppenzugehörigkeit

Jeder einzelne Proband wird entsprechend seiner Gruppenzugehörigkeit mit einem Symbol dargestellt: Patienten der Gruppe PD-noCI werden durch eine graue Raute, Patienten mit PD-MCI mit einem weißen Quadrat und Patienten mit PD-D mit einem schwarzen Dreieck dargestellt. Die Lokalisation im Koordinatensystem wird durch die MOT-Gesamtfehleranzahl bei der Baseline-Untersuchung (x-Wert) und die MOT-Gesamtfehleranzahl bei der Follow-up-Untersuchung (y-Wert) bestimmt. Weisen mehrere Probanden derselben Gruppe dieselbe Kombination an Baseline- und Follow-up-Gesamtfehleranzahl auf, so werden sie mit einem einzigen Symbol zusammengefasst. Weisen Probanden aus unterschiedlichen Gruppen, dieselbe Baseline- und Follow-up-Gesamtfehleranzahl im MOT auf, so werden die Symbole überlappend dargestellt.

MOT: Multiple Object Test, PD-noCI: Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Störung, PD-MCI: Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Störung, PD-D: Parkinson-Demenz

Abbildung 10 zeigt die Boxplots der Anzahl der MOT-Gesamtfehler zum Zeitpunkt der BL- und FU-Untersuchung in Abhängigkeit von der kognitiven Gruppenzugehörigkeit (PD-noCI, PD-MCI, PD-D).

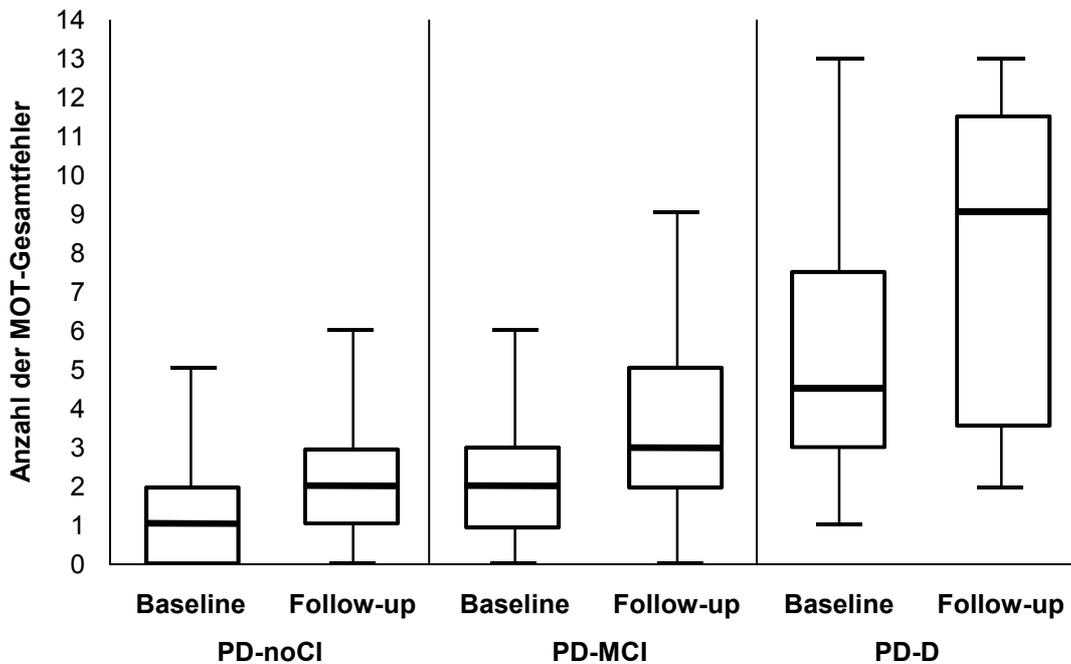


Abbildung 10: Anzahl der MOT-Gesamtfehler zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Untersuchung in Abhängigkeit der kognitiven Gruppenzugehörigkeit

MOT: Multiple Object Test, PD-noCI: Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Störung, PD-MCI: Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Störung, PD-D: Parkinson-Demenz

Im Zeitraum von BL- zu FU-Untersuchung kam es bei allen drei kognitiven Gruppen tendenziell zu einer Verschlechterung der Testleistung im MOT. Im Vergleich der kognitiven Gruppen untereinander fiel auf, dass die ADL-Leistung der Gruppe PD-MCI tendenziell schlechter war als die der Gruppe PD-noCI. Die ADL-Leistung der Gruppe PD-D wiederum war tendenziell schlechter als die der Gruppe PD-MCI. Auffällig war, dass die Gruppe PD-noCI zum Zeitpunkt der FU-Untersuchung tendenziell die gleiche Anzahl an MOT-Gesamtfehlern aufwies wie die Gruppe PD-MCI zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung.

Die gleichen Tendenzen zeigten sich auch in Betrachtung der Gesamtbearbeitungszeit im MOT bei BL- und FU-Untersuchung in Abhängigkeit von der kogni-

tiven Gruppenzugehörigkeit (PD-noCI, PD-MCI, PD-D) (siehe Abbildung 14 im Anhang). So kam es bei allen drei kognitiven Gruppen tendenziell zu einer Zunahme der Gesamtbearbeitungszeit im MOT. Im Vergleich der kognitiven Gruppen untereinander fiel auf, dass die Gesamtbearbeitungszeit der kognitiven Gruppe umso schlechter war je schlechter die kognitive Leistung der Gruppe war.

Abbildung 11 zeigt den Verlauf der spezifischen Fehler im MOT in Abhängigkeit von der kognitiven Gruppenzugehörigkeit (PD-noCI, PD-MCI, PD-D).

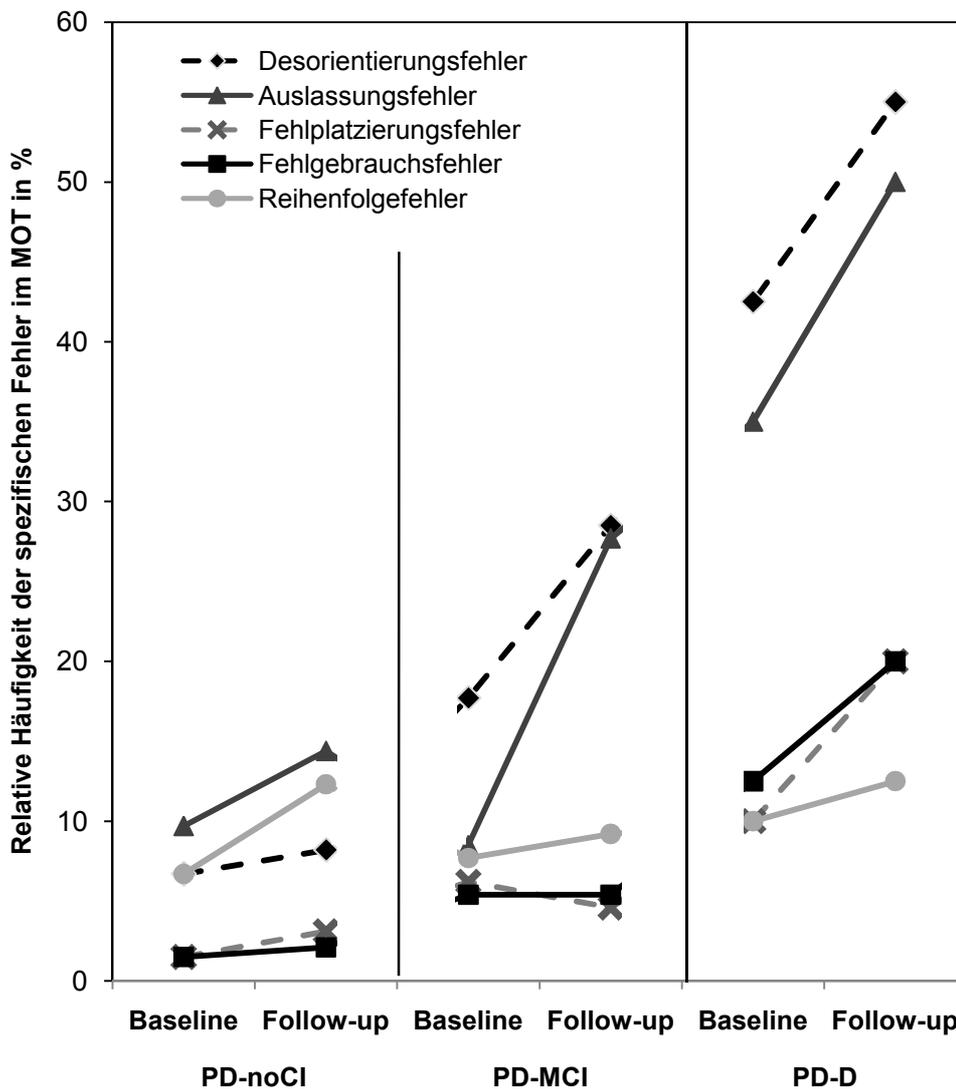


Abbildung 11: Relative Häufigkeit der spezifischen Fehler im MOT bei Baseline- und Follow-up-Untersuchung in Abhängigkeit der kognitiven Gruppenzugehörigkeit

MOT: Multiple Object Test, PD-noCI: Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Störung, PD-MCI: Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Störung, PD-D: Parkinson-Demenz

Es wurden die RR der spezifischen Fehler getrennt für die einzelnen kognitiven Gruppen (PD-noCI, PD-MCI und PD-D) jeweils für die BL- und FU-Untersuchung berechnet und deskriptiv dargestellt. Bei allen spezifischen Fehlern außer bei den Fehlplatzierungs- und den Fehlgebrauchsfehlern in der Gruppe PD-MCI zeigte sich deskriptiv eine tendenzielle Zunahme der RR des spezifischen Fehlers von BL- zu FU-Untersuchung. Bei den Fehlplatzierungsfehlern wies die Gruppe PD-MCI bei der FU-Untersuchung sogar einen tendenziell geringeren Anteil auf als bei der BL-Untersuchung.

Für die RR der Desorientierungs-, Fehlplatzierungs- und Fehlgebrauchsfehler galt, dass die Gruppe PD-MCI tendenziell weniger Fehler als die Gruppe PD-D, aber mehr Fehler als die Gruppe PD-noCI aufwies. Bei den Auslassungsfehlern zeigte sich, dass bei der BL-Untersuchung die Gruppe PD-noCI tendenziell eine höhere RR als die Gruppe PD-MCI aufwies. Bei den Reihenfolgefehlern zeigte sich bei der FU-Untersuchung eine höhere RR in der Gruppe PD-noCI als in der Gruppe PD-MCI bei BL- und FU-Untersuchung.

3.7 Statistischer Vergleich der qualitativen und quantitativen Parameter des MOT der FU-Studienteilnehmer mit und ohne kognitive Einschränkungen (PD-noCI und PD-CI)

Tabelle 5 und Tabelle 6 zeigen den Gruppenvergleich (PD-noCI, PD-CI) der quantitativen und qualitativen MOT-Parameter bei der BL-Untersuchung, bei der FU-Untersuchung und im Verlauf anhand der Differenzwerte (FU – BL). Wie Tabelle 5 zeigt, unterschieden bei der BL-Untersuchung beide quantitativen Parameter zwischen PD-noCI und PD-CI: Anzahl der Gesamtfehler (p-Wert: 0,011, Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,31, Modellgüte: Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 9,22, p-Wert: 0,32) und Gesamtbearbeitungszeit (p-Wert: 0,006, Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,34, Modellgüte: Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 10,18, p-Wert: 0,25) (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Tabelle 5: Gruppenvergleich (PD-noCI, PD-CI) der quantitativen und qualitativen Parameter des MOT zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Untersuchung (nach [Beyle et al., 2018])

	Baseline-Untersuchung				Follow-up-Untersuchung			
	PD-noCI	PD-CI	exp. β	p-Wert	PD-noCI	PD-CI	exp. β	p-Wert
Anzahl, n/%	39/53,4	34/46,6			39/53,4	34/46,6		
Quantitative Parameter								
Anzahl der Gesamtfehler	1/0-5	3/0-13	1,6	0,011	2/0-6	4/0-13	1,6	0,003
Gesamtbearbeitungszeit	151/95-226	201,5/105-450	1,0	0,006	177/115-501	292/88-694	1,0	0,011
Qualitative Parameter								
Anzahl der Desorientierungsfehler	0/0-1	1/0-3	2,87	0,008	0/0-2	1/0-4	3,02	0,010
Anzahl der Auslassungsfehler	0/0-3	0,5/0-4	0,84	0,69	0/0-3	1/0-4	1,66	0,19
Anzahl der Fehlplatzierungsfehler	0/0-2	0/0-2	4,19	0,05	0/0-1	0/0-3	3,40	0,11
Anzahl der Fehlgebrauchsfehler	0/0-1	0/0-4	1,72	0,52	0/0-1	0/0-2	1,17	0,89
Anzahl der Reihenfolgefehler	0/0-2	0/0-2	0,90	0,81	1/0-2	0/0-2	0,21	0,031

Modelle mittels binär logistischer Regression berechnet. Es wurden sowohl für die Baseline- als auch für die Follow-up-Untersuchung jeweils drei separate Modelle für die Anzahl der Gesamtfehler, die Gesamtbearbeitungszeit und die qualitativen Parameter des MOT berechnet. Die kognitiven Gruppen (PD-noCI, PD-CI) wurden als abhängige und die MOT-Parameter als unabhängige Variablen in das Modell eingegeben. Korrigiert wurde um die Kovariablen Erkrankungsjahre und Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III. Wenn nicht anders gekennzeichnet, wurden Werte als Median und Spannweite angegeben.

MOT: Multiple Object Test, PD-noCI: Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Störung, PD-CI: Parkinson-Erkrankung mit kognitiver Störung, exp. β : exponentielles β , n: Anzahl

Von den qualitativen Parametern unterschied lediglich die Anzahl der Desorientierungsfehler (p-Wert: 0,008, Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,43, Modellgüte: Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 4,42, p-Wert: 0,82) bei der BL-Untersuchung zwischen PD-noCI und PD-CI (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Dies bedeutet, dass PD-Patienten mit kognitiven Einschränkungen bei der BL-Untersuchung signifikant mehr Desorientierungsfehler machten (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Die Anzahl der Auslassungs-, Fehlplatzierungs-, Fehlgebrauchs- und Reihenfolgefehler konnten bei der BL-Untersuchung nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Gruppen unterscheiden (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Bei der FU-Untersuchung konnten erneut die beiden quantitativen Parameter zwischen PD-noCI und PD-CI unterscheiden: Anzahl der Gesamtfehler (p-Wert: 0,003, Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,39, Modellgüte: Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 9,47, p-Wert: 0,30) und Gesamtbearbeitungszeit (p-Wert: 0,011, Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,35, Modellgüte: Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 7,98, p-Wert: 0,44) (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Bei den qualitativen Parametern (Modellrelevanz: Pseudo-R² nach Nagelkerke = 0,55, Modellgüte: Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 7,30, p-Wert: 0,51) konnten bei der FU-Untersuchung sowohl die Anzahl der Desorientierungsfehler (p-Wert: 0,010) als auch die Anzahl der Reihenfolgefehler (p-Wert: 0,031) signifikant zwischen PD-noCI und PD-CI unterscheiden (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Weder die Anzahl der Auslassungsfehler, noch die der Fehlplatzierungs-, und Fehlgebrauchsfehler konnten bei der FU-Untersuchung zwischen der Gruppe mit und ohne kognitive Einschränkungen statistisch bedeutsam differenzieren (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Dies bedeutet, dass PD-Patienten mit kognitiven Einschränkungen bei der FU-Untersuchung signifikant mehr Desorientierungs- und Reihenfolgefehler machten (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Tabelle 6 zeigt die Gruppenunterscheidung anhand der Differenzwerte (FU - BL). Die Differenzwerte der beiden quantitativen Parameter konnten nicht zwischen PD-noCI und PD-CI statistisch signifikant unterscheiden (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Tabelle 6: Gruppenvergleich (PD-noCI, PD-CI) anhand der Differenzwerte (FU - BL) zum Vergleich des Verlaufs der quantitativen und qualitativen Parameter des MOT von der Baseline- zur Follow-up-Untersuchung

	Differenzwerte FU - BL			
	PD-noCI	PD-CI	exp. β	p-Wert
Anzahl, n/%	39/53,4	34/46,6		
Quantitative Parameter				
Anzahl der Gesamtfehler	1/-3-6	1/-3-10	1,2	0,13
Gesamtbearbeitungszeit	26/-33-275	78,5/-139-401	1,0	0,07
Qualitative Parameter				
Anzahl der Desorientierungsfehler	0/-1-2	1/-2-4	1,37	0,21
Anzahl der Auslassungsfehler	0/-1-3	1/-2-4	1,87	0,028
Anzahl der Fehlplatzierungsfehler	0/-1-1	0/-2-2	0,92	0,87
Anzahl der Fehlgebrauchsfehler	0/-1-1	0/-2-2	0,91	0,85
Anzahl der Reihenfolgefehler	0/-2-2	0/-2-2	0,70	0,24

Modelle mittels binär logistischer Regression berechnet. Es wurden drei separate Modelle für die Anzahl der Gesamtfehler, die Gesamtbearbeitungszeit und die qualitativen Parameter des MOT berechnet. Die kognitiven Gruppen (PD-noCI, PD-CI) wurden als abhängige und die MOT-Parameter als unabhängige Variablen in das Modell eingegeben. Korrigiert wurde um die Kovariablen Erkrankungsjahre und Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III. Wenn nicht anders gekennzeichnet, wurden Werte als Median und Spannweite angegeben.

MOT: Multiple Object Test, BL: Baseline-Untersuchung, FU: Follow-up-Untersuchung, PD-noCI: Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Störung, PD-CI: Parkinson-Erkrankung mit kognitiver Störung, exp. β : exponentielles β , n: Anzahl

Im qualitativen Modell (Modellrelevanz: Pseudo- R^2 nach Nagelkerke = 0,34, Modellgüte: Hosmer-Lemeshow- χ^2 -Test = 5,51, p-Wert: 0,70) konnte lediglich der Differenzwert der Anzahl der Auslassungsfehler (p-Wert: 0,028) zwischen den Gruppen PD-noCI und PD-CI trennen (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Dies bedeutet, dass bei PD-Patienten mit kognitiven Einschränkungen die Anzahl der Auslassungsfehler signifikant stärker zunahm als bei PD-Patienten ohne kognitive Einschränkungen (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

3.8 Zusammenhang der Differenzwerte zwischen FU- und BL-Untersuchung der quantitativen und qualitativen Parameter des MOT und des kognitiven Leistungsprofils

Die Rangkorrelationen nach Spearman der Differenzwerte zwischen BL- und FU-Untersuchung der MOT-Parameter und der Testergebnisse der neuropsychologischen Leistungstests der FU-Studienteilnehmer sind in Tabelle 7 dargestellt. Von den quantitativen Parametern des MOT zeigten die Differenzwerte der Gesamtfehler im MOT und die Differenzwerte der VOSP Objekterkennung einen signifikanten Zusammenhang (Spearman Rho-Korrelationskoeffizient: -0,28 (p-Wert 0,018)) (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Eine Zunahme der Gesamtfehler über die Zeit war mit einer Verschlechterung der Visuokonstruktion assoziiert (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Die Differenzwerte der Gesamtbearbeitungszeit im MOT korrelierten mit den Differenzwerten des TMT A der CERAD Testbatterie (Spearman Rho-Korrelationskoeffizient: -0,36 (p-Wert: 0,002)) und denen des CERAD Untertests Figuren Abrufen (Spearman Rho-Korrelationskoeffizient: -0,26 (p-Wert: 0,024)) (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Eine Zunahme der Gesamtbearbeitungszeit im MOT ging demnach mit einer verschlechterten Testleistung im TMT A, welcher ein Maß für die Aufmerksamkeit ist, und einer verschlechterten Testleistung im CERAD Untertest Figuren Abrufen, welcher sowohl Merkfähigkeit als auch Praxis widerspiegelt, einher (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Von den qualitativen Parametern des MOT ging eine Zunahme der Desorientierungsfehler über die Zeit mit einer Verschlechterung der Leistung im WMS-R Untertest Zahlenspannen vorwärts (Spearman Rho-Korrelationskoeffizient: -0,27 (p-Wert: 0,020)) einher (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Dies legt nahe, dass Desorientierungsfehler im MOT eine Störung der Exekutivfunktion und damit der Planung und Orientierung abbilden (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Tabelle 7: Rangkorrelation nach Spearman zwischen den Differenzwerten (Follow-up - Baseline) der quantitativen und qualitativen Parameter des Multiple Object Test und denen der neuropsychologischen Testung aller Follow-up-Studienteilnehmer (nach [Beyle et al., 2018])

	Gesamtfehler	Gesamtbearbeitungszeit	Desorientierungsfehler	Auslassungsfehler	Fehlplatzierungsfehler	Fehlgebrauchsfehler	Reihenfolgefehler
Allgemeine kognitive Fähigkeit							
MMST, RW	-0,18/0,12	-0,21/0,07	-0,21/0,07	-0,06/0,62	-0,07/0,55	-0,24/0,037	0,10/0,41
PANDA, RW	0,01/0,97	-0,17/0,16	-0,17/0,16	0,10/0,43	0,15/0,23	-0,21/0,09	0,15/0,23
Exekutivfunktion							
CERAD Trail Making Test B, PR	-0,03/0,84	-0,03/0,83	-0,10/0,41	-0,01/0,95	-0,03/0,80	0,17/0,18	-0,00/0,98
WMS-R Zahlenspannen vorwärts, PR	-0,06/0,63	0,07/0,56	-0,27/0,020	0,04/0,72	0,21/0,08	0,01/0,91	0,01/0,92
NAI Figurentest, PR	0,15/0,24	-0,14/0,25	0,06/0,64	0,21/0,08	0,09/0,47	-0,08/0,51	0,05/0,69
Aufmerksamkeit							
WMS-R Zahlenspannen rückwärts, PR	-0,07/0,58	-0,01/0,91	-0,14/0,23	-0,09/0,45	-0,04/0,77	0,14/0,24	0,03/0,79
CERAD Trail Making Test A, PR	0,03/0,81	-0,36/0,002	-0,09/0,48	0,08/0,52	0,18/0,13	-0,02/0,86	-0,01/0,92
Erinnerung und Gedächtnis							
CERAD Wortliste Lernen, PR	0,07/0,57	-0,02/0,84	-0,12/0,30	0,07/0,56	0,00/0,99	-0,02/0,85	0,12/0,32

	Gesamtfehler	Gesamtbearbeitungszeit	Desorientierungsfehler	Auslassungsfehler	Fehlplatzierungsfehler	Fehlgebrauchsfehler	Reihenfolgefehler
CERAD Wortliste Abrufen, PR	0,02/0,85	-0,03/0,83	-0,12/0,33	0,02/0,86	0,03/0,82	0,14/0,23	0,14/0,24
CERAD Wortliste Intrusionen, PR	0,08/0,50	0,12/0,30	-0,11/0,37	0,13/0,27	0,11/0,37	0,03/0,81	0,17/0,15
CERAD Diskriminabilität, PR	-0,11/0,35	-0,15/0,21	-0,04/0,77	-0,05/0,67	0,03/0,80	-0,13/0,26	-0,04/0,72
Praxis und Wahrnehmung							
CERAD Figuren Abzeichnen, PR	0,11/0,35	-0,04/0,76	0,10/0,40	0,02/0,90	0,09/0,46	-0,17/0,15	0,09/0,45
CERAD Figuren Abrufen, PR	-0,04/0,73	-0,26/0,024	0,02/0,85	-0,22/0,06	-0,06/0,62	-0,25/0,030	0,28/0,018
VOSP Objekterkennung, PR	-0,28/0,018	-0,21/0,09	-0,13/0,29	-0,12/0,34	-0,19/0,12	-0,04/0,73	-0,30/0,011
Psychomotorik und Sprachproduktion							
CERAD Semantische Flüssigkeit, PR	0,09/0,44	-0,10/0,41	-0,06/0,62	0,11/0,36	0,30/0,011	-0,11/0,37	0,15/0,21
CERAD Boston Naming Test, PR	0,14/0,25	0,15/0,21	0,05/0,69	0,28/0,018	0,28/0,017	0,01/0,91	-0,07/0,56

Werte wurden als Korrelationskoeffizient Rho nach Spearman und p-Wert bei zweiseitigem Signifikanztest angegeben.

RW: Rohwert, PR: Prozentrang, MMST: Mini-Mental Status Test, PANDA: Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment, CERAD: Consortium to Establish A Registry for Alzheimer's Disease, WMS-R: Wechsler Memory Scale –Revised Edition, NAI: Nürnberger-Alters-Inventar, VOSP: Visual Object and Space Perception Battery

Die Differenzwerte der Anzahl der Fehlgebrauchsfehler des MOT korrelierten signifikant mit den Differenzwerten des MMST (Spearman Rho-Korrelationskoeffizient: -0,24 (p-Wert: 0,037)) und des CERAD Untertests Figuren Abrufen (Spearman Rho-Korrelationskoeffizient: -0,25 (p-Wert: 0,030)) (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Eine Zunahme der Fehlgebrauchsfehler im MOT über die Zeit war demnach mit einer Verschlechterung der allgemeinen kognitiven Fähigkeit und Einschränkungen der Praxis und Wahrnehmung assoziiert (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Eine Zunahme der Reihenfolgefehler im MOT über die Zeit war signifikant mit einer Verschlechterung der Leistung in der Objekterkennung der VOSP korreliert (Spearman Rho-Korrelationskoeffizient: -0,30 (p-Wert: 0,011)) (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Die Veränderung der Anzahl der Reihenfolgefehler im MOT über die Zeit zeigte also einen Zusammenhang mit der visuokonstruktiven Fähigkeit (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Eine Zunahme der Auslassungsfehler im MOT über die Zeit ging mit einer verbesserten Leistung im Boston Naming Test der CERAD Testbatterie einher (Spearman Rho-Korrelationskoeffizient: 0,28 (p-Wert: 0,018)) (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Die Veränderung der Auslassungsfehler im MOT über die Zeit korrelierte somit signifikant mit Psychomotorik und Sprachproduktion (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Auch eine Veränderung der Fehlplatzierungsfehler im MOT über die Zeit zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit Psychomotorik und Sprache, da eine Zunahme der Fehlplatzierungsfehler im MOT über die Zeit mit einer Verbesserung der Leistung im CERAD Untertest Semantische Flüssigkeit (Spearman Rho-Korrelationskoeffizienten: 0,30 (p-Wert: 0,011)) und im Boston Naming Test (Spearman Rho-Korrelationskoeffizient: 0,28 (p-Wert: 0,017)) einherging (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Eine Zunahme an Reihenfolgefehlern im MOT über die Zeit korrelierte signifikant mit einer Verbesserung im CERAD Untertest Figuren Abrufen (Spearman Rho-Korrelationskoeffizient: 0,28 (p-Wert: 0,018)) (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Die Veränderung der Anzahl der Reihenfolgefehler war somit mit Praxis und Wahrnehmung assoziiert (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Tabelle 8 zeigt die Rangkorrelationen nach Spearman zwischen den Differenzwerten (FU-Werte – BL-Werte) der quantitativen und qualitativen Parameter des MOT und den Differenzwerten der Motorik und den Differenzwerten der subjektiven ADL-Selbsteinschätzung der FU-Studienteilnehmer. Eine Erhöhung des UPDRS-III Scores zwischen BL- und FU-Untersuchung, hinweisend auf eine motorische Verschlechterung, korrelierte mit einer Zunahme der Anzahl der Fehlgebrauchsfehler des MOT (Spearman Rho-Korrelationskoeffizient: 0,23 (p-Wert: 0,050)) (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Alle anderen Fehlerkategorien wiesen keine Korrelation mit der Motorik auf.

Sowohl eine Verschlechterung der NAA (Spearman Rho-Korrelationskoeffizient: -0,29 (p-Wert: 0,012)) als auch der Lawton-IADL-Skala (Spearman Rho-Korrelationskoeffizient: -0,57 (p-Wert: <0,001)) über die Zeit korrelierte signifikant mit einer Zunahme der Gesamtbearbeitungszeit im MOT über die Zeit. Eine Verschlechterung der ADL-Selbsteinschätzung war somit mit einer Verlangsamung der ADL-Ausführung im MOT assoziiert.

Eine Verschlechterung in der Lawton-IADL-Skala korrelierte zudem signifikant mit einer Zunahme der Desorientierungsfehler (Spearman Rho-Korrelationskoeffizient: -0,30 (p-Wert: 0,011)). Von den Fehlerkategorien des MOT wies also die Veränderung der Anzahl der Desorientierungsfehler über die Zeit die stärkste Assoziation mit der Zunahme von subjektiven ADL-Einschränkungen im Studienverlauf auf.

Tabelle 8: Rangkorrelation nach Spearman zwischen den Differenzwerten (Follow-up - Baseline) quantitativer und qualitativer Parameter des Multiple Object Test und den Differenzwerten der Motorik und der subjektiven ADL-Tests aller FU-Studienteilnehmer (nach [Beyle et al., 2018])

	Gesamtfehler	Gesamt- bearbeitungszeit	Desorientierungs- fehler	Auslassungs- fehler	Fehl- platzierungs- fehler	Fehlgebrauchs- fehler	Reihenfolge- fehler
Motorik							
UPDRS-III, RW	0,03/0,83	0,23/0,05	0,01/0,93	0,07/0,58	-0,04/0,72	0,23/0,050	0,01/0,95
ADL-Selbsteinschätzung							
NAA, PR	0,02/0,87	-0,29/0,012	-0,05/0,69	-0,11/0,36	0,01/0,91	0,07/0,56	0,05/0,69
L-IADL, RW	-0,11/0,37	-0,57/<0,001	-0,30/0,011	-0,07/0,55	0,18/0,13	-0,17/0,16	-0,05/0,67

Werte wurden als Korrelationskoeffizient Rho nach Spearman und p-Wert bei zweiseitigem Signifikanztest angegeben.

ADL: Activities of Daily Living, UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III, RW: Rohwert, NAA: Nürnberger-Alters-Alltags-Skala, PR: Prozentrang, L-IADL: Lawton-Instrumental Activities of Daily Living Scale

3.9 Deskriptiver Vergleich der kognitiven Leistungen der Studienteilnehmer mit und ohne minimale ADL-Einschränkungen (≥ 4 Fehler im MOT, < 4 Fehler im MOT)

Um den prädiktiven Wert des MOT zu bestimmen, also die Fähigkeit aufgrund der Leistung im MOT PD-Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Konversionsrisiko zu PD-MCI und PD-D aufwiesen, verglichen wir PD-Patienten mit minimalen ADL-Einschränkungen (≥ 4 Fehler im MOT) und PD-Patienten ohne minimale ADL-Einschränkungen (< 4 Fehler im MOT). Tabelle 9 zeigt die kognitive Gruppenzugehörigkeit bei der BL- und FU-Untersuchung. Es erfolgte eine rein deskriptive Beschreibung der Gruppenzugehörigkeit bei der BL- und FU-Untersuchung unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten pro Gruppe.

Patienten, die sowohl bei der BL- als auch bei der FU-Untersuchung als nicht kognitiv beeinträchtigt klassifiziert wurden (PD-noCI stable), stellten insgesamt die größte Gruppe der untersuchten Personen dar ($n=31$, 42,5%) (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Sowohl bei der BL- als auch bei der FU-Untersuchung in der Gruppe PD-MCI (PD-MCI stable) waren 13 Probanden (17,8%) und sowohl bei der BL- als auch bei der FU-Untersuchung der Gruppe PD-D zugehörig (PD-D stable) waren acht Studienteilnehmer (11%) (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Acht Patienten (11%) gehörten bei der BL-Untersuchung der Gruppe PD-noCI an und verschlechterten sich im Verlauf kognitiv, sodass sie bei der FU-Untersuchung der Gruppe PD-MCI zugeordnet wurden (PD-MCI new-onset) (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Acht Studienteilnehmer (11%) gehörten bei der BL-Untersuchung der Gruppe PD-MCI an und konvertierten bei der FU-Untersuchung zur PD-D (PD-D new-onset) (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Patienten, die bei der BL-Untersuchung der Gruppe PD-MCI angehörten, sich aber im Verlauf kognitiv verbesserten, sodass sie bei der FU-Untersuchung als PD-noCI klassifiziert wurden (PD-MCI reversible), stellten die kleinste Verlaufsgruppe ($n=5$, 6,8%) dar (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Tabelle 9: Darstellung der Gruppenzugehörigkeit aller Follow-up-Studienteilnehmer bei der Baseline- und Follow-up-Untersuchung (nach [Beyle et al., 2018])

		Follow-up		
		PD-noCI	PD-MCI	PD-D
Baseline	PD-noCI	<u>PD-noCI stable</u> 31/42,5%	<u>PD-MCI new-onset</u> 8/11%	
	PD-MCI	<u>PD-MCI reversible</u> 5/6,8%	<u>PD-MCI stable</u> 13/17,8%	<u>PD-D new-onset</u> 8/11%
	PD-D			<u>PD-D stable</u> 8/11%

Werte wurden als Anzahl und relative Häufigkeit in % angegeben.

PD-noCI: Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Störung, PD-MCI: Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Störung, PD-D: Parkinson-Demenz

Das Tortendiagramm in Abbildung 12 stellt die absolute Häufigkeit der FU-Studienteilnehmer mit vier oder mehr Fehlern in Abhängigkeit von der kognitiven Gruppe (PD-noCI, PD-MCI und PD-D) dar. Links ist die Gruppenzugehörigkeit bei der BL- und rechts bei der FU-Untersuchung dargestellt.

In allen drei kognitiven Gruppen gab es Studienteilnehmer, die bei der BL-Untersuchung vier oder mehr Fehler im MOT aufwiesen. Allerdings gab es in der Gruppe PD-noCI nur wenige Studienteilnehmer (BL: n=3, FU: n=2), die bei der BL-Untersuchung vier oder mehr Fehler machten. In der Gruppe PD-D hingegen, welche insgesamt die wenigsten Probanden aufwies (Vgl. Abbildung 6), machte die Mehrzahl der Probanden (BL: n=5, FU: n=6) bei der BL-Untersuchung mindestens vier Fehler im MOT.

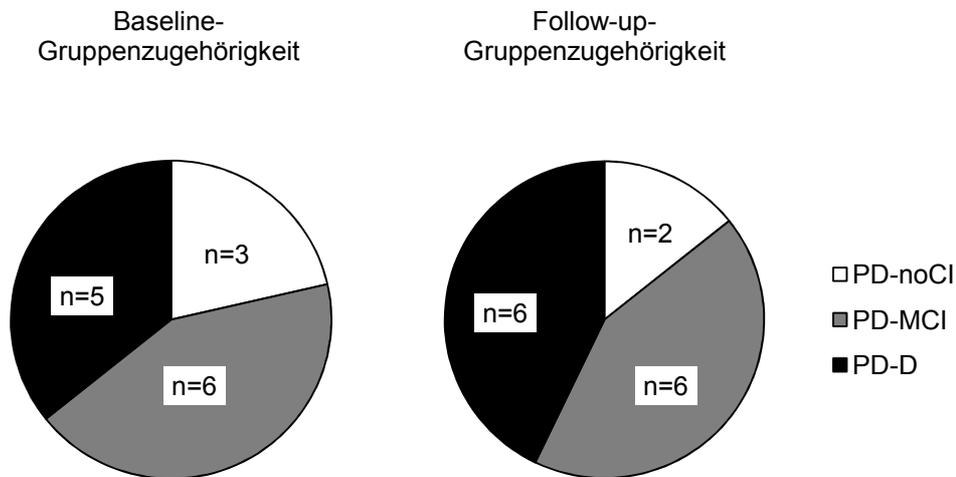


Abbildung 12: Gruppeneinteilung (PD-noCI, PD-MCI, PD-D) der Follow-up-Studienteilnehmer mit ≥ 4 Fehlern im Multiple Object Test zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung

n: Anzahl, PD-noCI: Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Störung, PD-MCI: Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Störung, PD-D: Parkinson-Demenz

Dies lässt sich auch in Abbildung 13 ablesen. Anhand von Balkendiagrammen wird in Abbildung 13 die absolute Häufigkeit der FU-Studienteilnehmer mit weniger als vier Fehlern im MOT und die absolute Häufigkeit der FU-Studienteilnehmer mit vier oder mehr Fehlern im MOT in Abhängigkeit von der Verlaufsgruppenzugehörigkeit dargestellt.

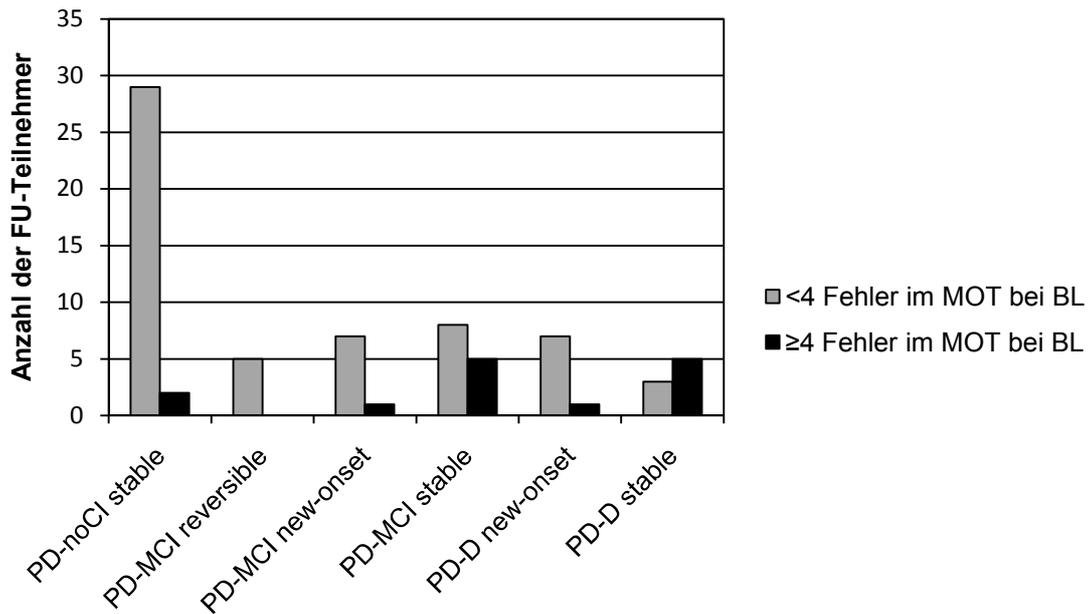


Abbildung 13: FU-Studienteilnehmer mit und ohne minimale ADL-Einschränkungen in Abhängigkeit von der Veränderung der Gruppenzugehörigkeit

MOT: Multiple Object Test, BL: Baseline-Untersuchung, FU: Follow-up-Untersuchung, PD-noCI: Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Störung, PD-MCI: Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Störung, PD-D: Parkinson-Demenz

Im Vergleich von PD-noCI stable, PD-MCI stable und PD-D stable fiel auf, dass der Anteil der FU-Studienteilnehmer mit mindestens vier Fehlern im MOT bei der BL-Untersuchung bei PD-D stable tendenziell größer war als bei PD-MCI stable und dort wiederum tendenziell größer als bei PD-noCI stable. Bei Betrachtung der Gruppe PD-MCI reversible fiel auf, dass kein einziger der Probanden bei der BL-Untersuchung vier oder mehr Fehler im MOT hatte. FU-Studienteilnehmer, die nur bei der BL-Untersuchung leichte kognitive Einschränkungen aufwiesen und bei der FU-Untersuchung kognitiv unauffällig waren, wiesen bei der BL-Untersuchung somit auch keine minimalen ADL-Einschränkungen im MOT auf.

In beiden new-onset-Gruppen war der Anteil der FU-Studienteilnehmer mit mindestens vier MOT-Fehlern bei der BL-Untersuchung unerwartet gering. Es scheint, als ob die Studienteilnehmer der new-onset-Gruppen diejenigen waren, welche keine minimalen ADL-Einschränkungen bei der BL-Untersuchung auf-

wiesen, während tendenziell mehr Probanden der stable-Gruppen minimale ADL-Einschränkungen bereits bei der BL-Untersuchung aufwiesen.

Tabelle 10 und Tabelle 11 zeigen das MOT-Fehlerprofil der FU-Studienteilnehmer, welche sich im Verlauf der Studie kognitiv verschlechtert hatten (PD-MCI new-onset und PD-D new-onset). Tabelle 10 zeigt das Fehlerprofil der Verlaufsgruppe PD-MCI new-onset. Nur ein Studienteilnehmer der Gruppe PD-MCI new-onset (Identifikator (ID) 73) wies bei der BL-Untersuchung eine MOT-Fehleranzahl von vier auf; alle anderen hatten weniger als vier Fehler im MOT zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung. Zwei der FU-Studienteilnehmer der Gruppe PD-MCI new-onset (ID 22 und 55) wiesen eine Zunahme der MOT-Gesamtfehler von der BL- zur FU-Untersuchung auf und zwei weitere hatten jeweils dieselbe MOT-Gesamtfehleranzahl (ID 99 und 250). Die übrigen vier FU-Studienteilnehmer der Gruppe PD-MCI new-onset (ID 24, 32, 63 und 73) hatten jeweils weniger MOT-Gesamtfehler bei der FU- als bei der BL-Untersuchung.

Die Tabelle 11 zeigt das MOT-Fehlerprofil der Verlaufsgruppe PD-D new-onset. Auch hier wies lediglich ein Proband (ID 69) minimale ADL-Einschränkungen bei der BL-Untersuchung auf, allerdings zeigte sich bei fünf FU-Studienteilnehmer der Gruppe PD-D new-onset (ID 17, 213, 248, 251 und 313) eine Zunahme der MOT-Gesamtfehleranzahl zwischen den Studienvisiten. Zwei FU-Studienteilnehmer der Gruppe PD-D new-onset (ID 37 und 98) hatten jeweils die gleiche MOT-Gesamtfehleranzahl bei der BL- und FU-Untersuchung und nur ein FU-Studienteilnehmer der Verlaufsgruppe PD-D new-onset (ID 69) hatte weniger MOT-Fehler zum Zeitpunkt der BL- im Vergleich zur FU-Untersuchung.

Tabelle 10: MOT-Fehlerprofil der FU-Studienteilnehmer der Gruppe PD-MCI new-onset

Patienten-ID	22		24		32		55		63		73		99		250	
	BL	FU														
Untersuchungszeitpunkt																
quantitative Parameter																
Anzahl der Gesamtfehler	0	6	1	0	2	0	2	3	3	2	4	3	1	1	0	0
Gesamtbearbeitungszeit in sek	105	191	201	193	151	174	151	270	143	169	226	501	169	156	152	229
qualitative Parameter																
Anzahl der Desorientierungsfehler	0	2	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0
Anzahl der Auslassungsfehler	0	1	0	0	1	0	1	0	2	2	1	2	0	1	0	0
Anzahl der Fehlplatzierungsfehler	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anzahl der Fehlgebrauchsfehler	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Anzahl der Reihenfolgefehler	0	2	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0

MOT: Multiple Object Test, PD-MCI: Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Störung, ID: Identifikator, BL: Baseline-Untersuchung, FU: Follow-up-Untersuchung, sek: Sekunden

Tabelle 11: MOT-Fehlerprofil der FU-Studienteilnehmer der Gruppe PD-D new-onset

Patienten-ID	17		37		69		98		213		248		251		313		
	BL	FU															
Untersuchungszeitpunkt																	
quantitative Parameter																	
Anzahl der Gesamtfehler	2	8	3	3	4	3	3	3	3	8	2	6	2	9	2	5	
Gesamtbearbeitungszeit in sek	293	694	309	473	164	280	164	185	129	405	218	568	301	362	206	320	
qualitative Parameter																	
Anzahl der Desorientierungsfehler	1	3	3	1	1	2	1	1	0	2	2	4	1	3	0	2	
Anzahl der Auslassungsfehler	0	4	0	1	0	0	1	2	1	3	0	1	0	4	1	2	
Anzahl der Fehlplatzierungsfehler	0	0	0	0	2	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	
Anzahl der Fehlgebrauchsfehler	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	
Anzahl der Reihenfolgefehler	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	1	1	

MOT: Multiple Object Test, PD-D: Parkinson-Demenz, ID: Identifikator, BL: Baseline-Untersuchung, FU: Follow-up-Untersuchung, sek: Sekunden

4 Diskussion

Leistungsbasierte Tests sind valide Verfahren, um ADL-Einschränkungen objektiv zu erfassen (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Studien belegen, dass leistungsbasierte Tests ADL-Defizite sensitiv erfassen und Fremdeinschätzungsverfahren überlegen sein können [Shulman et al., 2006; Goldberg et al., 2010]. Angaben von PD-Patienten bzw. deren Angehörigen sind nicht immer zuverlässig und bedürfen in vulnerablen Phasen der demenziellen Entwicklung einer Überprüfung durch objektive Leistungserfassung.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie konnte eine signifikante Zunahme der Gesamtfehleranzahl, der Gesamtbearbeitungszeit und der Anzahl der Desorientierungs- und Auslassungsfehler in der Gesamtkohorte im Verlauf von drei Jahren gezeigt werden, sodass daraus die Schlussfolgerung gezogen werden kann, dass der MOT ein sensitives Verfahren zur Detektion einer Verschlechterung der ADL-Leistung ist (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

In der Gruppe PD-CI konnte im Vergleich zu Gruppe PD-noCI eine signifikant höhere Gesamtfehleranzahl, Gesamtbearbeitungszeit und Anzahl an Desorientierungsfehlern zu beiden Untersuchungszeitpunkten festgestellt werden [Beyle et al., 2018]). Somit ist es möglich anhand spezifischer MOT-Parameter unterschiedliche Stadien der kognitiven Beeinträchtigung zu differenzieren [Beyle et al., 2018]). Patienten mit PD-CI hatten im Vergleich zu PD-noCI eine stärkere Zunahme an Auslassungsfehlern zwischen den beiden Studienvisiten; daraus lässt sich schließen, dass Auslassungsfehler mit dem kognitiven Status bei der PD assoziiert zu sein scheinen [Beyle et al., 2018]).

Anhand der durchgeführten Korrelationsanalyse zwischen den Verlaufsparemtern der neuropsychologischen Tests und den Verlaufsparemtern des MOT konnten wir zeigen, dass die vom MOT erfassten ADL-Einschränkungen über die Zeit einen signifikanten Zusammenhang mit Kognition, insbesondere mit

Tests zur Prüfung der Praxis und Wahrnehmung aufweisen (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Im Rahmen dieser Studie ergab sich kein Hinweis darauf, dass PD-Patienten mit minimalen ADL-Einschränkungen (MOT-Fehler ≥ 4) stärker progredient waren als PD-Patienten ohne minimale ADL-Einschränkungen.

4.2 Veränderung der ADL-Leistung im Studienverlauf in der PD-Gesamtkohorte

Innerhalb der PD-Gesamtkohorte konnte eine signifikante Zunahme der Anzahl der Gesamtfehler zwischen der BL- und FU-Untersuchung verzeichnet werden (siehe Tabelle 4) (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Es ist bekannt, dass es im Rahmen der PD im Verlauf zu vermehrten Einschränkungen der ADL-Funktion kommt [Martinez-Martin et al., 2006; Harrison et al., 2009; Lang et al., 2013]. Der MOT ist in der Lage, eine Progression der ADL-Funktion bei der PD abzubilden (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Studien haben gezeigt, dass ADL-Einschränkungen bei der PD sowohl motorisch als auch kognitiv bedingt sein können [Bouwens et al., 2009; Rosenthal et al., 2010; Rasovska und Rektorova, 2011; Lang et al., 2013]. Diese Differenzierung stellt für eine valide Demenzdiagnose eine große Herausforderung dar, da ADL-Einschränkungen zur Diagnose einer PD-D primär kognitiv verursacht sein müssen und nicht motorisch bedingt sein dürfen [Emre et al., 2007]. Der MOT ermöglicht durch direkte Beobachtung der ADL-Ausführung die Einschätzung und Bewertung der motorischen Symptome und den dadurch möglichen Einfluss auf die ADL-Funktion (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Während eine Studie zeigte, dass ADL-Einschränkungen, erhoben mittels Lawton-IADL-Skala, bei der PD nicht unabhängig von motorischen Symptomen sind [Rasovska und Rektorova, 2011], betonten andere Studien die Assoziation von Kognition und ADL-Fähigkeit, wobei diese anhand von Fremdeinschätzungsskalen beurteilt wurde [Bouwens et al., 2009; Rosenthal et al., 2010]. Lang und Mitarbeiter (2013) stellten im Rahmen einer Studie fest, dass im Verlauf der PD eine stärkere Leistungsabnahme in den motorisch bedingten ADL im Vergleich zu den nicht-motorisch bedingten zu beobachten war [Lang et al., 2013]. Anhand der nicht

signifikanten Korrelation zwischen Gesamtfehleranzahl im MOT und UPDRS-III über die Zeit konnten wir in der vorliegenden Studie zeigen, dass die durch den MOT gemessene Verschlechterung in der ADL-Funktion innerhalb der Studiendauer nicht primär durch eine Verschlechterung der Motorfunktion begründet war (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Im Gegensatz zu der Gesamtfehleranzahl im MOT fand sich für die Zunahme der Gesamtbearbeitungszeit im Studienverlauf neben einer statistisch signifikanten Korrelation mit der NAA und der Lawton-IADL-Skala, eine marginale Assoziation mit der Zunahme der motorischen Symptomausprägung, erfasst durch den UPDRS-III (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass hier vermutlich sowohl ein kognitiver als auch ein motorischer Einfluss auf die Gesamtbearbeitungszeit des MOT für die Interpretation der Testleistung in Betracht gezogen werden muss.

In der vorliegenden Studie konnte sowohl eine statistisch signifikante Zunahme der Gesamtfehleranzahl im MOT über die Studiendauer als auch die Zunahme spezifischer Fehler (Desorientierungs- und Auslassungsfehler) nachgewiesen werden (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Bislang beschäftigen sich nur wenige Arbeiten mit der Erforschung des Auftretens spezifischer Fehler und deren Auswirkungen auf die ADL-Funktion bei der PD [Poliakoff und Smith-Spark, 2008; Giovannetti et al., 2012; Glonnegger et al., 2016]. Unserem Wissen nach ist die vorliegende Studie die erste Arbeit, die spezifische Fehler im longitudinalen Verlauf systematisch untersucht hat.

Poliakoff und Kollegen (2008) konnten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten spezifischer Fehler bei der ADL-Ausführung und Einschränkungen der verzögerten Gedächtnisabfrage und Aufmerksamkeit sowie einer erhöhten Ablenkbarkeit feststellen [Poliakoff und Smith-Spark, 2008]. Unsere Ergebnisse stehen im Gegensatz zu der Arbeit von Giovannetti und Mitarbeitern (2012), welche zeigte, dass das „Fehlverhalten“ bei der Ausführung von ADL bei der PD im Gegensatz zu AD-Patienten durch falsche Ausführung (z. B. Fehlgebrauchs- und Reihenfolgefehler) und weniger durch Auslassungsfehler geprägt ist [Giovannetti et al., 2012]. Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen hingegen die Bedeutung des Auftretens von Desorientierungs- und Auslas-

sungsfehlern bei der PD (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Sowohl bei der BL- als auch der FU-Untersuchung stellten diese zwei Fehlerarten die am häufigsten kodierten Fehlerkategorien dar (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Unsere Ergebnisse deuten somit darauf hin, dass es sich hierbei um ein spezifisches „Fehlerverhalten“ bei der PD handelt (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Dieses Verhalten, welches durch Ausprobieren bei der Lösungsfindung und das Auslassen von Teilen der Handlungskette gekennzeichnet ist (Vgl. [Beyle et al., 2018]), ist möglicherweise auf ein Defizit der Exekutivfunktion und Aufmerksamkeitsfähigkeit zurückzuführen. Bereits Litvan und Kollegen (1991) identifizierten eine exekutive Dysfunktion als ein wesentliches Charakteristikum der PD-D [Litvan et al., 1991]. Darüber hinaus stützen auch andere Arbeiten den bedeutsamen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Aufmerksamkeitsdefiziten und der Schwere der ADL-Einschränkungen [Bronnick et al., 2006; Becker et al., 2020].

4.3 Veränderung der ADL-Leistung im Studienverlauf in den unterschiedlichen kognitiven Gruppen

Im Vergleich zur Gruppe PD-noCI konnte in der Gruppe PD-CI eine signifikant höhere Gesamtfehleranzahl, Gesamtbearbeitungszeit und Anzahl der Desorientierungsfehler zu beiden Untersuchungszeitpunkten festgestellt werden. Der MOT ist somit als leistungsbasierter Test in der Lage zwischen unterschiedlichen Stadien der kognitiven Beeinträchtigung zu unterscheiden [Glönnegger et al., 2016; Beyle et al., 2018]. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien überein [Pirogovsky et al., 2013; Pirogovsky et al., 2014; Giovannetti et al., 2012]. Daten von Giovannetti und Mitarbeitern (2012) zeigten, dass Patienten mit PD-D sowohl länger für die Ausführung der Aufgaben des NAT, eines weiteren leistungsbasierten Tests, brauchten als auch eine höhere Gesamtfehleranzahl hatten als nicht-demente PD-Patienten [Giovannetti et al., 2012]. Auch Pirogovsky und Kollegen (2013 und 2014) konnten Einschränkungen der ADL-Funktion anhand eines leistungsbasierten Testverfahrens bei der PD feststellen und verschiedene Studiengruppen voneinander abgrenzen [Pirogovsky et al., 2013; Pirogovsky et al., 2014]. So waren leichte Einschränkungen in Aufgaben zum Finanzmanagement bei nicht-dementen PD-Patienten

beobachtbar, während sich die Leistung im Medikamentenmanagement nicht von der gesunder Kontrollprobanden unterschied [Pirogovsky et al., 2013]. Patienten mit PD-MCI hingegen wiesen sowohl im Finanz- als auch im Medikamentenmanagement im Vergleich zu Kontrollprobanden Defizite auf [Pirogovsky et al., 2014]. Die ADL-Testleistung zwischen der PD-noCI- und PD-MCI-Gruppe unterschied sich jedoch lediglich in Aufgaben zum Medikamentenmanagement [Pirogovsky et al., 2014]. Hieraus schlussfolgerten die Autoren, dass leistungsorientierte Testverfahren besonders sensitiv zur Erfassung von Defiziten der ADL-Funktion sind und diese auch bereits in der frühen Phase der demenziellen Entwicklung detektieren können [Pirogovsky et al., 2014].

Der Pill Questionnaire ist ein viel diskutiertes Testverfahren, welches das Medikamentenmanagement von PD-Patienten erfasst [Dubois et al., 2007]. Die Leistung im Pill Questionnaire kann zwischen den verschiedenen Stadien der kognitiven Beeinträchtigung differenzieren [Martinez-Martin, 2013], allerdings wird seine Eignung als Screening-Verfahren kritisch diskutiert [Martinez-Martin, 2013; Dubois et al., 2007; Christ et al., 2013; Lee et al., 2014]. Auch in Bezug auf den MOT ist weitere Forschung notwendig, um Einflussfaktoren auf die Interpretation der MOT-Testleistung und seine Eignung als sensitiven Screeningtest für kognitive Beeinträchtigung zu evaluieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde aufgrund der geringen Gruppengröße der Patienten mit PD-D auf den weiteren statistischen Vergleich von PD-MCI und PD-D verzichtet. Die deskriptive Darstellung zeigte jedoch, dass die Testleistung der PD-MCI-Gruppe im MOT zwischen der PD-noCI- und PD-D-Gruppe einzuordnen war. In Übereinstimmung damit konnten bereits Leroi und Kollegen (2012) in ihrer Studie zeigen, dass das Ausmaß an Einschränkungen der ADL-Fähigkeit kontinuierlich von PD-noCI über PD-MCI zu PD-D hin zunahm [Leroi et al., 2012].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten wir außerdem feststellen, dass es in allen drei kognitiven Gruppen (PD-noCI, PD-MCI und PD-D) PD-Patienten gab, die vier oder mehr Fehler im MOT zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung aufwiesen. Diese Ergebnisse zeigen sich in Übereinstimmung mit anderen Studien die minimale ADL-Defizite auch bei nicht-dementen PD-Patienten und PD-

MCI feststellen konnten [Rosenthal et al., 2010; Pirogovsky et al., 2013; Pirogovsky et al., 2014; Glonnegger, 2014; Glonnegger et al., 2016]. Im Vergleich der kognitiven Gruppen untereinander fiel auf, dass sich in der Gruppe PD-noCI tendenziell am wenigsten PD-Patienten mit minimalen ADL-Einschränkungen (≥ 4 Fehlern im MOT) und in der Gruppe PD-D tendenziell am meisten fanden. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in anderen Studien, die gleichfalls feststellen konnten, dass ADL-Einschränkungen, welche mit Hilfe von leistungs-basierten Test erfasst wurden, signifikant zwischen kognitiven Gruppen unterscheiden können [Pirogovsky et al., 2014; Glonnegger, 2014; Glonnegger et al., 2016; Beyle et al., 2018].

Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit, um die erste longitudinale Studie zur Erfassung der ADL-Funktion anhand eines leistungs-basierten Tests. Eine statistisch bedeutsame Zunahme der Fehler zwischen BL- und FU-Untersuchung bei Patienten mit PD-CI im Vergleich zu Patienten mit PD-noCI konnte lediglich für Auslassungsfehler nachgewiesen werden (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Der MOT war somit in der Lage, Veränderungen in der ADL-Funktion bei der PD in Abhängigkeit von der kognitiven Beeinträchtigung darzustellen (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

4.4 Assoziation zwischen der Progression im MOT und Leistungsänderungen in neuropsychologischen Tests

Einige Studien, die den Zusammenhang von neuropsychologischer Testleistung und ADL-Fähigkeit untersucht haben, konnten in der Mehrzahl keinen oder nur einen geringen Zusammenhang feststellen [Loewenstein et al., 1995; Giovannetti et al., 2002; Royall et al., 2007; Pirogovsky et al., 2013; Lang et al., 2013; Pirogovsky et al., 2014]. Trotzdem besteht ein nachgewiesener Einfluss von Kognition auf die Funktionalität [Giovannetti et al., 2002; Bangen et al., 2010; Pirogovsky et al., 2014]. Es wurde die These aufgestellt, dass Funktionalität nicht durch eine einzelne kognitive Domäne erklärbar ist [Loewenstein et al., 1995; Pirogovsky et al., 2013]; stattdessen sei zur Beschreibung von Funktionalität eine individuelle Kombination aus neuropsychologischen Domänen -in Abhängigkeit von der jeweiligen ADL-Tätigkeit- notwendig [Loewenstein et al.,

1995]. Pirogovsky und Mitarbeiter (2013) sahen daher den Bedarf einer multidimensionalen Testung zur Erfassung der ADL-Funktion als notwendig an [Pirogovsky et al., 2013].

Anhand der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Korrelationsanalyse zwischen den Differenzwerten der neuropsychologischen Testwerte und den Differenzwerten der MOT-Parameter konnten wir zeigen, dass die vom MOT erfassten ADL-Einschränkungen einen signifikanten Zusammenhang mit der Kognition aufweisen (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Ein Anstieg der Anzahl der Fehlgebrauchsfehler über die Zeit war signifikant mit einer Abnahme des MMST innerhalb der Studiendauer assoziiert (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Bereits in der Vergangenheit konnte der Zusammenhang von allgemeiner kognitiver Fähigkeit und ADL-Funktion in zahlreichen Studien gezeigt werden [Royall et al., 2007; Bouwens et al., 2009; Bangen et al., 2010; Rosenthal et al., 2010; Giovannetti et al., 2012]. Analog zu Vorstudien konnten wir einen Zusammenhang von ADL-Funktion und globaler kognitiver Fähigkeit in Form des MMST darstellen [Bouwens et al., 2009; Giovannetti et al., 2012]. Auch Rosenthal und Kollegen (2010) konnten den Zusammenhang zwischen globaler kognitiver Fähigkeit und ADL-Funktion aufzeigen, sie stellten aber fest, dass die Korrelation mit dem MMST vermutlich aufgrund seiner zu geringen Sensitivität nur bei Patienten mit PD-CI feststellbar war [Rosenthal et al., 2010]. Im Gegensatz dazu konnten andere Studien keine Assoziation zwischen der globalen Kognitivfunktion und ADL-Einschränkungen belegen [Pirogovsky et al., 2013].

In vielen Studien wurde in der Vergangenheit bereits die zentrale Bedeutung der Exekutivfunktion als ein Charakteristikum kognitiver Störungen bei der PD betont [Pillon et al., 1986; Litvan et al., 1991]. Darüber hinaus gilt eine Einschränkung der Exekutivfunktion als einer der Risikofaktoren für die Entwicklung einer PD-D [Levy et al., 2002a; Janvin et al., 2005].

In der vorliegenden Arbeit ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Differenzwerten der BL- und FU-Untersuchung der Desorientierungsfehler im MOT und den Testwerten in dem Untertest Zahlenspannen vorwärts der WMS-R (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Dieser Effekt belegte einen be-

deutsamen Zusammenhang zwischen der Progression von Exekutivfunktion und der Progression im MOT (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Auch einige andere Studien [Cahn et al., 1998; Royall et al., 2007; Foster und Hershey, 2011; Koerts et al., 2011; Giovannetti et al., 2012; Higginson et al., 2013] konnten eine Korrelation zwischen ADL-Fähigkeit und Exekutivfunktion aufzeigen, während andere Studien keinen Zusammenhang zwischen ADL-Funktion und Exekutivfunktion detektieren konnten [Bangen et al., 2010]. Royall und Kollegen (2007) identifizierten die Exekutivfunktion neben der globalen kognitiven Funktion als stärksten Prädiktor der Funktionalität [Royall et al., 2007]. Ergebnisse von Koerts und Mitarbeitern (2011) konnten zeigen, dass die Exekutivfunktion sowohl mit der Qualität der Planung korrelierte als auch mit der Fähigkeit zu Multitasking beim Erfüllen von ADL-Tätigkeiten [Koerts et al., 2011]. Diese Befunde sind kohärent zu Berichten, welche auf einen Zusammenhang von Exekutivfunktion -insbesondere der Organisation verschiedener Elemente einer Handlung- und IADL hinwiesen [Cahn et al., 1998]. Foster und Hershey (2011) konnten Exekutivfunktion als unabhängigen Prädiktor der Teilnahme an komplexen ADL-Tätigkeiten identifizieren [Foster und Hershey, 2011]. Dies bedeutet, dass Einschränkungen in der Exekutivfunktion zu einer verminderten Beteiligung an ADL-Tätigkeiten führte [Foster und Hershey, 2011]. Eine Vorstudie berichtete, dass PD-Patienten im Vergleich zu AD-Patienten häufiger Fehler in der Ausführung der einzelnen Aufgabenschritte aufwiesen und dass dieses Fehlverhalten -analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit- durch Exekutivfunktion vorhersagbar war [Giovannetti et al., 2012].

In der vorliegenden Arbeit zeigte die Progression im TMT B, einem weiteren Test der Exekutivfunktion, keine signifikante Korrelation mit der Progression im MOT (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Higginson und Kollegen (2013) konnten hingegen feststellen, dass der TMT B in der Lage war, die IADL-Funktion, insbesondere Aspekte der Organisation verschiedener Elemente einer Handlung zu präzisieren [Higginson et al., 2013].

Neben der Exekutivfunktion ist Aufmerksamkeit eine weitere wichtige kognitive Domäne, welche im Rahmen der PD beeinträchtigt sein kann [Litvan et al.,

1991; Aarsland et al., 2010; Bronnick et al., 2006]. Es ist bekannt, dass ein Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeits- und ADL-Defiziten bei der PD besteht [Bronnick et al., 2006], dass Aufmerksamkeitsdefizite Prädiktoren der Entwicklung einer PD-D sind [Mahieux et al., 1998] und dass sie die stärkste Voraussagekraft in Bezug auf eine Verschlechterung der Lebensqualität über die Zeit aufweisen [Lawson et al., 2016]. Darüber hinaus können Defizite in der Aufmerksamkeitsfähigkeit darauf hinweisen, dass ADL-Defizite schwer genug sind, um das täglich Leben einzuschränken, und somit für die Diagnose einer PD-D sprechen [Liepelt-Scarfone et al., 2013]. Aufmerksamkeitsdefizite korrelieren dabei nicht nur mit Einschränkungen der BADL sondern auch der IADL und sind unabhängig von Motorfunktion und anderen kognitiven Domänen [Bronnick et al., 2006]. Im Rahmen dieser Studie konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen Progression von Aufmerksamkeitsdefiziten und einer Progression im MOT zeigen (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Die Verschlechterung der Leistung im TMT A über die Zeit korrelierte mit einer Zunahme der Gesamtbearbeitungszeit des MOT von der BL- zur FU-Untersuchung (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Auch andere Autoren konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Leistung im TMT A und einem anderen leistungsbasierten Test, dem Cognitive Effort Test (CET), feststellen [Koerts et al., 2011]. Es zeigte sich insbesondere ein Zusammenhang des TMT A mit der Qualität der Durchführungsplanung und der Fähigkeit zu Multitasking im CET [Koerts et al., 2011]. Andere Studien belegten einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen der Reaktionszeit und der ADL-Fähigkeit bei der PD [Bronnick et al., 2006; Deijen et al., 2006]. Darüber hinaus scheint die Unfähigkeit von PD-Patienten irrelevante Reize auszublenden eine mögliche Ursache für die Beeinträchtigung der ADL-Funktion zu sein [Deijen et al., 2006].

Es ist bekannt, dass PD-Patienten Gedächtnisprobleme aufweisen [Helkala et al., 1988; Litvan et al., 1991; Levy et al., 2002a; Hobson und Meara, 2004; Aarsland et al., 2009b], dass diese aber bei der PD-D im Vergleich zur AD eine untergeordnete Rolle spielen [Litvan et al., 1991], so waren PD-Patienten beispielsweise besser in der Lage Informationen im Langzeitgedächtnis zu spei-

chern als AD-Patienten [Helkala et al., 1988]. Trotzdem stellen Einschränkungen des Gedächtnisses einen Risikofaktor für die Entwicklung einer PD-D dar [Levy et al., 2002a; Hobson und Meara, 2004].

Die Domäne Gedächtnis und Erinnerung stellte die einzige kognitive Domäne in der hier präsentierten Studie dar, deren Differenzwerte zwischen BL- und FU-Untersuchung keine Korrelation mit den Verlaufsparemtern des MOT aufwiesen (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Somit scheinen Veränderungen in der Gedächtnisleistung wenig Einfluss auf die Leistungsänderung im MOT im Studienverlauf zu haben. Möglicherweise war die Tatsache, dass im Rahmen des MOT eine konkrete Aufgabenstellung geliefert wurde, die unmittelbar ausgeführt werden sollte, der Grund dafür, dass Gedächtnis und Erinnerung bei der Ausführung der ADL-Tätigkeiten des MOT eine untergeordnete Rolle spielten. Der MOT ist unter Umständen aufgrund seiner Beschaffenheit eingeschränkt in der Erfassung von ADL-Tätigkeiten, welche eine uneingeschränkte Gedächtnisfunktion erfordern (z. B. im häuslichen Umfeld Sachen wiederzufinden, Termine einzuhalten und Inhalte von Gesprächen zu erinnern) [Pernecky et al., 2006]. Ein anderer Grund für den fehlenden Nachweis eines Zusammenhangs von Leistungsänderungen des Gedächtnisses und Veränderungen der Leistung im MOT im Studienverlauf könnte sein, dass die angewandten Gedächtnistests PD-spezifische Einschränkungen der Gedächtnisfunktion nicht sensitiv genug erfassen. Bei der PD-D sind andere spezifische Aspekte der Gedächtnisfunktion stärker betroffen als das verbale Gedächtnis, welches mit den in dieser Arbeit angewandten Tests vorrangig erfasst wurde. So scheint es, als ob besonders das prospektive Gedächtnis bei der PD beeinträchtigt ist [Katai et al., 2003; Poliakoff und Smith-Spark, 2008; Pirogovsky et al., 2012], da vornehmlich der Abrufprozess von gespeicherten Informationen gestört ist [Katai et al., 2003; Poliakoff und Smith-Spark, 2008]. Weitere Forschungsstudien sind notwendig, um Einschränkungen in spezifischen Gedächtnisfunktionen und deren Einfluss auf die ADL-Leistung systematisch zu untersuchen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit waren Veränderungen der Testleistung im Untertest Figures Abrufen der CERAD mit Leistungsänderungen des MOT von BL- zu FU-Untersuchung assoziiert (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Obwohl dieser

Test der kognitiven Domäne Praxis und Wahrnehmung zugeordnet war, prüft dieser auch das visuelle Gedächtnis. Somit waren die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kohärent mit Beobachtungen von Uc und Kollegen (2005), welche zeigen konnten, dass das visuelle Gedächtnis die Schwere der Beeinträchtigung der ADL-Fähigkeit prädizierte [Uc et al., 2005]. Auch andere Studien konnten eine signifikante Korrelation von Gedächtnis und ADL nachweisen [Pirogovsky et al., 2012; Fellows und Schmitter-Edgecombe, 2019]. So korrelierte bei PD-Patienten das prospektive Gedächtnis signifikant mit leistungsbaasierten Tests des Finanz- und Medikamentenmanagements [Pirogovsky et al., 2012] und es gab einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen dem Abruf von Gedächtnisinhalten, dem Gedächtnis der zeitlichen Abfolge und der IADL-Funktion [Fellows und Schmitter-Edgecombe, 2019].

Einschränkungen der Visuokonstruktion bei PD-Patienten wurden in vielen Studien beschrieben [Girotti et al., 1988; Levin et al., 1991; Mahieux et al., 1998; Williams-Gray et al., 2007; Aarsland et al., 2010; Hobson und Meara, 2015]. Diese Einschränkungen treten bereits früh im Krankheitsverlauf auf [Girotti et al., 1988] und stellen im Rahmen einer Studie bei Patienten mit PD-MCI, die am zweithäufigsten betroffene kognitive Domäne dar [Aarsland et al., 2010]. Studien konnten zeigen, dass Einschränkungen der Visuokonstruktion im Laufe der PD zunehmen und sich insbesondere bei Vorhandensein einer PD-D manifestieren [Girotti et al., 1988; Levin et al., 1991]. Darüber hinaus stellen Einschränkungen der Visuokonstruktion einen Prädiktor für eine Verschlechterung der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit [Williams-Gray et al., 2007] bzw. einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer PD-D dar [Mahieux et al., 1998; Hobson und Meara, 2015]. Wie bereits erwähnt, konnten wir im Rahmen dieser Studie einen Zusammenhang zwischen Progression in der ADL-Leistung und Änderungen der Leistung von kognitiven Tests, welche Praxis und Wahrnehmung erfassen, feststellen (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Eine Zunahme der Gesamtfehleranzahl, der Gesamtbearbeitungszeit und der Anzahl an Fehlgebrauchsfehlern korrelierte mit einer Verschlechterung in visuell-räumlichen Aufgaben im Studienverlauf (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Für die Zu-

nahme der Anzahl an Reihenfolgefehlern über die Zeit zeigte sich hingegen ein widersprüchliches Ergebnis; zum einen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit einer Verschlechterung der Testleistung im Untertest Objekterkennung der VOSP, zum anderen ein signifikanter Zusammenhang mit einer verbesserten Testleistung im CERAD Untertest Figuren Abrufen (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Auch andere Studien konnten einen Zusammenhang von visuell-räumlichen Defiziten und Einschränkungen der ADL-Funktion feststellen [Mahurin et al., 1991; Hill et al., 1995; Benedict et al., 1997; Maeshima et al., 1997; Artero et al., 2001; Giovannetti et al., 2002]. Eine Studie stellte fest, dass die ADL-Funktion bei MCI simultan zur Kognition abnahm und dass dabei die Visuokonstruktion den größten Einfluss auf die Funktionalität hatte [Artero et al., 2001]. Eine andere Studie bei AD konnte unter Berücksichtigung der Erkrankungsschwere visuelle Wahrnehmung als einzigen Prädiktor der ADL-Fähigkeit identifizieren [Hill et al., 1995]. Im Rahmen einer anderen Studie bei AD-Patienten konnte zwar ein Zusammenhang zwischen IADL und visuell-räumlichen Fähigkeiten, nicht aber mit Praxis festgestellt werden [Mahurin et al., 1991]. Auch bei PD-Patienten konnte ein Zusammenhang von visuell-räumlichen Defiziten und der ADL-Funktion, sowie der Motorik nachgewiesen werden [Maeshima et al., 1997]. Nur wenige Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Visuokonstruktion und ADL-Fähigkeit, welche durch leistungsbasierte Tests quantifiziert wurde [Giovannetti et al., 2012; Giovannetti et al., 2002; Benedict et al., 1997]. So konnte festgestellt werden, dass Tests der räumlichen Vorstellung bei gerontopsychiatrischen Patienten die Fähigkeit zum Kochen und zur Essenszubereitung prädizieren [Benedict et al., 1997]. Auch Giovannetti und Mitarbeiter (2002) konnten einen Zusammenhang zwischen vermehrten Fehlern bei der Ausführung einer Handlung in leistungsbasierten Tests und Einschränkungen in den visuell-räumlichen Fähigkeiten feststellen [Giovannetti et al., 2002]. Die Autoren schlussfolgerten, dass diese Art der fehlerhaften Ausführung ein besonderes Charakteristikum von ADL-Einschränkungen bei der PD-D darstellt [Giovannetti et al., 2012]. In Übereinstimmung mit den beschriebenen Vorbefunden wiesen die Daten der vorliegen-

den Arbeit auf eine essentielle Bedeutung von visuell-räumlichen Fähigkeiten für die korrekte Ausführung von mehrschrittigen Handlungssequenzen hin (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

Eine weitere kognitive Domäne, welche anhand unserer Studie in Zusammenhang mit der Alltagskompetenz, ermittelt durch den MOT, gebracht werden konnte, ist die Testleistung in Verfahren, welche Psychomotorik und Sprachproduktion abbilden (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Bei der PD treten eher selten oder erst in späteren Krankheitsstadien Einschränkungen der Sprachproduktion auf; so wurde im Rahmen einer Studie berichtet, dass Patienten mit PD-MCI nur selten Störungen der Sprache aufweisen [Caviness et al., 2007]. Sprachschwierigkeiten bei der PD betrafen in erster Linie die Satzverarbeitung und die lexikalisch-semantische Verarbeitung [Auclair-Ouellet et al., 2017]. Die Sprachdysfunktion war dabei vor allem auf Einschränkungen der Exekutivfunktion zurückzuführen [Jacobs et al., 1995; Levy et al., 2002a; Henry und Crawford, 2004; Janvin et al., 2005; Auclair-Ouellet et al., 2017]. Darüber hinaus wurden aber auch Einschränkungen des semantischen Gedächtnisses als ursächlich betrachtet [Henry und Crawford, 2004].

Neben den Einschränkungen der Sprachverarbeitung kann es bei der PD zu Beeinträchtigungen der verbalen Flüssigkeit kommen, welche bei der PD-D stärker ausgeprägt sind als bei nicht-dementen PD-Patienten [Henry und Crawford, 2004]. Im Vergleich von Tests der semantischen Flüssigkeit und Tests der phonematischen Flüssigkeit waren erstere bei der PD stärker beeinträchtigt [Henry und Crawford, 2004]. In der vorliegenden Arbeit korrelierte überraschenderweise eine Verschlechterung in Tests der Psychomotorik und Sprachproduktion mit einer Abnahme der Anzahl an Auslassungs- und Fehlplatzierungsfehlern im MOT über die Zeit (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Die Ursache hierfür bleibt zum aktuellen Zeitpunkt unklar. Eine These wäre beispielsweise, dass PD-Patienten, die eine bessere Psychomotorik aufweisen, in Tests der ADL-Funktion häufiger Flüchtigkeitsfehler wie das Auslassen von Handlungen oder die Fehlplatzierung von Gegenständen unterlaufen.

In der Vergangenheit konnten bereits mehrere Studien Einschränkungen der verbalen Flüssigkeit als Prädiktoren einer kognitiven Leistungsabnahme identifizieren [Jacobs et al., 1995; Levy et al., 2002a; Hobson und Meara, 2004; Williams-Gray et al., 2007; Hobson und Meara, 2015]. So konnten Hobson und Meara (2015) beispielsweise zeigen, dass eine Konversion von PD-MCI zu PD-D durch eine beeinträchtigte semantische Sprachfunktion prädiziert werden kann [Hobson und Meara, 2015]. Eine weitere Studie identifizierte sowohl semantische Flüssigkeit als auch Psychomotorik als die einzigen kognitiven Domänen, welche eine Auswirkung auf die Funktionalität aufwiesen [Muslimovic et al., 2008]. Andere Studien hingegen konnten lediglich eine schwache Korrelation von verbaler Funktion und ADL-Leistung oder keinen systematischen Zusammenhang bei der PD bestätigen [Bronnick et al., 2006; Uc et al., 2005].

Zusammengefasst zeigte die Korrelationsanalyse zwischen den Differenzwerten der BL- und FU-Untersuchung des MOT einen Zusammenhang mit den Verlaufsparemtern der kognitiven Testung; der MOT war somit in der Lage Änderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit darzustellen (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Eine Zunahme der quantitativen Parameter des MOT (Gesamtfehleranzahl und Gesamtbearbeitungszeit) ging mit einer Verschlechterung der Kognition in den Domänen Aufmerksamkeit und Praxis und Wahrnehmung einher (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Eine Zunahme der Desorientierungsfehler über die Zeit spiegelte eine zunehmende exekutive Dysfunktion wider (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Eine Zunahme der Auslassungs- und Fehlplatzierungsfehler im MOT über die Zeit war mit einer Verbesserung der Leistung in Tests der Domäne Psychomotorik und Sprache über die Zeit assoziiert (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Eine Zunahme der Fehlgebrauchs- und Reihenfolgefehler zeigte sich in einer Veränderung der Leistung in kognitiven Tests der Domäne Praxis und Wahrnehmung über die Zeit, wobei eine Zunahme der Fehlgebrauchsfehler über die Zeit zusätzlich mit einer Verschlechterung der allgemeinen kognitiven Fähigkeit assoziiert war (Vgl. [Beyle et al., 2018]). Unsere Studie war somit in der Lage mithilfe eines leistungsbasierten Tests die Beziehung zwischen der neuropsychologischen Testung und der ADL-Funktion darzustellen (Vgl. [Beyle et al., 2018]) und un-

terstreicht damit die vorbeschriebene Beziehung zwischen Kognition und IADL [Manning et al., 2012; Glonnegger et al., 2016].

4.5 Prädiktion von Progress anhand von ADL-Einschränkungen

Kognitiv bedingte ADL-Einschränkungen sind entscheidend bei der Differenzierung von PD-MCI und PD-D [Emre et al., 2007; Litvan et al., 2012]. In Abhängigkeit von der Schwere der ADL-Einschränkungen und der Tatsache, ob diese das tägliche Leben einschränken, wird die Diagnose einer PD-D gestellt [Emre et al., 2007; Litvan et al., 2012]. Die Schwierigkeit besteht jedoch darin, dass geringfügige ADL-Einschränkungen bereits im frühen Krankheitsverlauf der PD vorhanden sein können [Rosenthal et al., 2010; Leroi et al., 2012; Pirogovsky et al., 2014] und dass ADL-Einschränkungen bei der PD, gemessen anhand von Selbst- und Fremdeinschätzungsskalen, im Laufe der Zeit zunehmen [Harrison et al., 2009; Sperens et al., 2020]. In nicht PD-spezifischen Altersstudien konnte bereits gezeigt werden, dass IADL-Einschränkungen einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz darstellen [Barberger-Gateau et al., 1993; Barberger-Gateau et al., 1999; Peres et al., 2006; Peres et al., 2008]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit versuchten wir daher herauszufinden, ob PD-MCI-Patienten mit minimalen ADL-Einschränkungen (≥ 4 Fehlern im MOT) bei der BL-Untersuchung eine Risikogruppe darstellen, die im Verlauf von 3 Jahren häufiger zur PD-D konvertieren [Glonnegger, 2014; Glonnegger et al., 2016].

Andere Longitudinalstudien, die der Erforschung von leistungsbasierten Tests bei der PD dienen, gibt es unseres Wissens zum aktuellen Zeitpunkt nicht. Im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte eine deskriptive Beschreibung der minimalen ADL-Einschränkungen in Hinblick auf die einzelnen kognitiven Verlaufsgruppen. In der Gruppe PD-MCI reversible gab es keinen Patienten, der minimale ADL-Einschränkungen (≥ 4 Fehlern im MOT) bei der BL-Untersuchung aufwies. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer nicht-PD-spezifischen bevölkerungsbasierten Altersstudie, die herausfand, dass kognitive Einschränkungen bei MCI-Patienten mit IADL-Einschränkungen im Vergleich zu MCI-Patienten ohne IADL-Einschränkungen im Verlauf seltener reversibel sind, so-

dass diese im Verlauf eine normale Kognition aufweisen und die MCI-Diagnosekriterien nicht mehr erfüllt sind [Peres et al., 2006]. Im Rahmen jener Studie konnte zudem festgestellt werden, dass in jeder untersuchten kognitiven Gruppe das Risiko eine Demenz zu entwickeln bei Vorhandensein von IADL-Einschränkungen bei der BL-Untersuchung höher war, als wenn diese nicht vorhanden waren [Peres et al., 2006]. Im Gegensatz hierzu zeigte sich im Rahmen der vorliegenden Studie überraschenderweise, dass die Verlaufsgruppen, welche hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungen progredient waren (PD-MCI new-onset und PD-D new-onset), tendenziell seltener minimale ADL-Einschränkungen (≥ 4 Fehlern im MOT) bei der BL-Untersuchung aufwiesen. Auch anhand der Fehlerprofile der new-onset FU-Studienteilnehmer konnte kein spezifisches Muster erkannt werden, welches eine Vorhersage erlaubte, welche FU-Studienteilnehmer eine Progression in der Kognition aufweisen werden. In einer ergänzenden Arbeit konnten wir jedoch zeigen, dass eine Zunahme der Auslassungsfehler im MOT über die Zeit einen Risikomarker für die Konversion zur PD-D darstellte [Beyle et al., 2018].

4.6 Limitationen

Eine der Limitationen der vorliegenden Arbeit ist die geringe Gruppengröße ($n=73$). Dies liegt an der vergleichsweise hohen Anzahl an Studienabbrechern ($n=58$; 44,3 %). Studienabbrecher waren dabei älter, motorisch schwerer beeinträchtigt und zeigten ein größeres Ausmaß an Depressivität, sodass hierdurch eine Selektion einer milder betroffenen Studienpopulation entstand.

Die Gesamtgruppengröße wirkte sich wiederum auf die verhältnismäßig geringe Stichprobengröße der einzelnen kognitiven Gruppen aus. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit PD-D bei der BL-Untersuchung, die auch an der FU-Untersuchung teilnahmen ($n=8$), entschieden wir uns gegen eine gesonderte statistische Auswertung der beiden kognitiven Gruppen PD-MCI und PD-D. Stattdessen fassten wir diese zu der Gruppe PD-CI zusammen. Die Heterogenität der Gruppe erschwerte die Interpretation der Daten, da dadurch nur Aussagen über PD-CI, aber nicht PD-MCI und PD-D getrennt voneinander, getroffen werden konnten. Jedoch stellt die PD-MCI-Gruppe an sich schon ein uneinheit-

liches Patientenkontinuum dar: PD-MCI Patienten können im Verlauf wieder als kognitiv unbeeinträchtigt eingestuft werden, sie können aber auch weiterhin leichte kognitive Beeinträchtigungen aufweisen oder sich kognitiv weiter verschlechtern, sodass sie als dement klassifiziert werden [Janvin et al., 2006; Lawson et al., 2017]. Insgesamt besteht wie in anderen Forschungsstudien die Möglichkeit, dass mögliche Risikoprofile oder protektive Faktoren aufgrund der geringen statistischen Power nicht detektiert werden konnten.

Da die Studienteilnehmer zum Großteil unter den Patienten der Parkinsonambulanz des Universitätsklinikums Tübingen rekrutiert wurden, handelte es sich um eine selektive Studienpopulation. Es wurde in diesem Zusammenhang berichtet, dass es durch die Rekrutierung an Kliniken sowohl zu einer Über- als auch einer Unterrepräsentation von Patienten mit PD-D kommen kann [Aarsland und Kurz, 2010]. In der vorliegenden Studie zeigte sich unter allen BL-Studienteilnehmern eine Punktprävalenz von 21,4% für die PD-D, bei der FU-Untersuchung lag die Prävalenz einer Demenzdiagnose bei 21,9%. In anderen Studien wurde eine durchschnittliche Prävalenz für die PD-D von 31,3 % ermittelt [Aarsland und Kurz, 2010]. Somit lag die hier ermittelte Prävalenz unterhalb des in Studien berichteten Durchschnitts [Aarsland und Kurz, 2010], war jedoch mit den Prävalenzraten anderer Studien vergleichbar [Athey et al., 2005; de Lau et al., 2005].

Obwohl es sich bei dem MOT um ein objektives Testverfahren handelt, sind Störfaktoren möglich. Die Bewertung einer standardisierten Testsituation bleibt letztendlich eine subjektive Bewertung durch den Untersucher. Durch eine Verblindung des MOT-Beurteilers für klinische und neuropsychologische Testergebnisse wurde versucht, eine möglichst objektive Bewertung zu erzielen.

Auch objektive Testverfahren können durch Umweltfaktoren beeinflusst werden [Shulman et al., 2006; Rogers et al., 2003; Loewenstein et al., 1992; Haworth und Hollings, 1979]. So konnte eine Studie beispielweise zeigen, dass Patienten im Kliniksetting in einer objektiven ADL-Testung schlechter abschnitten als in ihrer gewohnten häuslichen Umgebung [Rogers et al., 2003]. Außerdem kann es zu einer Überschätzung von ADL-Defiziten kommen, wenn Patienten die

getestete ADL-Fähigkeit in ihrem Alltag normalerweise nicht ausüben [Loewenstein et al., 1992].

Aufgrund der bekannten motorischen Einschränkungen bei der PD ist eine Beurteilung der kognitiv bedingten ADL-Einschränkungen schwierig [Cahn et al., 1998]. Aus diesem Grund entschieden wir uns gegen die Einbeziehung der motorisch konfundierten Fehlerkategorie Ungeschicklichkeitsfehler zur Beurteilung der Leistung im MOT. Zudem wurde in allen Berechnungen für die Störvariable Motorik in Form des UPDRS-Wertes korrigiert, um mögliche negative Einflüsse auf die Testleistung zu vermindern. In unserer Korrelationsanalyse der MOT-Differenzwerte mit den UPDRS-Differenzwerten zeigte sich lediglich ein grenzwertiger Zusammenhang zwischen Motorik und Gesamtbearbeitungszeit sowie ein signifikanter Zusammenhang zwischen Motorik und Anzahl an Fehlgebrauchsfehlern, sodass wir davon ausgehen, dass der MOT hauptsächlich kognitiv bedingte ADL-Beeinträchtigungen darstellt (Vgl. [Beyle et al., 2018]).

4.7 Ausblick

Obwohl das Vorhandensein von ADL-Defiziten im Verlauf der PD inzwischen eine allgemein bekannte Tatsache ist, ist der Erkenntnisgewinn über Art, Schwere, Entstehung und Verlauf dieser Defizite wesentlich. Die Beurteilung von ADL-Defiziten bei der PD stellt nach wie vor eine Herausforderung dar, insbesondere da unterschieden werden muss, ob Einschränkungen der Funktionalität motorisch oder kognitiv bedingt sind. Aktuell werden in der Forschung in erster Linie Fragebögen zur Einschätzung der Funktionalität verwendet, stattdessen sollte die Entwicklung von objektiven Testverfahren, welche in der Lage sind kognitiv bedingte Einschränkungen zu erfassen, vorangetrieben werden.

Die Einschätzung der Schwere der erfassten Beeinträchtigung der ADL-Funktion ist von hoher Relevanz. Die Beurteilung, ob es sich dabei nur um eine geringfügige Einschränkung oder ein alltagsrelevantes Defizit handelt, entscheidet unter Umständen, ob die Diagnose einer Demenz gestellt wird oder nicht. Bisher gibt es wenig validierte Tests, die eine hohe diagnostische Genauigkeit für die PD-D aufweisen. Hier ist die Konstruktion von Verfahren notwendig, welche eine frühe und valide Diagnosestellung der PD-D im Krank-

heitsprozess erlauben. Die weitere Erforschung dieser Entität könnte beispielsweise bei der Festlegung von Diagnosekriterien zu einer höheren Objektivität der Diagnosestellung führen und die Abgrenzung von PD-MCI und der PD-D erleichtern.

Auch die Entwicklung der ADL-Einschränkungen bei der PD über die Zeit ist noch weitestgehend unerforscht. Unsere Studie, die als Longitudinalstudie den Verlauf von ADL-Defiziten darstellt, leistet hierzu bereits einen wichtigen Beitrag. Anhand der Beobachtung von Änderungen der Funktionalität über die Zeit lassen sich gegebenenfalls Risikogruppen für die PD-D identifizieren, welche innerhalb kurzer Zeit von der PD-MCI zur PD-D konvertieren. Möglicherweise gelingt es durch weitere Forschungsstudien auch Auffälligkeiten in der ADL-Funktion, wie z. B. einen spezifischen Fehler oder ein Risikoprofil, zu erfassen, welche einen Risikofaktor für die Entwicklung einer PD-D darstellen, sodass gegebenenfalls frühzeitig therapeutische und supportive Maßnahmen eingeleitet werden können.

5 Zusammenfassung

Die Parkinson-Erkrankung (PD) ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei welcher neben der charakteristischen Bewegungsstörung oftmals eine Vielzahl nicht-motorischer Symptome auftreten. Insbesondere im späten Krankheitsverlauf entwickeln PD-Patienten oftmals eine Parkinson-Demenz (PD-D). Für die Diagnose der PD-D sind kognitiv bedingte Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), die zu einer bedeutsamen Beeinträchtigung des täglichen Lebens führen, obligat. Aktuell ist die Entwicklung kognitiv bedingter ADL-Einschränkungen im Prodromalstadium der PD-D wenig erforscht. Studien weisen jedoch darauf hin, dass leistungsbasierte Tests geeignet sind, um leichte ADL-Einschränkungen im Prodromalstadium der PD-D zu erfassen. Ziel dieser Arbeit war es, die Progredienz kognitiv bedingter Einschränkungen der ADL-Funktion im Krankheitsverlauf der PD-D zu untersuchen.

In die Langzeitstudie wurden 131 PD-Patienten der Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen des Universitätsklinikums Tübingen und Kooperationspartner in die Studie eingeschlossen, 73 PD-Patienten nahmen nach durchschnittlich 3 Jahren an einer Folgeuntersuchung (FU-Untersuchung) teil. Neben der Erhebung demographischer Daten und klinischer Parameter (z. B. Motorik mittels Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III, Depressivität anhand des Beck-Depressions-Inventar) wurde der Multiple Object Test (MOT) als leistungsbasiertes Testverfahren zur Beurteilung der ADL-Funktion herangezogen. Die Testleistung im MOT wurde anhand einer standardisierten Bewertung von fünf Alltagsaufgaben quantitativ (Gesamtbearbeitungszeit, Gesamtfehleranzahl) und qualitativ (Desorientierungs-, Auslassungs-, Fehlplatzierungs-, Fehlgebrauchs-, Reihenfolge- und Ungeschicklichkeitsfehler) beurteilt. Die durchgeführte neuropsychologische Testbatterie zur Klassifikation der kognitiven Leistung beinhaltete Tests zur Prüfung der allgemeinen kognitiven Fähigkeit (z. B. Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment) sowie spezifische Verfahren zur Erfassung der Leistung in den kognitiven Domänen Exekutivfunktion (z. B. Trail Making Test B der Consortium to Establish A

Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) Testbatterie), Aufmerksamkeit (z. B. Zahlenspannen rückwärts der Wechsler Memory Scale-Revised Edition (WMS-R)), Erinnerung und Gedächtnis (z. B. Wortliste Abrufen der CERAD Testbatterie), Praxis und Wahrnehmung (z. B. Figuren Abzeichen der CERAD Testbatterie) sowie Psychomotorik und Sprache (z. B. Semantische Flüssigkeit der CERAD Testbatterie). Entsprechend ihren neuropsychologischen Testergebnissen wurden die Studienteilnehmer entweder als PD ohne kognitive Störung (PD-noCI, n=39) oder mit kognitiver Störung (PD-CI, n=34; davon 8 mit PD-D) klassifiziert. Die statistische Auswertung der Daten zwischen den Studiengruppen (z.B. PD-noCI vs. PD-CI) erfolgte anhand nicht-parametrischer Verfahren und der binär logistischen Regression. Die Korrelationsanalysen basieren auf dem Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman.

Es konnte eine signifikante Zunahme der Gesamtfehleranzahl ($p=0,001$), der Gesamtbearbeitungszeit ($p<0,001$) und der Anzahl an Desorientierungs- ($p=0,035$) und Auslassungsfehlern ($p<0,001$) in der Gesamtkohorte im Verlauf von drei Jahren gezeigt werden. Die im MOT erfassten ADL-Einschränkungen im Studienverlauf (Differenzwerte FU - BL) waren mit Veränderungen der Kognition über die Zeit, insbesondere Tests der Praxis und Wahrnehmung, assoziiert. In der Gruppe PD-CI konnte im Vergleich zur Gruppe PD-noCI eine signifikant höhere Gesamtfehleranzahl ($p<0,011$), Gesamtbearbeitungszeit ($p<0,011$) und Anzahl an Desorientierungsfehlern ($p<0,010$) zu beiden Untersuchungszeitpunkten festgestellt werden. Patienten mit PD-CI hatten im Vergleich zu PD-noCI eine stärkere Zunahme an Auslassungsfehlern zwischen den beiden Studienvisiten ($p=0,028$).

Die Ergebnisse zeigen, dass der MOT ein valides Verfahren zur Erfassung kognitiv bedingter ADL-Einschränkungen ist und zwischen der ADL-Leistung von PD-noCI und PD-CI differenzieren kann. Kognitiv bedingte ADL-Defizite treten in milder Ausprägung bereits in der Prodromalphase der PD-D auf und sind im Krankheitsverlauf progredient. Insbesondere Auslassungsfehler scheinen mit dem kognitiven Status bei der PD assoziiert zu sein.

Anhang

Tabelle 12: Charakterisierung der Follow-up-Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung nach Gruppenzugehörigkeit

	PD-noCI	PD-MCI	PD-D	p-Wert ^a	p-Wert ^b	p-Wert ^c
Anzahl, n/%	39/53,4	26/35,6	8/11,0			
Demographische Daten						
Alter in Jahren	67,9/51-77	69,1/46-79	73,1/68-78	0,48 ¹	0,13 ¹	0,013¹
Anteil Männer, n/%	35/89,7	23/88,5	8/100,0	0,61 ²		
Bildungsjahre	13/8-19	12/8-20	11/6-14	0,41 ¹	0,043¹	0,021¹
Klinische Parameter						
Erkrankungsjahre	5/1-18	6,5/2-19	20/4-22	0,11 ¹	0,29 ¹	0,048¹
LEDD in mg	560/100-1320	560/100-2643	625/230-1220	0,86 ¹	0,71 ¹	0,61 ¹
Motorik						
UPDRS-III	20/7-49	27/10-54	35,5/15-55	0,021¹	0,16 ¹	0,012¹
H & Y Stadium, n/%				0,07 ²		
1/1,5	9/23,1	3/11,5	0/0			
2/2,5	27/69,2	18/69,2	4/50			
3	3/7,7	3/11,5	3/37,5			
4	0/0	2/7,7	1/12,5			
Depressivität						
BDI	6/0-24	8,5/1-30	9,5/3-34	0,13 ¹	0,62 ¹	0,14 ¹

Wenn nicht anders gekennzeichnet, wurden Werte als Median und Spannweite angegeben.

PD-noCI: Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Störung, PD-MCI: Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Störung, PD-D: Parkinson-Demenz, n: Anzahl, %: relative Häufigkeit in %, ¹: p-Wert, ²: Chi-Quadrat-Test

LEDD: Levodopa äquivalente Tagesdosis, mg: Milligramm, UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III, H & Y: Hoehn und Yahr, BDI: Beck-Depressions-Inventar

^a: PD-noCI vs. PD-MCI

^b: PD-MCI vs. PD-D

^c: PD-noCI vs. PD-D

¹: Mann-Whitney-U-Test

²: Pearson- χ^2 -Test

Tabelle 13: Fehleranzahl im Multiple Object Test zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Untersuchung in Abhängigkeit der kognitiven Gruppenzugehörigkeit

	PD-noCI		PD-MCI		PD-D	
	BL	FU	BL	FU	BL	FU
Anzahl der Gesamtfehler	1/0-5	2/0-6	2/0-6	3/0-9	4,5/1-13	9/2-13
Anzahl der Desorientierungsfehler	0/0-1	0/0-2	1/0-3	1/0-4	2/1-3	3/0-4
Anzahl der Auslassungsfehler	0/0-3	0/0-3	0/0-2	1/0-4	1,5/0-4	2,5/0-4
Anzahl der Fehlplatzierungsfehler	0/0-2	0/0-1	0/0-2	0/0-1	0,5/0-1	1/0-3
Anzahl der Fehlgebrauchsfehler	0/0-1	0/0-1	0/0-2	0/0-1	0/0-4	1/0-2
Anzahl der Reihenfolgefehler	0/0-2	1/0-2	0/0-2	0/0-2	0,5/0-1	0/0-2

Werte wurden als Median und Spannweite angegeben.

PD-noCI: Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Störung, PD-MCI: Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Störung, PD-D: Parkinson-Demenz, BL: Baseline-Untersuchung, FU: Follow-up-Untersuchung

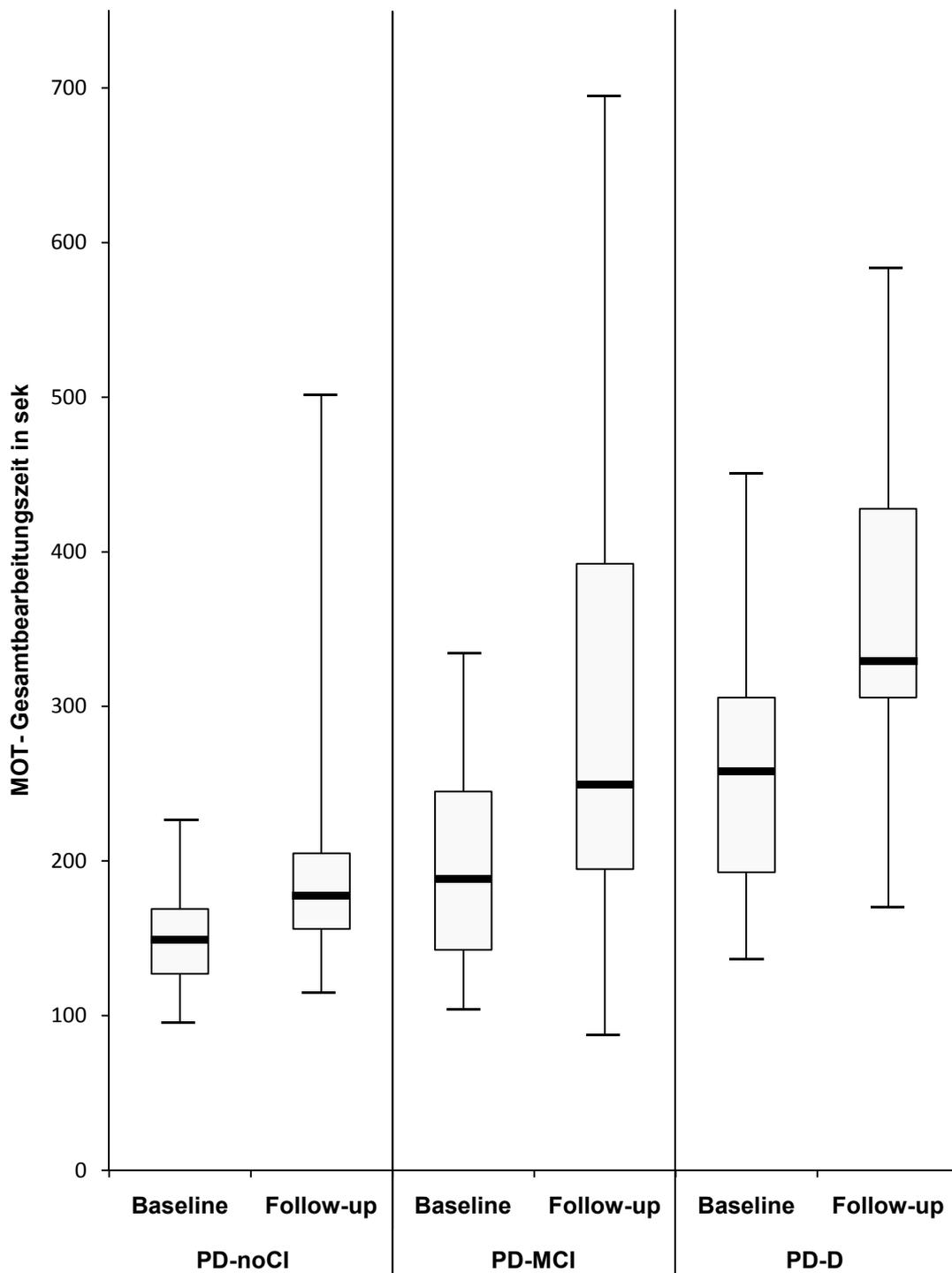


Abbildung 14: MOT-Gesamtbearbeitungszeit zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Untersuchung in Abhängigkeit der kognitiven Gruppenzugehörigkeit

MOT: Multiple Object Test, sek: Sekunden, PD-noCI: Parkinson-Erkrankung ohne kognitive Störung, PD-MCI: Parkinson-Erkrankung mit leichter kognitiver Störung, PD-D: Parkinson-Demenz

Literaturverzeichnis

- AARSLAND, D., BALLARD, C., WALKER, Z., BOSTROM, F., ALVES, G., KOSSAKOWSKI, K., LEROI, I., POZO-RODRIGUEZ, F., MINTHON, L. & LONDOS, E. 2009a. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*, 8, 613-8.
- AARSLAND, D., BRONNICK, K., LARSEN, J. P., TYSNES, O. B., ALVES, G. & NORWEGIAN PARKWEST STUDY, G. 2009b. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*, 72, 1121-6.
- 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, J. P., BARKER, R. A. & EMRE, M. 2010. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75, 1062-9.
- AARSLAND, D., CREESE, B., POLITIS, M., CHAUDHURI, K. R., FFYTCH, D. H., WEINTRAUB, D. & BALLARD, C. 2017. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 13, 217-231.
- AARSLAND, D. & KURZ, M. W. 2010. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol*, 20, 633-9.
- AARSLAND, D., LARSEN, J. P., KARLSEN, K., LIM, N. G. & TANDBERG, E. 1999. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry*, 14, 866-74.
- AARSLAND, D., LARSEN, J. P., TANDBERG, E. & LAAKE, K. 2000. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc*, 48, 938-42.
- AARSLAND, D., ZACCAI, J. & BRAYNE, C. 2005. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 20, 1255-63.
- ADLER, C. H., CAVINESS, J. N., SABBAGH, M. N., SHILL, H. A., CONNOR, D. J., SUE, L., EVIDENTE, V. G., DRIVER-DUNCKLEY, E. & BEACH, T. G. 2010. Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathol*, 120, 827-8.
- ALBERT, S. M., BEAR-LEHMAN, J., BURKHARDT, A., MERETE-ROA, B., NOBOA-LEMONIER, R. & TERESI, J. 2006. Variation in sources of clinician-rated and self-rated instrumental activities of daily living disability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 61, 826-31.

-
- ARTERO, S., TOUCHON, J. & RITCHIE, K. 2001. Disability and mild cognitive impairment: a longitudinal population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16, 1092-7.
- ATHEY, R. J., PORTER, R. W. & WALKER, R. W. 2005. Cognitive assessment of a representative community population with Parkinson's disease (PD) using the Cambridge Cognitive Assessment-Revised (CAMCOG-R). *Age Ageing*, 34, 268-73.
- AUCLAIR-OUELLET, N., LIEBERMAN, P. & MONCHI, O. 2017. Contribution of language studies to the understanding of cognitive impairment and its progression over time in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*, 80, 657-672.
- BANGEN, K. J., JAK, A. J., SCHIEHSE, D. M., DELANO-WOOD, L., TUMINELLO, E., HAN, S. D., DELIS, D. C. & BONDI, M. W. 2010. Complex activities of daily living vary by mild cognitive impairment subtype. *J Int Neuropsychol Soc*, 16, 630-9.
- BARBERGER-GATEAU, P., DARTIGUES, J. F. & LETENNEUR, L. 1993. Four Instrumental Activities of Daily Living Score as a predictor of one-year incident dementia. *Age Ageing*, 22, 457-63.
- BARBERGER-GATEAU, P., FABRIGOULE, C., ROUCH, I., LETENNEUR, L. & DARTIGUES, J. F. 1999. Neuropsychological correlates of self-reported performance in instrumental activities of daily living and prediction of dementia. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 54, P293-303.
- BAUMANN, C. R. & WALDVOGEL, D. 2013. [The treatment of Parkinson's disease]. *Praxis (Bern 1994)*, 102, 1529-35.
- BECK, A. T., WARD, C. H., MENDELSON, M., MOCK, J. & ERBAUGH, J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-71.
- BECKER, S., BAUMER, A., MAETZLER, W., NUSSBAUM, S., TIMMERS, M., VAN NUETEN, L., SALVADORE, G., ZAUNBRECHER, D., ROEBEN, B., BROCKMANN, K., STREFFER, J., BERG, D. & LIEPELT-SCARFONE, I. 2020. Assessment of cognitive-driven activity of daily living impairment in non-demented Parkinson's patients. *J Neuropsychol*, 14, 69-84.
- BENEDICT, R. H., GOLDSTEIN, M. Z., DOBRASKI, M. & TANNENHAUS, J. 1997. Neuropsychological predictors of adaptive kitchen behavior in geriatric psychiatry inpatients. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 10, 146-53.
- BEYLE, A., GLONNEGGER, H., CERFF, B., GRABER, S., BERG, D. & LIEPELT-SCARFONE, I. 2018. The Multiple Object Test as a performance-based tool to assess the decline of ADL function in Parkinson's disease. *PLoS One*, 13, e0200990.
- BOGERTS, B., HANTSCH, J. & HERZER, M. 1983. A morphometric study of the dopamine-containing cell groups in the mesencephalon of normals, Parkinson patients, and schizophrenics. *Biol Psychiatry*, 18, 951-69.
- BOUWENS, S. F., VAN HEUGTEN, C. M. & VERHEY, F. R. 2009. Association between cognition and daily life functioning in dementia subtypes. *Int J Geriatr Psychiatry*, 24, 764-9.

-
- BOYER, F., NOVELLA, J. L., MORRONE, I., JOLLY, D. & BLANCHARD, F. 2004. Agreement between dementia patient report and proxy reports using the Nottingham Health Profile. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19, 1026-34.
- BRENNAN, L., SIDEROWF, A., RUBRIGHT, J. D., RICK, J., DAHODWALA, N., DUDA, J. E., HURTIG, H., STERN, M., XIE, S. X., RENNERT, L., KARLAWISH, J., SHEA, J. A., TROJANOWSKI, J. Q. & WEINTRAUB, D. 2016. Development and initial testing of the Penn Parkinson's Daily Activities Questionnaire. *Mov Disord*, 31, 126-34.
- BRONNICK, K., EHRT, U., EMRE, M., DE DEYN, P. P., WESNES, K., TEKIN, S. & AARSLAND, D. 2006. Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 1136-42.
- BROWN, R. G., MACCARTHY, B., JAHANSHAH, M. & MARSDEN, C. D. 1989. Accuracy of self-reported disability in patients with parkinsonism. *Arch Neurol*, 46, 955-9.
- BUTER, T. C., VAN DEN HOUT, A., MATTHEWS, F. E., LARSEN, J. P., BRAYNE, C. & AARSLAND, D. 2008. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology*, 70, 1017-22.
- CAHN, D. A., SULLIVAN, E. V., SHEAR, P. K., PFEFFERBAUM, A., HEIT, G. & SILVERBERG, G. 1998. Differential contributions of cognitive and motor component processes to physical and instrumental activities of daily living in Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol*, 13, 575-83.
- CAVINESS, J. N., DRIVER-DUNCKLEY, E., CONNOR, D. J., SABBAGH, M. N., HENTZ, J. G., NOBLE, B., EVIDENTE, V. G., SHILL, H. A. & ADLER, C. H. 2007. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22, 1272-7.
- CHRIST, J. B. 2011. *Quantifizierung von Messverfahren der Alltagsaktivität zur Anwendung bei Patienten mit Morbus Parkinson*. Medizinische Dissertationsschrift, Universität Tübingen.
- CHRIST, J. B., FRUHMANN BERGER, M., RIEDL, E., PRAKASH, D., CSOTI, I., MOLT, W., GRABER, S., BROCKMANN, K., BERG, D. & LIEPELT-SCARFONE, I. 2013. How precise are activities of daily living scales for the diagnosis of Parkinson's disease dementia? A pilot study. *Parkinsonism Relat Disord*, 19, 371-4.
- CHUNG, K. K., DAWSON, V. L. & DAWSON, T. M. 2001. The role of the ubiquitin-proteasomal pathway in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci*, 24, S7-14.
- COMPTA, Y., PARKKINEN, L., O'SULLIVAN, S. S., VANDROVCOVA, J., HOLTON, J. L., COLLINS, C., LASHLEY, T., KALLIS, C., WILLIAMS, D. R., DE SILVA, R., LEES, A. J. & REVESZ, T. 2011. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain*, 134, 1493-505.
- CUMMINGS, J. L. 1988. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1, 24-36.

-
- DALTROY, L. H., LARSON, M. G., EATON, H. M., PHILLIPS, C. B. & LIANG, M. H. 1999. Discrepancies between self-reported and observed physical function in the elderly: the influence of response shift and other factors. *Soc Sci Med*, 48, 1549-61.
- DE LAU, L. M. & BRETELER, M. M. 2006. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5, 525-35.
- DE LAU, L. M., SCHIPPER, C. M., HOFMAN, A., KOUDSTAAL, P. J. & BRETELER, M. M. 2005. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol*, 62, 1265-9.
- DE RENZI, E. & LUCHELLI, F. 1988. Ideational apraxia. *Brain*, 111 (Pt 5), 1173-85.
- DE RIJK, M. C., TZOURIO, C., BRETELER, M. M., DARTIGUES, J. F., AMADUCCI, L., LOPEZ-POUSA, S., MANUBENS-BERTRAN, J. M., ALPEROVITCH, A. & ROCCA, W. A. 1997. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62, 10-5.
- DECK, B. L., XIE, S. X., CHOI, G., RICK, J., SIDEROWF, A., RUDOVSKY, S., CHEN-PLOTKIN, A., DUDA, J. E., MORLEY, J. F., DAHODWALA, N., TROJANOWSKI, J. Q. & WEINTRAUB, D. 2019. Cognitive Functional Abilities in Parkinson's Disease: Agreement Between Patients and Informants. *Mov Disord Clin Pract*, 6, 440-445.
- DEIJEN, J. B., STOFFERS, D., BERENDSE, H. W., WOLTERS, E. & THEEUWES, J. 2006. Abnormal susceptibility to distracters hinders perception in early stage Parkinson's disease: a controlled study. *BMC Neurol*, 6, 43.
- DEL TREDICI, K. & BRAAK, H. 2016. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of alpha-synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 42, 33-50.
- DOBLE, S. E., FISK, J. D. & ROCKWOOD, K. 1999. Assessing the ADL functioning of persons with Alzheimer's disease: comparison of family informants' ratings and performance-based assessment findings. *Int Psychogeriatr*, 11, 399-409.
- DOMELLOF, M. E., EKMAN, U., FORSGREN, L. & ELGH, E. 2015. Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up. *Acta Neurol Scand*, 132, 79-88.
- DUBOIS, B., BURN, D., GOETZ, C., AARSLAND, D., BROWN, R. G., BROE, G. A., DICKSON, D., DUYCKAERTS, C., CUMMINGS, J., GAUTHIER, S., KORCZYN, A., LEES, A., LEVY, R., LITVAN, I., MIZUNO, Y., MCKEITH, I. G., OLANOW, C. W., 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, 2314-24.

-
- DYMEK, M. P., ATCHISON, P., HARRELL, L. & MARSON, D. C. 2001. Competency to consent to medical treatment in cognitively impaired patients with Parkinson's disease. *Neurology*, 56, 17-24.
- EHRINGER, H. & HORNYKIEWICZ, O. 1960. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klin Wochenschr*, 38, 1236-9.
- ELBAZ, A., BOWER, J. H., MARAGANORE, D. M., MCDONNELL, S. K., PETERSON, B. J., AHLISKOG, J. E., SCHAID, D. J. & ROCCA, W. A. 2002. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol*, 55, 25-31.
- EMRE, M. 2003. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2, 229-37.
- EMRE, M., AARSLAND, D., ALBANESE, A., BYRNE, E. J., DEUSCHL, G., DE DEYN, P. P., DURIF, F., KULISEVSKY, J., VAN LAAR, T., LEES, A., POEWE, W., ROBILLARD, A., ROSA, M. M., WOLTERS, E., QUARG, P., TEKIN, S. & LANE, R. 2004. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 351, 2509-18.
- EMRE, M., AARSLAND, D., BROWN, R., BURN, D. J., DUYCKAERTS, C., MIZUNO, Y., BROE, G. A., CUMMINGS, J., DICKSON, D. W., 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, 1689-707; quiz 1837.
- EVERS, S. & OBLADEN, M. 1994. [Epidemiology and therapy of Parkinson disease in inpatient nursing homes]. *Z Gerontol*, 27, 270-5.
- FARIAS, S. T., MUNGAS, D. & JAGUST, W. 2005. Degree of discrepancy between self and other-reported everyday functioning by cognitive status: dementia, mild cognitive impairment, and healthy elders. *Int J Geriatr Psychiatry*, 20, 827-34.
- FARIAS, S. T., MUNGAS, D., REED, B. R., HARVEY, D., CAHN-WEINER, D. & DECARLI, C. 2006. MCI is associated with deficits in everyday functioning. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20, 217-23.
- FAUTH, E. B., SCHWARTZ, S., TSCHANZ, J. T., OSTBYE, T., CORCORAN, C. & NORTON, M. C. 2013. Baseline disability in activities of daily living predicts dementia risk even after controlling for baseline global cognitive ability and depressive symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry*, 28, 597-606.
- FELLOWS, R. P. & SCHMITTER-EDGEcombe, M. 2019. Multimethod assessment of everyday functioning and memory abilities in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 33, 169-177.
- FENGLER, S., LIEPELT-SCARFONE, I., BROCKMANN, K., SCHAFFER, E., BERG, D. & KALBE, E. 2017. Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: A review. *Mov Disord*, 32, 1655-1666.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-98.

-
- FOLTYNIE, T., BRAYNE, C. E., ROBBINS, T. W. & BARKER, R. A. 2004. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127, 550-60.
- FOSTER, E. R. & HERSHEY, T. 2011. Everyday Executive Function Is Associated With Activity Participation in Parkinson Disease Without Dementia. *OTJR (Thorofare N J)*, 31, 16-22.
- GERMAN, D. C., MANAYE, K., SMITH, W. K., WOODWARD, D. J. & SAPER, C. B. 1989. Midbrain dopaminergic cell loss in Parkinson's disease: computer visualization. *Ann Neurol*, 26, 507-14.
- GILADI, N., SHABTAI, H., GUREVICH, T., BENBUNAN, B., ANCA, M. & KORCZYN, A. D. 2003. Rivastigmine (Exelon) for dementia in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 108, 368-73.
- GINANNESCHI, A., DEGL'INNOCENTI, F., MAGNOLFI, S., MAURELLO, M. T., CATARZI, L., MARINI, P. & AMADUCCI, L. 1988. Evaluation of Parkinson's disease: reliability of three rating scales. *Neuroepidemiology*, 7, 38-41.
- GIOVANNETTI, T., BRITNELL, P., BRENNAN, L., SIDEROWF, A., GROSSMAN, M., LIBON, D. J., BETTCHER, B. M., ROUZARD, F., EPPIG, J. & SEIDEL, G. A. 2012. Everyday action impairment in Parkinson's disease dementia. *J Int Neuropsychol Soc*, 18, 787-98.
- GIOVANNETTI, T., LIBON, D. J., BUXBAUM, L. J. & SCHWARTZ, M. F. 2002. Naturalistic action impairments in dementia. *Neuropsychologia*, 40, 1220-32.
- GIROTTI, F., SOLIVERI, P., CARELLA, F., PICCOLO, I., CAFFARRA, P., MUSICCO, M. & CARACENI, T. 1988. Dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51, 1498-502.
- GLONNEGGER, H. 2014. *Stellen Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens einen Frühmarker für eine dementielle Entwicklung bei Morbus Parkinson dar?* Medizinische Dissertationsschrift, EUniversität Tübingen.
- GLONNEGGER, H., BEYLE, A., CERFF, B., GRABER, S., CSOTI, I., BERG, D. & LIEPELT-SCARFONE, I. 2016. The Multiple Object Test as a Performance Based Tool to Assess Cognitive Driven Activity of Daily Living Function in Parkinson's Disease. *J Alzheimers Dis*, 53, 1475-84.
- GOETZ, C. G., POEWE, W., RASCOL, O., SAMPAIO, C., STEBBINS, G. T., COUNSELL, C., GILADI, N., HOLLOWAY, R. G., MOORE, C. G., WENNING, G. K., YAHR, M. D., SEIDL, L. & MOVEMENT DISORDER SOCIETY TASK FORCE ON RATING SCALES FOR PARKINSON'S, D. 2004. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*, 19, 1020-8.
- GOLDBERG, T. E., KOPPEL, J., KEEHLISEN, L., CHRISTEN, E., DRESEWERRINGLOER, U., CONEJERO-GOLDBERG, C., GORDON, M. L. & DAVIES, P. 2010. Performance-based measures of everyday function in mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry*, 167, 845-53.

-
- GORIS, A., WILLIAMS-GRAY, C. H., CLARK, G. R., FOLTYNIE, T., LEWIS, S. J., BROWN, J., BAN, M., SPILLANTINI, M. G., COMPSTON, A., BURN, D. J., CHINNERY, P. F., BARKER, R. A. & SAWCER, S. J. 2007. Tau and alpha-synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 62, 145-53.
- GRAESSEL, E., VIEGAS, R., STEMMER, R., KUCHLY, B., KORNHUBER, J. & DONATH, C. 2009. The Erlangen Test of Activities of Daily Living: first results on reliability and validity of a short performance test to measure fundamental activities of daily living in dementia patients. *Int Psychogeriatr*, 21, 103-12.
- GROVER, S., SOMAIYA, M., KUMAR, S. & AVASTHI, A. 2015. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *J Neurosci Rural Pract*, 6, 65-76.
- HARIZ, G. M. & FORSGREN, L. 2011. Activities of daily living and quality of life in persons with newly diagnosed Parkinson's disease according to subtype of disease, and in comparison to healthy controls. *Acta Neurol Scand*, 123, 20-7.
- HARRISON, M. B., WYLIE, S. A., FRYSSINGER, R. C., PATRIE, J. T., HUSS, D. S., CURRIE, L. J. & WOOTEN, G. F. 2009. UPDRS activity of daily living score as a marker of Parkinson's disease progression. *Mov Disord*, 24, 224-30.
- HÄRTING, C., MARKOWITSCH, H.J., NEUFELD, H., CALABRESE, P., DEISINGER, K. & KESSLER, J. 2000. *Wechsler Gedächtnistest - Revidierte Fassung (WMS-R)*, Bern, Hans Huber Verlag.
- HAWORTH, R. J. & HOLLINGS, E. M. 1979. Are hospital assessments of daily living activities valid? *Int Rehabil Med*, 1, 59-62.
- HELKALA, E. L., LAULUMAA, V., SOININEN, H. & RIEKKINEN, P. J. 1988. Recall and recognition memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Ann Neurol*, 24, 214-7.
- HENDERSON, V. 1966. *The nature of nursing; a definition and its implications for practice, research, and education*, New York, Macmillan.
- HENRY, J. D. & CRAWFORD, J. R. 2004. Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*, 10, 608-22.
- HERNAN, M. A., TAKKOUICHE, B., CAAMANO-ISORNA, F. & GESTAL-OTERO, J. J. 2002. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 52, 276-84.
- HIGGINSON, C. I., LANNI, K., SIGVARDT, K. A. & DISBROW, E. A. 2013. The contribution of trail making to the prediction of performance-based instrumental activities of daily living in Parkinson's disease without dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*, 35, 530-9.
- HILL, R. D., BACKMAN, L. & FRATIGLIONI, L. 1995. Determinants of functional abilities in dementia. *J Am Geriatr Soc*, 43, 1092-7.
- HINDLE, J. V., PETRELLI, A., CLARE, L. & KALBE, E. 2013. Nonpharmacological enhancement of cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord*, 28, 1034-49.

-
- HOBSON, J. P., EDWARDS, N. I. & MEARA, R. J. 2001. The Parkinson's Disease Activities of Daily Living Scale: a new simple and brief subjective measure of disability in Parkinson's disease. *Clin Rehabil*, 15, 241-6.
- 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, 1043-9.
- HOBSON, P. & MEARA, J. 2015. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease and its progression onto dementia: a 16-year outcome evaluation of the Denbighshire cohort. *Int J Geriatr Psychiatry*, 30, 1048-55.
- HOLROYD, S., CURRIE, L. J. & WOOTEN, G. F. 2005. Depression is associated with impairment of ADL, not motor function in Parkinson disease. *Neurology*, 64, 2134-5.
- HUGHES, A. J., DANIEL, S. E., KILFORD, L. & LEES, A. J. 1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55, 181-4.
- HURTIG, H. I., TROJANOWSKI, J. Q., GALVIN, J., EWBANK, D., SCHMIDT, M. L., LEE, V. M., CLARK, C. M., GLOSSER, G., STERN, M. B., GOLLOMP, S. M. & ARNOLD, S. E. 2000. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 54, 1916-21.
- HUTCHINSON, M. & FAZZINI, E. 1996. Cholinesterase inhibition in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61, 324-5.
- ICD-10-GM. 2021. *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM)* [Online]. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Available: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/block-f00-f09.htm> [Accessed 08.02.2021].
- JACOBS, D. M., MARDER, K., COTE, L. J., SANO, M., STERN, Y. & MAYEUX, R. 1995. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 45, 1691-6.
- JANVIN, C., AARSLAND, D., LARSEN, J. P. & HUGDAHL, K. 2003. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 15, 126-31.
- JANVIN, C. C., AARSLAND, D. & LARSEN, J. P. 2005. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 18, 149-54.
- JANVIN, C. C., LARSEN, J. P., AARSLAND, D. & HUGDAHL, K. 2006. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord*, 21, 1343-9.
- JASINSKA-MYGA, B., HECKMAN, M. G., WIDER, C., PUTZKE, J. D., WSZOLEK, Z. K. & UITTI, R. J. 2012. Loss of ability to work and ability to live independently in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 18, 130-5.

-
- JOST, W. 2008. *Diagnostik des Parkinsonsyndroms*, Bremen, UNI-MED Verlag, 12-46.
- JUCHLI, L. 1997. *Pflege : Praxis und Theorie der Gesundheits- und Krankenpflege ; 132 Tabellen / Liliane Juchli. Unter Mitarb. von Elisabeth Müggler und Marie-Louise Dudli. [Zeichn.: Christiane und Michael von Solodkoff]* Stuttgart, Thieme Verlag.
- KALBE, E., CALABRESE, P., KOHN, N., HILKER, R., RIEDEL, O., WITTCHEN, H. U., 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, 93-101.
- KATAI, S., MARUYAMA, T., HASHIMOTO, T. & IKEDA, S. 2003. Event based and time based prospective memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 704-9.
- KATZ, S., CHINN, A. B., CORDREY, L. J., GROTZ, R. C., NEWBERRY, W. B., ORFIRER, A. P., WISCHMEYER, E. J., KELLY, A., MASON, R. E., RYDER, M. B., BITTMAN, M., CONLEY, C. C., HAYWARD, M., HOFFERBERTH, A. O., HOLMAN, J., ROBINS, L. M., SHERBACK, M. A., RITCHIE, S. W. & TAKACS, S. J. 1959. Multidisciplinary studies of illness in aged persons: II. A new classification of functional status in activities of daily living. *Journal of Chronic Diseases*, 9, 55-62.
- KATZ, S., FORD, A. B., MOSKOWITZ, R. W., JACKSON, B. A. & JAFFE, M. W. 1963. Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*, 185, 914-9.
- KEHAGIA, A. A., BARKER, R. A. & ROBBINS, T. W. 2010. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 9, 1200-13.
- KEMPSTER, P. A., O'SULLIVAN, S. S., HOLTON, J. L., REVESZ, T. & LEES, A. J. 2010. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*, 133, 1755-62.
- KENNARD, C., MUNRO, A. J. & PARK, D. M. 1984. The reliability of clinical assessment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47, 322-3.
- KOERTS, J., VAN BEILEN, M., TUCHA, O., LEENDERS, K. L. & BROUWER, W. H. 2011. Executive functioning in daily life in Parkinson's disease: initiative, planning and multi-task performance. *PLoS One*, 6, e29254.
- KULISEVSKY, J., FERNANDEZ DE BOBADILLA, R., PAGONABARRAGA, J., MARTINEZ-HORTA, S., CAMPOLONGO, A., GARCIA-SANCHEZ, C., PASCUAL-SEDANO, B., RIBOSA-NOGUE, R. & VILLA-BONOMO, C. 2013. Measuring functional impact of cognitive impairment: validation of the Parkinson's disease cognitive functional rating scale. *Parkinsonism Relat Disord*, 19, 812-7.
- LANG, A. E., EBERLY, S., GOETZ, C. G., STEBBINS, G., OAKES, D., MAREK, K., RAVINA, B., TANNER, C. M., SHOULSON, I. & INVESTIGATORS, L.-P. 2013. Movement disorder society unified Parkinson disease rating

-
- scale experiences in daily living: longitudinal changes and correlation with other assessments. *Mov Disord*, 28, 1980-6.
- LAWSON, R. A., YARNALL, A. J., DUNCAN, G. W., BREEN, D. P., KHOO, T. K., WILLIAMS-GRAY, C. H., BARKER, R. A., BURN, D. J. & GROUP, I.-P. S. 2017. Stability of mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88, 648-652.
- LAWSON, R. A., YARNALL, A. J., DUNCAN, G. W., BREEN, D. P., KHOO, T. K., WILLIAMS-GRAY, C. H., BARKER, R. A., COLLERTON, D., TAYLOR, J. P., BURN, D. J. & GROUP, I.-P. S. 2016. Cognitive decline and quality of life in incident Parkinson's disease: The role of attention. *Parkinsonism Relat Disord*, 27, 47-53.
- LAWTON, M. P. & BRODY, E. M. 1969. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9, 179-86.
- LEE, W. J., CHANG, Y. Y., LIN, J. J., SUNG, Y. F., LI, J. Y., WANG, S. J., CHEN, R. S., YANG, Y. H., HU, C. J., TSAI, C. H., WANG, H. C., WU, S. L., CHANG, M. H. & FUH, J. L. 2014. Comparison of activities of daily living impairments in Parkinson's disease patients as defined by the Pill Questionnaire and assessments by neurologists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85, 969-73.
- LERITZ, E., LOFTIS, C., CRUCIAN, G., FRIEDMAN, W. & BOWERS, D. 2004. Self-awareness of deficits in Parkinson disease. *Clin Neuropsychol*, 18, 352-61.
- LEROI, I., MCDONALD, K., PANTULA, H. & HARBISHETTAR, V. 2012. Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 25, 208-14.
- LEVIN, B. E., LLABRE, M. M., REISMAN, S., WEINER, W. J., SANCHEZ-RAMOS, J., SINGER, C. & BROWN, M. C. 1991. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, 41, 365-9.
- LEVY, G., JACOBS, D. M., TANG, M. X., COTE, L. J., LOUIS, E. D., ALFARO, B., MEJIA, H., STERN, Y. & MARDER, K. 2002a. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17, 1221-6.
- LEVY, G., TANG, M. X., LOUIS, E. D., COTE, L. J., ALFARO, B., MEJIA, H., STERN, Y. & MARDER, K. 2002b. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology*, 59, 1708-13.
- LEWY, F. H. 1912. *Paralysis agitans*, Berlin, Springer Verlag.
- LIEPELT-SCARFONE, I., FRUHMANN BERGER, M., PRAKASH, D., CSOTI, I., GRABER, S., MAETZLER, W. & BERG, D. 2013. Clinical characteristics with an impact on ADL functions of PD patients with cognitive impairment indicative of dementia. *PLoS One*, 8, e82902.
- LITVAN, I., GOLDMAN, J. G., TROSTER, A. I., SCHMAND, B. A., WEINTRAUB, D., PETERSEN, R. C., MOLLENHAUER, B., ADLER, C. H., MARDER, K., WILLIAMS-GRAY, C. H., AARSLAND, D., KULISEVSKY, J., RODRIGUEZ-OROZ, M. C., BURN, D. J., BARKER, R. A. & EMRE, M. 2012. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment

-
- in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*, 27, 349-56.
- LITVAN, I., MOHR, E., WILLIAMS, J., GOMEZ, C. & CHASE, T. N. 1991. Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 54, 25-9.
- LOEWENSTEIN, D. A., AMIGO, E., DUARA, R., GUTERMAN, A., HURWITZ, D., BERKOWITZ, N., WILKIE, F., WEINBERG, G., BLACK, B., GITTELMAN, B. & ET AL. 1989. A new scale for the assessment of functional status in Alzheimer's disease and related disorders. *J Gerontol*, 44, P114-21.
- LOEWENSTEIN, D. A., ARDILA, A., ROSSELLI, M., HAYDEN, S., DUARA, R., BERKOWITZ, N., LINN-FUENTES, P., MINTZER, J., NORVILLE, M. & EISDORFER, C. 1992. A comparative analysis of functional status among Spanish- and English-speaking patients with dementia. *J Gerontol*, 47, P389-94.
- LOEWENSTEIN, D. A., ARGUELLES, S., BRAVO, M., FREEMAN, R. Q., ARGUELLES, T., ACEVEDO, A. & EISDORFER, C. 2001. Caregivers' judgments of the functional abilities of the Alzheimer's disease patient: a comparison of proxy reports and objective measures. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 56, P78-84.
- LOEWENSTEIN, D. A., RUBERT, M. P., ARGUELLES, T. & DUARA, R. 1995. Neuropsychological test performance and prediction of functional capacities among Spanish-speaking and English-speaking patients with dementia. *Arch Clin Neuropsychol*, 10, 75-88.
- LUCK, T., LUPPA, M., WIESE, B., MAIER, W., VAN DEN BUSSCHE, H., EISELE, M., JESSEN, F., WEEG, D., WEYERER, S., PENTZEK, M., LEICHT, H., KOEHLER, M., TEBARTH, F., OLBRICH, J., EIFFLAENDER-GORFER, S., FUCHS, A., KOENIG, H. H., RIEDEL-HELLER, S. G. & AGECODE STUDY, G. 2012. Prediction of incident dementia: impact of impairment in instrumental activities of daily living and mild cognitive impairment-results from the German study on ageing, cognition, and dementia in primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 20, 943-54.
- MAESHIMA, S., ITAKURA, T., NAKAGAWA, M., NAKAI, K. & KOMAI, N. 1997. Visuospatial impairment and activities of daily living in patients with Parkinson's disease: a quantitative assessment of the cube-copying task. *Am J Phys Med Rehabil*, 76, 383-8.
- MAHIEUX, F., FENELON, G., FLAHAULT, A., MANIFACIER, M. J., MICHELET, D. & BOLLER, F. 1998. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64, 178-83.
- MAHONEY, F. I. & BARTHEL, D. W. 1965. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*, 14, 61-5.
- MAHURIN, R. K., DEBETTIGNIES, B. H. & PIROZZOLO, F. J. 1991. Structured assessment of independent living skills: preliminary report of a

-
- performance measure of functional abilities in dementia. *J Gerontol*, 46, P58-66.
- MANNING, K. J., CLARKE, C., LORRY, A., WEINTRAUB, D., WILKINSON, J. R., DUDA, J. E. & MOBERG, P. J. 2012. Medication management and neuropsychological performance in Parkinson's disease. *Clin Neuropsychol*, 26, 45-58.
- MARDER, K., TANG, M. X., ALFARO, B., MEJIA, H., COTE, L., JACOBS, D., STERN, Y., SANO, M. & MAYEUX, R. 1998. Postmenopausal estrogen use and Parkinson's disease with and without dementia. *Neurology*, 50, 1141-3.
- MARDER, K., TANG, M. X., COTE, L., STERN, Y. & MAYEUX, R. 1995. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 52, 695-701.
- MARRAS, C., MCDERMOTT, M. P., ROCHON, P. A., TANNER, C. M., NAGLIE, G., LANG, A. E. & PARKINSON STUDY GROUP, D. I. 2008. Predictors of deterioration in health-related quality of life in Parkinson's disease: results from the DATATOP trial. *Mov Disord*, 23, 653-9; quiz 776.
- MARTINEZ-FERNANDEZ, R., MANEZ-MIRO, J. U., RODRIGUEZ-ROJAS, R., DEL ALAMO, M., SHAH, B. B., HERNANDEZ-FERNANDEZ, F., PINEDA-PARDO, J. A., MONJE, M. H. G., FERNANDEZ-RODRIGUEZ, B., SPERLING, S. A., MATA-MARIN, D., GUIDA, P., ALONSO-FRECH, F., OBESO, I., GASCA-SALAS, C., VELA-DESOJO, L., ELIAS, W. J. & OBESO, J. A. 2020. Randomized Trial of Focused Ultrasound Subthalamotomy for Parkinson's Disease. *N Engl J Med*, 383, 2501-2513.
- MARTINEZ-MARTIN, P. 2013. Dementia in Parkinson's disease: usefulness of the pill questionnaire. *Mov Disord*, 28, 1832-7.
- MARTINEZ-MARTIN, P., BENITO-LEON, J., ALONSO, F., CATALAN, M. J., PONDAL, M., TOBIAS, A. & ZAMARBIDE, I. 2003. Patients', doctors', and caregivers' assessment of disability using the UPDRS-ADL section: are these ratings interchangeable? *Mov Disord*, 18, 985-92.
- MARTINEZ-MARTIN, P., FORJAZ, M. J., FRADES-PAYO, B., RUSINOL, A. B., FERNANDEZ-GARCIA, J. M., BENITO-LEON, J., ARILLO, V. C., BARBERA, M. A., SORDO, M. P. & CATALAN, M. J. 2007. Caregiver burden in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22, 924-31; quiz 1060.
- MARTINEZ-MARTIN, P., PRIETO, L. & FORJAZ, M. J. 2006. Longitudinal metric properties of disability rating scales for Parkinson's disease. *Value Health*, 9, 386-93.
- MASLOW, A. 1943. A theory of human motivation. *Psychological Review*, 50(4), 370-396.
- MCRAE, C., DIEM, G., VO, A., O'BRIEN, C. & SEEBERGER, L. 2002. Reliability of measurements of patient health status: a comparison of physician, patient, and caregiver ratings. *Parkinsonism Relat Disord*, 8, 187-92.

-
- MORRIS, J. C., MOHS, R. C., ROGERS, H., FILLENBAUM, G. & HEYMAN, A. 1988. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull*, 24, 641-52.
- MOVEMENT DISORDER SOCIETY TASK FORCE ON RATING SCALES FOR PARKINSON'S, D. 2003. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*, 18, 738-50.
- MUSLIMOVIC, D., POST, B., SPEELMAN, J. D., SCHMAND, B., DE HAAN, R. J. & GROUP, C. S. 2008. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology*, 70, 2241-7.
- NYGARD, L. 2003. Instrumental activities of daily living: a stepping-stone towards Alzheimer's disease diagnosis in subjects with mild cognitive impairment? *Acta Neurol Scand Suppl*, 179, 42-6.
- OSTBYE, T., TYAS, S., MCDOWELL, I. & KOVAL, J. 1997. Reported activities of daily living: agreement between elderly subjects with and without dementia and their caregivers. *Age Ageing*, 26, 99-106.
- OSWALD, W. D. & FLEISCHMANN, U. M. 1985. Psychometrics in aging and dementia: advances in geropsychological assessments. *Arch Gerontol Geriatr*, 4, 299-309.
- OSWALD, W. D. & FLEISCHMANN, U. M. 1999. *Nürnberger-Alters-Inventar: (NAI); NAI-Testmanual und -Textband.*, Göttingen, Hogrefe Verlag.
- PARKINSON, J. 2002. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14, 223-36; discussion 222.
- PARKINSON STUDY GROUP, T. I. 2004. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol*, 61, 561-6.
- PERES, K., CHRYSOSTOME, V., FABRIGOULE, C., ORGOGOZO, J. M., DARTIGUES, J. F. & BARBERGER-GATEAU, P. 2006. Restriction in complex activities of daily living in MCI: impact on outcome. *Neurology*, 67, 461-6.
- PERES, K., HELMER, C., AMIEVA, H., ORGOGOZO, J. M., ROUCH, I., DARTIGUES, J. F. & BARBERGER-GATEAU, P. 2008. Natural history of decline in instrumental activities of daily living performance over the 10 years preceding the clinical diagnosis of dementia: a prospective population-based study. *J Am Geriatr Soc*, 56, 37-44.
- PERNECZKY, R., POHL, C., SORG, C., HARTMANN, J., TOSIC, N., GRIMMER, T., HEITELE, S. & KURZ, A. 2006. Impairment of activities of daily living requiring memory or complex reasoning as part of the MCI syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry*, 21, 158-62.
- PERRY, R. H., TOMLINSON, B. E., CANDY, J. M., BLESSED, G., FOSTER, J. F., BLOXHAM, C. A. & PERRY, E. R. 1983. Cortical cholinergic deficit in mentally impaired Parkinsonian patients. *Lancet*, 2, 789-90.
- PETERSEN, R. C. 2004. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256, 183-94.

-
- PETERSEN, R. C., SMITH, G. E., WARING, S. C., IVNIK, R. J., KOKMEN, E. & TANGELOS, E. G. 1997. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 9 Suppl 1, 65-9.
- PFEIFFER, H. C., LOKKEGAARD, A., ZOETMULDER, M., FRIBERG, L. & WERDELIN, L. 2014. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand*, 129, 307-18.
- PFEIFFER, R. F. 2016. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 22 Suppl 1, S119-22.
- PILLON, B., DUBOIS, B., LHERMITTE, F. & AGID, Y. 1986. Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Neurology*, 36, 1179-85.
- PIROGOVSKY, E., MARTINEZ-HANNON, M., SCHIEHSER, D. M., LESSIG, S. L., SONG, D. D., LITVAN, I. & FILOTEO, J. V. 2013. Predictors of performance-based measures of instrumental activities of daily living in nondemented patients with Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, 35, 926-33.
- PIROGOVSKY, E., SCHIEHSER, D. M., OBTERA, K. M., BURKE, M. M., LESSIG, S. L., SONG, D. D., LITVAN, I. & FILOTEO, J. V. 2014. Instrumental activities of daily living are impaired in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 28, 229-37.
- PIROGOVSKY, E., WOODS, S. P., VINCENT FILOTEO, J. & GILBERT, P. E. 2012. Prospective memory deficits are associated with poorer everyday functioning in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 18, 986-95.
- POLIAKOFF, E. & SMITH-SPARK, J. H. 2008. Everyday cognitive failures and memory problems in Parkinson's patients without dementia. *Brain Cogn*, 67, 340-50.
- POSTUMA, R. B., BERG, D., STERN, M., POEWE, W., OLANOW, C. W., OERTEL, W., OBESO, J., MAREK, K., LITVAN, I., LANG, A. E., HALLIDAY, G., GOETZ, C. G., GASSER, T., DUBOIS, B., CHAN, P., BLOEM, B. R., ADLER, C. H. & DEUSCHL, G. 2015. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30, 1591-601.
- PSCHYREMBEL, W. 2004. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. In: PSCHYREMBEL, W. (ed.). Berlin: de Gruyter, 34-1840.
- PSCHYREMBEL, W. 2020. Available: <https://www.pschyrembel.de/morbus%20parkinson/K0GCW/doc/> [Accessed 31.01.2021].
- RAPPORT, L. J., MILLIS, S. R. & BONELLO, P. J. 1998. Validation of the Warrington theory of visual processing and the Visual Object and Space Perception Battery. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20, 211-20.
- RASOVSKA, H. & REKTOROVA, I. 2011. Instrumental activities of daily living in Parkinson's disease dementia as compared with Alzheimer's disease: relationship to motor disability and cognitive deficits: a pilot study. *J Neurol Sci*, 310, 279-82.
- REICHMANN, H. 2008. *Die Parkinson-Krankheit*, Schopfheim, ComMed Medizinischer Verlag, 17-127.

-
- ROGERS, J. C., HOLM, M. B., BEACH, S., SCHULZ, R., CIPRIANI, J., FOX, A. & STARZ, T. W. 2003. Concordance of four methods of disability assessment using performance in the home as the criterion method. *Arthritis Rheum*, 49, 640-7.
- 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*, CD006504.
- ROPER, N., LOGAN, W. W. & TIERNEY, A. J. 1980. *The Elements of Nursing*, Edinburgh; New York, Churchill Livingstone.
- ROSENTHAL, E., BRENNAN, L., XIE, S., HURTIG, H., MILBER, J., WEINTRAUB, D., KARLAWISH, J. & SIDEROWF, A. 2010. Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia. *Mov Disord*, 25, 1170-6.
- ROYALL, D. R., LAUTERBACH, E. C., KAUFER, D., MALLOY, P., COBURN, K. L., BLACK, K. J. & COMMITTEE ON RESEARCH OF THE AMERICAN NEUROPSYCHIATRIC, A. 2007. The cognitive correlates of functional status: a review from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 19, 249-65.
- SAREDAKIS, D., COLLINS-PRAINO, L. E., GUTTERIDGE, D. S., STEPHAN, B. C. M. & KEAGE, H. A. D. 2019. Conversion to MCI and dementia in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*, 65, 20-31.
- SCHAPIRA, A. H. V., CHAUDHURI, K. R. & JENNER, P. 2017. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*, 18, 435-450.
- SCHMID, N. S., EHRENSPERGER, M. M., BERRES, M., BECK, I. R. & MONSCH, A. U. 2014. The Extension of the German CERAD Neuropsychological Assessment Battery with Tests Assessing Subcortical, Executive and Frontal Functions Improves Accuracy in Dementia Diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 4, 322-34.
- SCHRAG, A., JAHANSHAH, M. & QUINN, N. 2000. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69, 308-12.
- SCHWAB, R. S. E., A. C. 1969. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: GILLINGHAM FJ, D. M. (ed.) *Third symposium on Parkinson's disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- SCHWARTZ, M. F., SEGAL, M., VERAMONTI, T., FERRARO, M. & BUXBAUM, L. J. 2002. The Naturalistic Action Test: A standardised assessment for everyday action impairment. *Neuropsychological Rehabilitation*, 12, 311-339.
- SCLAN, S. G. & REISBERG, B. 1992. Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr*, 4 Suppl 1, 55-69.
- SELTZER, B., VASTERLING, J. J., MATHIAS, C. W. & BRENNAN, A. 2001. Clinical and neuropsychological correlates of impaired awareness of

-
- deficits in Alzheimer disease and Parkinson disease: a comparative study. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 14, 122-9.
- SHULMAN, L. M., GRUBER-BALDINI, A. L., ANDERSON, K. E., VAUGHAN, C. G., REICH, S. G., FISHMAN, P. S. & WEINER, W. J. 2008. The evolution of disability in Parkinson disease. *Mov Disord*, 23, 790-6.
- SHULMAN, L. M., PRETZER-ABOFF, I., ANDERSON, K. E., STEVENSON, R., VAUGHAN, C. G., GRUBER-BALDINI, A. L., REICH, S. G. & WEINER, W. J. 2006. Subjective report versus objective measurement of activities of daily living in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21, 794-9.
- SPECTOR, W. D., KATZ, S., MURPHY, J. B. & FULTON, J. P. 1987. The hierarchical relationship between activities of daily living and instrumental activities of daily living. *J Chronic Dis*, 40, 481-9.
- SPERENS, M., GEORGIEV, D., ERIKSSON DOMELLOF, M., FORSGREN, L., HAMBERG, K. & HARIZ, G. M. 2020. Activities of daily living in Parkinson's disease: Time/gender perspective. *Acta Neurol Scand*, 141, 168-176.
- SPILLANTINI, M. G., SCHMIDT, M. L., LEE, V. M., TROJANOWSKI, J. Q., JAKES, R. & GOEDERT, M. 1997. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 388, 839-40.
- STOFFERS, D., BOSBOOM, J. L., DEIJEN, J. B., WOLTERS, E. C., BERENDSE, H. W. & STAM, C. J. 2007. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia. *Brain*, 130, 1847-60.
- STUBENDORFF, K., LARSSON, V., BALLARD, C., MINTHON, L., AARSLAND, D. & LONDOS, E. 2014. Treatment effect of memantine on survival in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: a prospective study. *BMJ Open*, 4, e005158.
- SZETO, J. Y. & LEWIS, S. J. 2016. Current Treatment Options for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia. *Curr Neuroparmacol*, 14, 326-38.
- TANAKA, K., QUADROS, A. C., JR., SANTOS, R. F., STELLA, F., GOBBI, L. T. & GOBBI, S. 2009. Benefits of physical exercise on executive functions in older people with Parkinson's disease. *Brain Cogn*, 69, 435-41.
- TOMLINSON, C. L., STOWE, R., PATEL, S., RICK, C., GRAY, R. & CLARKE, C. E. 2010. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 25, 2649-53.
- TSUANG, D., LEVERENZ, J. B., LOPEZ, O. L., HAMILTON, R. L., BENNETT, D. A., SCHNEIDER, J. A., BUCHMAN, A. S., LARSON, E. B., CRANE, P. K., KAYE, J. A., KRAMER, P., WOLTJER, R., TROJANOWSKI, J. Q., WEINTRAUB, D., CHEN-PLOTKIN, A. S., IRWIN, D. J., RICK, J., SCHELLENBERG, G. D., WATSON, G. S., KUKULL, W., NELSON, P. T., JICHA, G. A., NELTNER, J. H., GALASKO, D., MASLIAH, E., QUINN, J. F., CHUNG, K. A., YEAROUT, D., MATA, I. F., WAN, J. Y., EDWARDS, K. L., MONTINE, T. J. & ZABETIAN, C. P. 2013. APOE epsilon4 increases risk for dementia in pure synucleinopathies. *JAMA Neurol*, 70, 223-8.

-
- UC, E. Y., RIZZO, M., ANDERSON, S. W., QIAN, S., RODNITZKY, R. L. & DAWSON, J. D. 2005. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 65, 1907-13.
- VON CAMPENHAUSEN, S., BORNSCHEIN, B., WICK, R., BOTZEL, K., SAMPAIO, C., POEWE, W., OERTEL, W., SIEBERT, U., BERGER, K. & DODEL, R. 2005. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*, 15, 473-90.
- WARD, C. D., HESS, W. A. & CALNE, D. B. 1983. Olfactory impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, 33, 943-6.
- WARRINGTON, E. K. & JAMES, M. 1992. *VOSP - Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung.*, Göttingen, Hogrefe Verlag.
- WELSH, K. A., BUTTERS, N., MOHS, R. C., BEEKLY, D., EDLAND, S., FILLENBAUM, G. & HEYMAN, A. 1994. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology*, 44, 609-14.
- WILLIAMS-GRAY, C. H., EVANS, J. R., GORIS, A., FOLTYNIE, T., BAN, M., ROBBINS, T. W., BRAYNE, C., KOLACHANA, B. S., WEINBERGER, D. R., SAWCER, S. J. & BARKER, R. A. 2009. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, 132, 2958-69.
- WILLIAMS-GRAY, C. H., FOLTYNIE, T., BRAYNE, C. E., ROBBINS, T. W. & BARKER, R. A. 2007. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130, 1787-98.
- YOUNG, T. L., GRANIC, A., YU CHEN, T., HALEY, C. B. & EDWARDS, J. D. 2010. Everyday reasoning abilities in persons with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 25, 2756-61.

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Zentrum für Neurologie Tübingen, Neurologische Universitätsklinik und Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen unter Betreuung von Herrn Professor Dr. Thomas Gasser (Erstgutachter der Dissertation) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau PD Dr. Inga Liepelt-Scarfone (Betreuerin des Projekts) unter der Supervision von Frau Professor Dr. Daniela Berg (ehemalige Arbeitsgruppenleiterin).

Die Versuche wurden (nach Einarbeitung durch die Projektbetreuerin Frau PD Dr. Inga Liepelt-Scarfone) von mir in Zusammenarbeit mit PD Dr. Inga Liepelt-Scarfone, Dr. Susanne Gräber-Sultan, Dr. Josephine Barbara Maria Christ, Dr. Ellen Lydia Riedl geb. Silberhorn, Dr. Deborah Prakash, Dr. Hannah Theresa Glonnegger und Dr. Bernhard Cerff durchgeführt. Die klinisch-neurologische Untersuchung erfolgte hauptsächlich durch die Ärzte der Parkinsonambulanz der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen und Ärzte des Parkinsonzentrums der Gertrudis-Klinik Biskirchen; bei Hausbesuchen erfolgte die klinisch-neurologische Untersuchung durch die Promovendin.

Die Promovendin war an der Untersuchung von insgesamt 45 Probanden beteiligt. Sie vereinbarte und organisierte die Untersuchungstermine in Absprache mit den beteiligten Ambulanzärzten. Sie koordinierte die Räumlichkeiten und strukturierte den zeitlichen Ablauf der Untersuchung am vereinbarten Termin. Zudem erfolgte das Verschicken von Informationsunterlagen an die Teilnehmer. Durch die Promovendin erfolgte die Dateneingabe von insgesamt 53 FU-Probanden in die Microsoft Access[®]-Datenbank, anschließend wurden die Daten aller 131 Studienteilnehmer durch die Promovendin unter der Supervision von Frau PD Dr. Inga Liepelt-Scarfone eigenständig ausgewertet.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Frau PD Dr. Inga Liepelt-Scarfone verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Bonn, den 20.02.2021

Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

BEYLE, A., GLONNEGGER, H., CERFF, B., GRABER, S., BERG, D. & LIEPELT-SCARFONE, I. 2018. The Multiple Object Test as a performance-based tool to assess the decline of ADL function in Parkinson's disease. *PLoS One*, 13, e0200990.

Danksagung

Bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Thomas Gasser möchte ich mich für die gute Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit bedanken. Mein Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Daniela Berg, die mich mit ihrer Begeisterung für die Neurologie initial für dieses Fach angesteckt hat. Ein großes Dankeschön gebührt meiner Betreuerin Frau PD Dr. Inga Liepelt-Scarfone, die mich über die Jahre jederzeit kompetent mit Rat und Tat unterstützt hat. Sie wusste immer genau, wann es zu fordern oder zu motivieren galt, um die Fertigstellung dieser Arbeit voranzutreiben. Gedankt sei auch den Ärzten der neurologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen und den Ärzten des Parkinsonzentrums der Gertrudis-Klinik Biskirchen für die Durchführung der klinisch-neurologischen Untersuchung und allen anderen Studienassistenten und Mitarbeitern, die mich immer freundlich unterstützt haben.

Ein besonderer Dank an alle Patienten und Angehörigen für ihre Bereitschaft an dieser Studie teilzunehmen. Es hat mich beeindruckt welchen Aufwand sie bereit waren auf sich zu nehmen, um die Forschung voranzutreiben und damit in Zukunft anderen zu helfen. Auch bei meinen Mitdoktoranden Hannah Glonnegger und Bernhard Cerff und allen anderen, die an der Datenerhebung und -eingabe in die Datenbank mitgewirkt haben, möchte ich mich herzlich bedanken.

Meinen Freunden möchte ich für die Geduld danken, mit der sie immer wieder meine Klagen ertragen und mir gut zugeredet haben. Ein besonderer Dank gilt hierbei meinem Bruder Daniel Beyle, meinem Cousin Clemens Krüger und Florian Dengler, die mich in allen computertechnischen Fragen unterstützt haben. Meiner Familie und meinem Freund Tim Faikus danke ich für die bedingungslose Liebe, die mich auf meinem Weg begleitet.