

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
Neurodegenerative Erkrankungen

**Der Einfluss von leichten kognitiven Beeinträchtigungen und
Alltagseinschränkungen auf die Depression
bei der Parkinson-Krankheit**

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

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

vorgelegt von

Hoang, Huong Giang

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Gasser

2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Eschweiler

Tag der Disputation: 23.02.2026

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
Gender-Disclaimer	IX
1. Einleitung.....	1
1.1 Die Parkinson-Krankheit	2
1.1.1 Epidemiologie	2
1.1.2 Klinische Symptomatik und diagnostische Kriterien der Parkinson-Krankheit.....	3
1.1.3 Pathophysiologie	5
1.1.4 Therapie	5
1.2 Depression bei der Parkinson-Krankheit.....	6
1.2.1 Epidemiologie	6
1.2.2 Klinische Symptomatik und diagnostische Kriterien der Depression bei der Parkinson-Krankheit.....	7
1.2.3 Pathophysiologie	10
1.2.4 Therapie	11
1.3 Kognition bei der Parkinson-Krankheit.....	12
1.3.1 Epidemiologie	12
1.3.2 Klinische Symptomatik und diagnostische Kriterien der Parkinson-Krankheit mit leichter kognitiver Störung und Parkinson-Demenz	13
1.3.3 Aktivitäten des täglichen Lebens als Kernmerkmal der Demenz ..	14
1.3.4 Pathophysiologie	15
1.3.5 Therapie	16

1.4	Assoziation zwischen Depression und Kognition bei der Parkinson-Krankheit.....	16
1.4.1	Depression als Prädiktor für Kognition.....	17
1.4.2	Kognition als Prädiktor für Depression.....	18
1.5	Assoziation zwischen Depression und Aktivitäten des täglichen Lebens bei der Parkinson-Krankheit.....	20
1.6	Fragestellung	21
2.	Material und Methoden	25
2.1	Studienaufbau	25
2.1.1	Probanden	25
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	25
2.1.3	Ethikvotum.....	26
2.2	Angewandtes Testmaterial.....	26
2.2.1	Demografische Daten.....	26
2.2.2	Tests zur motorischen Leistungsbeurteilung	27
2.2.3	Test zur Beurteilung der depressiven Symptome	28
2.2.4	Neuropsychologische Tests zur Diagnose kognitiver Störungen ..	28
2.2.5	Test zur Beurteilung der Aktivitäten des täglichen Lebens	32
2.2.6	Weitere Assessments	33
2.3	Durchführung	35
2.4	Statistische Analyse	35
3.	Ergebnisse.....	38
3.1	Charakteristika der Stichprobe.....	38
3.2	Fehlende Datenwerte.....	39
3.3	Gegenüberstellung der Follow-Up-Kohorte und Drop-Out-Kohorte ...	40
3.4	Charakteristika der Follow-Up-Kohorte bei Baseline und Follow-Up..	43

3.5	Fragestellung 1: Vergleich der Schwere depressiver Symptome zwischen PD-NC und PD-MCI bei Baseline	51
3.6	Fragestellung 2: Prädiktoren für eine mindestens leichte Depression (BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte) bei Follow-Up	53
3.7	Fragestellung 3: Prädiktoren für einen höheren BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up	57
3.8	Fragestellung 4: Prädiktoren für die Stärke der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts	63
4.	Diskussion	70
4.1	Repräsentativität der Stichprobe	70
4.2	Vergleich der Schwere depressiver Symptome zwischen PD-NC und PD-MCI bei Baseline	73
4.3	Prädiktoren für eine mindestens leichte Depression (BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte) bei Follow-Up	74
4.4	Prädiktoren für einen höheren BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up	78
4.5	Prädiktoren für die Stärke der Veränderung im BDI-II-Gesamtwert zwischen den Untersuchungszeitpunkten	81
4.6	Limitationen der Studie	84
4.7	Ausblick	85
5.	Zusammenfassung	88
6.	Literaturverzeichnis	90
7.	Erklärung zum Eigenanteil	111
8.	Anhang	112
9.	Danksagung	115

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die Anzahl aller Studienpatienten (ABC-PD-Kohorte) sowie der Teilnehmer mit (Follow-Up-Kohorte) und ohne Folgeuntersuchung (Drop-Outs ohne Follow-Up).....	39
Abbildung 2: Boxplots des BDI-II-Gesamtwerts getrennt dargestellt für die Teilnehmer der Follow-Up-Kohorte (n = 170) und der Drop-Out-Kohorte (n = 90) bei Baseline.....	42
Abbildung 3: Boxplots des MoCA-Gesamtwerts getrennt dargestellt für die Teilnehmer der Follow-Up-Kohorte (n = 170) und Drop-Out-Kohorte (n = 90) bei Baseline	43
Abbildung 4: Boxplots des BDI-II-Gesamtwerts getrennt dargestellt für Baseline- und Follow-Up-Untersuchung für Teilnehmer der Follow-Up-Kohorte (n = 170).....	46
Abbildung 5: Boxplots des MoCA-Gesamtwerts getrennt dargestellt für Baseline- und Follow-Up-Untersuchung für Teilnehmer der Follow-Up-Kohorte (n = 170).....	47
Abbildung 6: Anteil der PD-Patienten mit einem BDI-II-Gesamtwert < 14 Punkten und einem BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkten bei Baseline und Follow-Up	48
Abbildung 7: Prozentualer Anteil der PD-Patienten ohne (PD-NC) und mit leichter kognitiver Störung (PD-MCI) sowie mit Parkinson-Demenz (PDD) bei Baseline und Follow-Up	49
Abbildung 8: Anteil der PD-NC- und PD-MCI-Patienten bei Baseline getrennt für PD-Patienten mit BDI-II-Gesamtwert < 14 Punkten (keine Depression) und BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkten (mindestens leichte Depression) bei Follow-Up ..	54
Abbildung 9: Prozentualer Anteil der PD-Patienten, die sich im BDI-II-Gesamtwert zwischen Baseline und Follow-Up verbessert, verschlechtert und nicht verändert haben getrennt nach kognitiver Gruppe bei Baseline	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien für eine Major Depression nach DSM-5 und Diagnosekriterien für eine depressive Episode nach ICD-10	9
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme	26
Tabelle 3: Übersicht der kognitiven Domänen und der für deren Untersuchung verwendeten Untertests sowie der Testbatterie in Klammern	32
Tabelle 4: Demografische und klinische Daten aller Studienteilnehmer bei Baseline aufgeteilt nach Teilnehmern mit (Follow-Up-Kohorte) und ohne Follow-Up-Untersuchung bzw. ohne BDI-II (Drop-Out-Kohorte)	41
Tabelle 5: Klinische Daten der Follow-Up-Kohorte (n = 170) bei Baseline und bei Follow-Up	45
Tabelle 6: Neuropsychologische Testleistungen der Teilnehmer der Follow-Up-Kohorte (n = 170) sowie getrennt dargestellt für PD-Patienten ohne (PD-NC) und mit leichter kognitiver Störung (PD-MCI) bei Baseline.....	50
Tabelle 7: Demografische und klinische Daten der PD-Patienten (Follow-Up-Kohorte, n = 170) ohne (PD-NC) und mit leichter kognitiver Störung (PD-MCI) bei Baseline	52
Tabelle 8: Bivariate Korrelationsanalysen zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen den kognitiven Variablen, ADL-Variablen und Kovariaten (Erkrankungsdauer, MDS-UPDRS-III, LEDD) bei Baseline und dem Vorliegen einer mindestens leichten Depression (BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte) bei Follow-Up	57
Tabelle 9: Multiple Regressionsanalyse zur Vorhersage des BDI-II-Gesamtwerts bei Follow-Up mit dem MoCA-Gesamtwert und den Kovariaten Erkrankungsdauer, MDS-UPDRS-III und LEDD als unabhängige Variable	59
Tabelle 10: Multiple Regressionsanalysen zur Vorhersage des BDI-II-Gesamtwerts bei Follow-Up mit den FAQ-Scores und den Kovariaten Erkrankungsdauer, MDS-UPDRS-III und LEDD als unabhängige Variable	61
Tabelle 11: Spearman-Rangkorrelationen zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen den kognitiven Domänenscores bei Baseline und dem BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up.....	62

Tabelle 12: Multiple Regressionsanalyse zur Vorhersage der Stärke der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts mit der kognitiven Gruppe (PD-NC vs. PD-MCI) und den Kovariaten Erkrankungsdauer, MDS-UPDRS-III und LEDD als unabhängige Variable	65
Tabelle 13: Multiple Regressionsanalysen zur Vorhersage der Stärke der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts mit dem MoCA-Gesamtwert, den kognitiven Domänen und den Kovariaten Erkrankungsdauer, MDS-UPDRS-III und LEDD als unabhängige Variable	66
Tabelle 14: Multiple Regressionsanalyse zur Vorhersage der Stärke der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts mit dem kognitiven FAQ-Subscore und den Kovariaten Erkrankungsdauer, MDS-UPDRS-III und LEDD als unabhängige Variable	68
Tabelle 15: Spearman-Rangkorrelationen zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen den ADL-Variablen bei Baseline und dem Betrag der BDI-II Differenz (Follow-Up - Baseline)	69

Abkürzungsverzeichnis

ABC-PD...	Non-demented patients with Parkinson's Disease with and without low Amyloid-beta1-42 in cerebrospinal fluid
ADL	Activities of Daily Living/Aktivitäten des täglichen Lebens
bADL	basic Activities of Daily Living/basale Aktivitäten des täglichen Lebens
B-ADL.....	Bayer Activities of Daily Living Scale
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar Revision
CERAD.....	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
COMT-Hemmer.....	Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer
CSDD	Cornell Scale for Depression in Dementia
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FAQ.....	Functional Activities Questionnaire
GDS	Geriatrische Depressionsskala
HADS	Hospital Anxiety and Depression Skala
HAMD.....	Hamilton Depression Skala
iADL	instrumental Activities of Daily Living/instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens
IADL	Lawton Index of Activities of Daily Living
ICD-10.....	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision
KI.....	Konfidenzintervall
LEDD.....	Levodopa Equivalent Daily Dose/Levodopa-äquivalente Tagesdosis
LPS 50+	Leistungsprüfsystem 50+
MADRS	Montgomery-Asperg Depression Rating Skala
MAO-B-Hemmer	Monoaminoxidase-B-Hemmer
MCI.....	Mild Cognitive Impairment/leichte kognitive Störung
MDRS.....	Mattis Dementia Rating Scale
MDS	Movement Disorder Society

MDS-UPDRS .. Movement Disorder Society - Sponsored Revision of the Unified
Parkinson's Disease Rating Scale

MoCA Montreal Cognitive Assessment

MOT Multiple Object Test

NIMH National Institute of Mental Health

NINDS National Institute of Neurological Disorders and Stroke

NMS nicht-motorische Symptome

NMSQ Parkinson's Disease Non-Motor Symptoms Questionnaire

PD Parkinson's Disease/Parkinson-Krankheit

PD-CRS Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale

PDD..... Parkinson's Disease-Dementia/Parkinson-Demenz

PD-MCI Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment/Parkinson-
Krankheit mit leichter kognitiver Störung

PD-NC.....Parkinson's Disease no cognitive impairment/Parkinson-
Krankheit ohne kognitive Störung

PDQ-39 Parkinson's Disease Questionnaire 39

PIGD Postural Instability and Gait Difficulties/posturale Instabilität und
Gangstörung

QUIP-S..... Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's
Disease – Short Version

SCOPA-COG SCAles for Outcomes of PARkinson's disease-cognition

SDS Zung Self-Rating Depression Skala

UKBB United Kingdom Brain Bank

UPDRS..... Unified Parkinson's Disease Rating Scale

vs. versus

WIE Wechsler Intelligenztest für Erwachsene

Gender-Disclaimer

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich gleichermaßen auf weibliche, männliche und diverse Personen. Auf eine Doppelnennung und gegenderte Bezeichnungen wird zugunsten einer besseren Lesbarkeit verzichtet.

1. Einleitung

Die Parkinson-Krankheit (Parkinson's Disease, PD) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Krankheit (de Lau und Breteler, 2006). Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer progressiven Degeneration dopaminergener Neurone in der Substantia nigra der Basalganglien, wodurch die typischen motorischen Symptome Akinese und Rigor entstehen (Blandini et al., 2000; Ehringer und Hornykiewicz, 1960). Neben den motorischen Symptomen treten jedoch auch gehäuft nicht-motorische Symptome (NMS) wie beispielsweise Riechstörungen, Obstipation, Schwindel, Depression und Demenz auf (Chaudhuri et al., 2006a). Die Depression gilt mit einer Prävalenz von 40% als eine der häufigsten NMS bei PD (Aarsland et al., 2009; Cummings, 1992; Chaudhuri et al., 2006b). Auch die kognitive Dysfunktion zählt zu den häufigsten NMS bei PD (Munhoz et al., 2015). Bis zu 25% der PD-Patienten erfüllen die Kriterien einer leichten kognitiven Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI) bereits zum Zeitpunkt ihrer PD-Diagnose (Litvan et al., 2011) und bis zu 60% der PD-Patienten entwickeln in ihrem langjährigen Krankheitsverlauf eine Parkinson-Demenz (Parkinson's Disease-Dementia, PDD) (Hely et al., 2008). Das Kernmerkmal der PDD sind merkbare Beeinträchtigungen in der Ausführung der Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of Daily Living, ADL) und daraus entstehende Einschränkungen in der Selbstversorgung, die durch die kognitive Störung verursacht werden (Dubois et al., 2007). Depressive Symptome und kognitive Störungen treten bei PD häufig komorbid auf (Petkus et al., 2020). Eine Vielzahl von Studien konnte einen Zusammenhang zwischen kognitivem Leistungsabbau und depressiven Symptomen bei PD in Querschnittsuntersuchungen beobachten (Poletti et al., 2012). Die Kausalrichtung des Zusammenhangs zwischen depressiven Symptomen und kognitiven Defiziten ist jedoch noch unklar. Neben den kognitiven Störungen bestehen bei depressiven PD-Patienten häufig zusätzlich ADL-Defizite (Holroyd et al., 2005). Auch hier ist noch unklar, ob die Depression die Beeinträchtigungen in den ADL verursacht oder die ADL-Defizite zu den depressiven Symptomen führen.

Einleitung

Das Ziel der angestrebten Dissertation war es, im Rahmen einer Longitudinalstudie zu untersuchen, ob die Leitliniendiagnose einer PD mit leichter kognitiver Störung (Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment, PD-MCI) sowie Defizite in spezifischen kognitiven Domänen und ADL-Einschränkungen sich auf die Entwicklung und den Verlauf depressiver Symptome vier Jahre später auswirken.

1.1 Die Parkinson-Krankheit

Die PD wurde 1817 erstmals von James Parkinson in „An Essay on the Shaking Palsy“ beschrieben (Parkinson, 2002): charakteristisch sei ein anfangs einseitiger Tremor, ein nach vorne gebückter, kleinschrittiger Gang, eine generalisierte Verlangsamung und gehäufte Fallneigung im weiteren Verlauf (Gerlach et al., 2007). Die PD ist eine neurodegenerative Erkrankung mit Untergang dopaminerger Neurone in der Substantia nigra. Das Dopamindefizit in den Basalganglien führt unter anderem zu der beschriebenen Bewegungsstörung.

1.1.1 Epidemiologie

Die PD ist mit einer Prävalenz von 0.3% in der Allgemeinbevölkerung die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Krankheit (de Lau und Breteler, 2006; Kalia und Lang, 2015). Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko einer PD deutlich an. Während die Prävalenz bei den über 60-Jährigen bei 1% liegt, sind bereits 3% der über 80-Jährigen von der PD betroffen. Jährlich gibt es 8 bis 18 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (de Lau und Breteler, 2006). Aufgrund der steigenden Lebenserwartung ist in den nächsten Jahren mit einer noch höheren Inzidenz und Prävalenz zu rechnen. Die Inzidenz der PD ist bei Männern 1.5-mal höher als bei Frauen (Wooten et al., 2004).

Je nach Ätiopathogenese werden verschiedene Parkinsonsyndrome unterschieden: Idiopathisches, hereditäres, symptomatisches sowie atypisches Parkinsonsyndrom (Jankovic, 2008). Das idiopathische Parkinsonsyndrom gilt mit 75% aller Parkinsonsyndrome als die häufigste Form (Mumenthaler und Mattle, 2008). Die genauen Ursachen für die neurodegenerativen Veränderungen sind bisher noch nicht geklärt. Es wird angenommen, dass es

sich um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, bei der sowohl genetische als auch Umweltfaktoren eine Rolle spielen (Kouli et al., 2018). Während die Exposition mit Pestiziden, Herbiziden und Schwermetallen mit einem erhöhten Risiko für PD assoziiert sind, scheinen Nikotin- und Koffeinkonsum das PD-Risiko hingegen zu senken (Kouli et al., 2018).

1.1.2 Klinische Symptomatik und diagnostische Kriterien der Parkinson-Krankheit

Motorische Symptome der Parkinson-Krankheit

Die PD verläuft langsam progredient und ist durch die motorischen Kardinalsymptome Tremor, Rigor und Akinese gekennzeichnet (Postuma et al., 2015). Als Akinese bezeichnet man die Verarmung von Bewegungen. Diese kann sich als Bradykinese (Bewegungsverlangsamung) oder Hypokinese (Bewegungsamplitudenminderung) zeigen. Der Tremor ist in der Regel ein Ruhetremor mit einer Frequenz von 4 bis 6 Hertz und bei emotionaler Aufregung und Anspannung verstärkt. Der Rigor resultiert aus einem erhöhten Muskeltonus und äußert sich als Muskelsteifigkeit oder Muskelstarre. Passive Bewegungen der Extremitäten sind nur gegen einen hohen Widerstand möglich. Beim Nachlassen des Widerstandes entsteht das sogenannte Zahnradphänomen. Die motorischen Symptome treten in der Regel zunächst unilateral auf und sprechen auf die Behandlung mit Levodopa an.

Die Diagnose der PD basiert primär auf dem Auftreten und Schweregrad der klinischen Symptome (Jankovic, 2008). Zentral für die PD-Diagnose ist das Vorliegen eines Parkinsonsyndroms (Postuma et al., 2015; Hughes et al., 1992). Nach den internationalen Diagnosekriterien der United Kingdom Brain Bank (UKBB) muss hierfür eine Bradykinese in Verbindung mit einem Ruhetremor, Rigor oder einer posturalen Instabilität vorliegen (Hughes et al., 1992). In der im Jahr 2015 erschienenen Revision der PD-Diagnosekriterien der Movement Disorder Society (MDS) Task Force wird die posturale Instabilität nicht mehr als frühes Leitsymptom der PD definiert, da sich diese oftmals erst im fortgeschrittenen Krankheitsprozess abbildet und ein frühes Auftreten hingegen für ein atypisches Parkinsonsyndrom spricht (Postuma et al., 2015).

Einleitung

Für die Diagnose eines Parkinsonsyndroms ist nach den aktuellen MDS-Kriterien das Vorliegen einer Bradykinese in Verbindung mit einem Ruhetremor, Rigor oder beiden Symptomen erforderlich (Postuma et al., 2015).

Klinisch unterscheidet man je nach Auftreten der unterschiedlichen Symptome zwischen einem Tremordominanztyp und einem Nicht-Tremordominanztyp (Kalia und Lang, 2015). Der Nicht-Tremordominanztyp umfasst den akinetisch-rigiden Typ und den Subtyp mit posturaler Instabilität und Gangstörung (Postural Instability and Gait Difficulties, PIGD) (Marras und Lang, 2013). Während beim Tremordominanztyp Akinese und Rigor kaum vorhanden sind, ist beim akinetisch-rigiden Typ der Tremor nur minimal ausgeprägt oder fehlt gänzlich. Eine weitere Subgruppe von PD-Patienten weist einen gemischten Phänotyp auf, bei dem die motorischen Symptome ähnlich stark ausgeprägt sind. Der Verlauf und die Prognose der PD hängen vom Subtyp ab. Ein klinisches Bild, welches sich primär durch einen Tremor im Krankheitsverlauf (Tremordominanztyp) charakterisiert, ist mit einer langsamen Progression und geringeren funktionellen Beeinträchtigung assoziiert im Vergleich zum akinetisch-rigiden Krankheitsbild und dem Vorliegen einer PIGD (Alves et al., 2006; Jankovic et al., 1990).

Nicht-Motorische Symptome der Parkinson-Krankheit

Lange galt die PD als reine Bewegungsstörung (Parkinson, 2002). Neben den motorischen Symptomen können jedoch auch NMS auftreten (Poewe, 2008; Chaudhuri et al., 2006a). PD-Patienten leiden häufig unter autonomer Dysfunktion wie Blasenstörung, orthostatischer Hypotension, Obstipation und sexueller Dysfunktion (Magerkurth et al., 2005). Nahezu zwei Drittel der PD-Patienten berichten von Störungen der Schlaf-Wach-Regulation (Tandberg et al., 1998). Weiterhin werden sensorische Störungen wie Hyposmie oder Schmerzen bei PD-Patienten beobachtet (Uc et al., 2005; Katzenschlager et al., 2004; Nègre-Pagès et al., 2008). Zu den häufigsten NMS gehören neuropsychiatrische Symptome wie Depression, Apathie, kognitive Dysfunktion, Psychosen oder Impulskontrollstörung. Etwa 87% der PD-Patienten weisen mindestens ein psychiatrisches Symptom auf (Kulisevsky et al., 2008). NMS treten oftmals früh im Krankheitsverlauf auf, lange bevor sich die motorischen Symptome der PD

Einleitung

manifestieren (Postuma et al., 2012; Schrag et al., 2015), und sind mit einer reduzierten Lebensqualität assoziiert (Martinez-Martin et al., 2011).

1.1.3 Pathophysiologie

Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer progressiven Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra der Basalganglien, wodurch die typischen motorischen Symptome Akinese und Rigor entstehen (Ehringer und Hornykiewicz, 1960; Blandini et al., 2000). Die Post-mortem-Analyse von Hirngewebe von PD-Patienten zeigt charakteristische Einschlusskörperchen. Bei diesen sogenannten Lewy-Körperchen handelt es sich um Proteinablagerungen, die hauptsächlich fehlgefaltetes alpha-Synuklein enthalten (Spillantini et al., 1997; Dickson, 2012). Ein Modell zur Erklärung der neuropathologischen Progression der PD liefert die Braak-Hypothese (Braak et al., 2003). Nach diesem Modell beginnt die mit der PD assoziierte Neurodegeneration in der Medulla oblongata und dem olfaktorischen Bulbus (Stadium eins und zwei). Diese frühe pathologische Veränderung ist mit frühen Symptomen wie REM-Schlafstörung sowie Riechstörung assoziiert (Braak et al., 2004). In den Stadien drei und vier schreitet die Pathologie voran bis in die Substantia nigra pars compacta und weitere Strukturen im Mittelhirn und basalen Vorderhirn, wodurch die typischen motorischen Symptome der PD entstehen (Braak et al., 2003). Schließlich betreffen die pathologischen Veränderungen zerebrale Kortexareale, was u.a. mit dem Auftreten kognitiver Störungen und Halluzinationen assoziiert ist (Braak et al., 2005). Neben dem dopaminergen Transmittersystem treten bei der PD auch Störungen im serotonergen, cholinergen und noradrenergen System auf (Schapira et al., 2017).

1.1.4 Therapie

Die medikamentöse Behandlung der PD erfolgt primär symptomatisch und richtet sich nach dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten aus. Medikamente der ersten Wahl zur Behandlung der motorischen Symptome der PD sind Levodopa in Kombination mit Decarboxylasehemmern (Benserazid oder Carbidopa), Non-Ergot-Dopaminagonisten (z. B. Ropinirol, Pramipexol) und Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer) (Selegilin und Rasagilin)

(Armstrong und Okun, 2020). Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer) (Entacapon oder Opicapon) (Ferreira et al., 2016) und der MAO-B-Hemmer Safinamid (Giossi et al., 2021) können in Kombinationstherapie zur Behandlung von Fluktuationen bei PD eingesetzt werden. Amantadin kann zur Reduktion von Levodopa-induzierten Dyskinesien bei PD-Patienten verwendet werden (Rascol et al., 2021). Aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils wird der Einsatz von Anticholinergika nur noch in Ausnahmefällen zur Tremorbehandlung bei PD empfohlen (Ehrt et al., 2010).

Bei motorischen Fluktuationen, die trotz optimaler konservativ-medikamentöser Therapie nicht ausreichend behandelt werden können, können invasive Verfahren wie eine Pumpentherapie (Apomorphin-Pumpentherapie oder Levodopa-Carbidopa-Intestinal-Gel-Therapie) oder tiefe Hirnstimulation in Erwägung gezogen werden (Zulli et al., 2016; Carbone et al., 2019; Malek, 2019). Neben der Pharmakotherapie spielen über alle Erkrankungsstadien hinweg nicht-medikamentöse Behandlungen wie Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie eine wichtige Rolle bei der Behandlung der PD (Armstrong und Okun, 2020). Zudem können spezifische Übungen wie Geh- und Balancetraining, Krafttraining, Aerobic Training, Tanztherapie und Tai-Chi langfristig einen positiven Effekt haben (Mak et al., 2017).

1.2 Depression bei der Parkinson-Krankheit

Für die PD-Diagnose sind die motorischen Symptome ausschlaggebend (Postuma et al., 2012). PD-Patienten leiden jedoch auch häufig unter neuropsychiatrischen Symptomen (Aarsland et al., 2009). Als eine der häufigsten NMS beeinflusst das Vorliegen depressiver Symptome die Lebensqualität von PD-Patienten wesentlich und sollte daher stets bei der Behandlung von PD mitberücksichtigt werden (Lawrence et al., 2014; Menon et al., 2015).

1.2.1 Epidemiologie

Die Depression gilt mit einer Prävalenz von 40% als eine der häufigsten NMS bei PD (Cummings, 1992). Die Prävalenzen können von Studie zu Studie variieren, je nachdem welches Diagnoseverfahren verwendet und welche Form der Depression erfasst wurde (Marsh, 2013). Die Prävalenz der Major Depression

bei PD beträgt 17%, während bei 22% der PD-Patienten eine Minor Depression und bei 13% der PD-Patienten eine Dysthymie vorliegt (Reijnders et al., 2008). Die Dunkelziffer depressiver Störungen wird jedoch höher geschätzt (Shulman et al., 2002). So werden durch die standardisierten Diagnosekriterien für depressive Störungen subsyndromale Depressionsformen, die nur während der Off-Phasen auftreten, oftmals nicht detektiert (Marsh, 2013). Das Erkrankungsalter, die Schwere und Dauer der Erkrankung sowie das Stadium und der motorische Subtyp der PD sind mit dem Beginn und der Schwere der depressiven Symptome assoziiert (Marsh et al., 2006). Zu den Risikofaktoren für eine Depression bei PD gehören die motorische Einschränkung (Riedel et al., 2010), eine Rechtsbetonung der motorischen Symptome (Starkstein et al., 1990) sowie größere Gleichgewichtsstörungen und Rigidität (Starkstein et al., 1998). Depressionen scheinen beim akinetisch-rigiden Subtyp häufiger vorzukommen als beim Tremordominanztyp (Starkstein et al., 1998). Zudem sind weibliches Geschlecht (Rojo et al., 2003) und psychiatrische Erkrankungen in der Vergangenheit (Leentjens et al., 2002) mit einem erhöhten Risiko für die Depression bei PD assoziiert.

1.2.2 Klinische Symptomatik und diagnostische Kriterien der Depression bei der Parkinson-Krankheit

Depressive Symptome können bereits früh im Krankheitsverlauf beobachtet werden (Lieberman, 2006; Ishihara und Brayne, 2006). Die Hauptsymptome einer Depression sind eine gedrückte Stimmung und Interessenlosigkeit. Aufgrund einer hohen Überlappung der depressiven und PD-Symptomen wie z. B. psychomotorische Verlangsamung, Hypomimie, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, sexuelle Dysfunktion oder Konzentrationsstörungen bleibt die Depression jedoch oftmals unerkannt und unterdiagnostiziert (Gallagher und Schrag, 2012; Shulman et al., 2002; Torbey et al., 2015). In 23% der Fälle wird die Depression durch den Neurologen in der Routineuntersuchung nicht erkannt (Shulman et al., 2002). Schuldgefühle, Gefühle der Wertlosigkeit sowie Suizidalität kommen dahingegen selten bei PD vor (Aarsland et al., 2009).

Einleitung

Die am häufigsten verwendeten Diagnosekriterien für eine Depression sind die Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013). Zur Diagnose einer Major Depression müssen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen mindestens fünf Symptome vorliegen (Tabelle 1), wobei eines der Symptome entweder eine depressive Stimmung oder Interessenlosigkeit sein muss.

Nach den Kriterien des International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) (World Health Organization, 1993) sind die Einschlusskriterien einer depressiven Episode bereits erfüllt, wenn während mindestens zwei Wochen mindestens zwei Hauptsymptome und mindestens zwei Zusatzsymptome vorliegen (Tabelle 1). Je nach Anzahl der Haupt- und Zusatzsymptomen wird zwischen einer leichten (zwei Hauptsymptome und zwei Zusatzsymptome), einer mittelgradigen (zwei Hauptsymptome und mindestens drei bis vier Zusatzsymptome) und einer schweren Depression (alle Hauptsymptome und mindestens vier Zusatzsymptome) unterschieden.

Tabelle 1: Diagnosekriterien für eine Major Depression nach DSM-5 und Diagnosekriterien für eine depressive Episode nach ICD-10

DSM-5	ICD-10
<ol style="list-style-type: none"> 1. depressive Verstimmung 2. deutlich vermindertes Interesse 3. deutlicher Gewichts- oder Appetitsverlust 4. Schlaflosigkeit/vermehrter Schlaf 5. psychomotorische Unruhe/Verlangsamung 6. Müdigkeit/Energieverlust 7. Gefühle von Wertlosigkeit/Schuld 8. Konzentrations- und Entscheidungsprobleme 9. wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizidgedanken oder tatsächlicher Suizidversuch 	<p>Hauptsymptome:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. gedrückte Stimmung 2. Interessensverlust, Freudlosigkeit 3. Antriebsminderung mit erhöhter Ermüdbarkeit <hr/> <p>Zusatzsymptome:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. reduziertes Selbstvertrauen oder Selbstwertgefühl 2. Schuldgefühle und Gefühle der Wertlosigkeit 3. pessimistische Zukunftsperspektiven 4. Gedanken an (bzw. erfolgte) Selbstverletzung oder Suizidhandlungen 5. verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit 6. Schlafstörungen 7. verminderter Appetit

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition, ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision

Aufgrund der hohen Symptomüberlappung der Depression und PD veröffentlichte die National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)/National Institute of Mental Health (NIMH)-Arbeitsgruppe Empfehlungen zur Anpassung der Kriterien für die Diagnostik der Depression an PD-Patienten (Marsh et al., 2006). In diesen Kriterien wird u.a. vorgeschlagen, das Auftreten PD-typischer NMS (z. B. Schlafstörungen oder Konzentrationsstörungen) mit zur Diagnose einer Depression bei PD heranzuziehen. Diese wurde hingegen bisher nicht wirklich für die Diagnostik der Depression in der klinischen Routine etabliert.

Klinische Interviews, welche sich auf standardisierte Diagnosekriterien (z. B. DSM-5) beziehen, gelten als Goldstandard für die Diagnose der Depression in Studien (Marsh, 2013). In klinischen Studien werden häufig Ratingskalen verwendet, um anhand von Cut-off-Werten das Vorhandensein und die Schwere von psychiatrischen Symptomen zu erfassen (Torbey et al., 2015). Der Vorteil an Ratingskalen ist, dass sie schnell und wiederholt eingesetzt werden können und quantifizierbar sind. Die tatsächliche Prävalenz wird jedoch möglicherweise unterschätzt, da die Symptome episodisch auftreten können (Marsh, 2013). Bei den Ratingskalen wird zwischen Selbstbeurteilungsskalen und untersucherbasierten Ratingskalen unterschieden (Schrag et al., 2007). Zu den häufig verwendeten untersucherbasierten Ratingskalen zur Erfassung der depressiven Symptome gehören die Hamilton Depression Skala (HAMD) (Hamilton, 1960), die Montgomery-Asperg Depression Rating Skala (MADRS) (Montgomery und Asberg, 1979) und die Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) (Alexopoulos et al., 1988). Häufig verwendete Selbstbeurteilungsskalen zur Erfassung der Schwere der depressiven Symptomatik sind das Beck-Depressions-Inventar (BDI) (Beck et al., 1961), die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond und Snaith, 1983) und die Zung Self-Rating Depression Skala (SDS) (Zung, 1965). Die Geriatrische Depressionsskala (GDS) wurde speziell entwickelt für die Anwendung bei älteren Patienten (Yesavage et al., 1982).

1.2.3 Pathophysiologie

Die zugrunde liegenden Mechanismen der Depression bei PD sind noch unbekannt. Neben den psychosozialen Faktoren und der durch die motorischen Symptome verursachten Einschränkung spielen neurobiologische Faktoren eine relevante Rolle (Marsh, 2013; Chahine et al., 2019). Die pathophysiologischen Faktoren einer Depression basieren auf einem Ungleichgewicht von Neurotransmittern und einem funktionellen Verlust infolge der Krankheitsprogression (Ziemssen und Reichmann, 2007). Neben einer Degeneration dopaminergener Neurone im mesolimbischen System und ventralen Striatum (Weintraub et al., 2005) geht man zusätzlich von einer Abnahme noradrenerger Neurone im Nucleus coeruleus und einem Verlust serotonerger

Einleitung

Neurone in den Raphekernen aus (Braak et al., 2004; Paulus und Jellinger, 1991). Es gibt Hinweise dafür, dass die noradrenergen und dopaminergen Signalwege in den limbischen Regionen bei PD-Patienten mit Depression stärker betroffen sind im Vergleich zu PD-Patienten ohne Depression (Remy et al., 2005).

1.2.4 Therapie

Vor Einleiten einer antidepressiven Therapie sollte zunächst die dopaminerge Behandlung optimiert werden. Dopaminerge Substanzen können eine antidepressive Wirkung haben (Barone, 2011). Der Einsatz von Non-Ergot-Dopaminagonisten wie Pramipexol oder Ropinirol konnte die depressiven Symptome bei PD im Vergleich zu einem Placebo signifikant verbessern (Barone et al., 2010; Pahwa et al., 2007). Auch für den MAO-B-Hemmer Safinamid konnte eine positive Wirkung auf die depressiven Symptome bei PD beobachtet werden (Borghain et al., 2014; Barone et al., 2015). Bestehen die depressiven Symptome nach dem Einsatz der Parkinson-Medikamente weiterhin, bedarf es einer zusätzlichen antidepressiven Therapie. Eine Metaanalyse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antidepressiva bei PD zeigte, dass selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, MAO-B-Hemmer und trizyklische Antidepressiva depressive Symptome signifikant reduzieren im Vergleich zu einem Placebo (Mills et al., 2018).

Nach der S2k-Leitlinie Parkinson-Krankheit wird zur Behandlung der schweren Depression bei PD-Patienten der Einsatz des Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Venlafaxin und des trizyklischen Antidepressivums Desipramin empfohlen (Höglinger et al., 2023; Höglinger et al., 2024). Bei einer mittelgradigen Depression kann neben Venlafaxin auch ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer wie Citalopram oder Sertralin eingesetzt werden. Bei Unruhe oder Schlafstörungen können Mirtazapin, Trazodon oder Amitriptylin in Erwägung gezogen werden. Da selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer selektiv wirken, haben sie ein günstigeres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu den trizyklischen Antidepressiva (Storch et al., 2010; Devos et al., 2008). Aufgrund der

anticholinergen Wirkung der trizyklischen Antidepressiva, welche die kognitive Funktion negativ beeinflussen, wird die Behandlung mit einem trizyklischen Antidepressivum nicht bei älteren PD-Patienten empfohlen (Storch et al., 2010). Neben der Pharmakotherapie kommen bei der Behandlung von Depression bei PD begleitend nicht-pharmakologische Verfahren zum Einsatz: Psychotherapeutische Verfahren wie die kognitive Verhaltenstherapie haben bei PD-Patienten einen signifikant positiven Effekt auf die depressiven Symptome im Vergleich zu einem Placebo (Calleo et al., 2015; Dobkin et al., 2011). Darüber hinaus konnte eine Wirksamkeit von physischen Interventionen bei der Behandlung von Depression bei PD-Patienten nachgewiesen werden (Kim et al., 2023).

Bei schwerer therapieresistenter Depression, Unverträglichkeit der Antidepressiva oder akut lebensbedrohlichen Symptomen (Psychose, Katatonie, Suizidalität) kann eine Elektrokrampftherapie in Betracht gezogen werden (Marsh, 2013). Bei PD-Patienten mit Depression kann die Elektrokrampftherapie die depressiven Symptome und auch die motorischen Symptome rasch reduzieren (Borisovskaya et al., 2016; Takamiya et al., 2021).

1.3 Kognition bei der Parkinson-Krankheit

1.3.1 Epidemiologie

Auch die kognitive Dysfunktion zählt zu den häufigsten NMS bei PD (Munhoz et al., 2015). Kognitive Störungen bei PD können auf einem Kontinuum beschrieben werden, welche im Schweregrad von leichter kognitiver Störung (PD-MCI) bis hin zur PDD reichen. Die Prävalenz für eine PD-MCI liegt bei etwa 25% (Emre et al., 2007). Von einer PDD sind etwa 30% der PD-Patienten betroffen (Aarsland und Kurz, 2010). Das Risiko für PD-Patienten, eine Demenz zu entwickeln, ist somit um das Sechsfache höher als in der Normalbevölkerung (Aarsland et al., 2001; Emre et al., 2007). Jährlich entwickeln etwa 1% der PD-Patienten eine PDD (Aarsland und Kurz, 2010). Während das Risiko einer PDD mit zunehmendem Alter (Reid et al., 2011; Buter et al., 2008) und Schweregrad der PD ansteigt (Levy et al., 2002), wird eine PD-MCI oftmals bereits früh im PD-Krankheitsverlauf diagnostiziert (Santangelo et al., 2015). Die PD-MCI gilt als

eine der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer PDD (Janvin et al., 2006; Pedersen et al., 2017; Hoogland et al., 2019; Aarsland et al., 2017). Als weitere Risikofaktoren für kognitive Verschlechterung gelten ein geringer Bildungsgrad, männliches Geschlecht (Hu et al., 2014), Hyposmie (Swan und Carmelli, 2002), REM-Schlafstörungen (Chahine et al., 2016) und das Vorliegen von vaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus oder ein hoher Body-Mass-Index (Chahine et al., 2019).

1.3.2 Klinische Symptomatik und diagnostische Kriterien der Parkinson-Krankheit mit leichter kognitiver Störung und Parkinson-Demenz

Eine PD-MCI zeigt sich oftmals schon früh im PD-Krankheitsverlauf (Muslimovic et al., 2005; Aarsland et al., 2010). Untersuchungen an neu erkrankten PD-Patienten zeigen, dass 33% der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eine PD-MCI aufweisen (Santangelo et al., 2015). Typischerweise sind bei der PD-MCI die Domänen Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Visuokonstruktion und Gedächtnis beeinträchtigt (Aarsland et al., 2010; Muslimović et al., 2007). Die Symptome nehmen im Verlauf der Erkrankung allmählich zu und können sich zu einer PDD entwickeln (Hobson und Meara, 2015). Patienten mit PDD zeigen insbesondere Defizite in der Aufmerksamkeit (Noe et al., 2004).

Zur Diagnose der PD-MCI muss neben der PD-Diagnose nach den UKBB-Kriterien eine vom Patienten, Angehörigen oder Arzt beobachtete und objektiv erfasste kognitive Leistungsabnahme vorliegen (Litvan et al., 2012). Die kognitiven Defizite führen jedoch in diesem Stadium nicht zu einer merklichen Beeinträchtigung des Funktionsniveaus des Patienten. Für die Diagnose einer PDD müssen demgegenüber signifikante Beeinträchtigungen in den ADL bestehen (Emre et al., 2007), welche eine selbstständige Lebensführung unmöglich machen. Einschränkungen in den ADL müssen primär durch kognitive und dürfen nicht primär durch motorische Einschränkungen verursacht sein, um die Diagnose einer PDD zu rechtfertigen.

Einleitung

Zur Operationalisierung der kognitiven Leistungsabnahme bei der PD-MCI-Diagnose wurde ein zweistufiges Diagnoseverfahren entwickelt (Litvan et al., 2012):

Eine PD-MCI-Diagnose wird auf Level I im Rahmen einer abgekürzten Testung gestellt, wenn eine Abnahme kognitiver Leistung in einem globalen kognitiven Test oder in mindestens zwei neuropsychologischen Tests vorliegt. Die Level-II-Diagnose beinhaltet eine ausführliche neuropsychologische Testung, mit jeweils zwei Tests pro Domäne (Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktion, Sprache, Gedächtnis, Visuokonstruktion). Für die Diagnose müssen Einschränkungen in mindestens zwei Tests (in einer kognitiven Domäne oder in zwei verschiedenen Domänen) vorliegen.

Zur Erfassung der globalen kognitiven Leistung können Screeningverfahren wie das Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005), die Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) (Mattis, 1988), die Scales for Outcomes of Parkinson's disease-cognition (SCOPA-COG) (Marinus et al., 2003) oder die Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS) (Pagonabarraga et al., 2008) eingesetzt werden (Litvan et al., 2012).

1.3.3 Aktivitäten des täglichen Lebens als Kernmerkmal der Demenz

Wesentliches Kriterium für die Diagnose einer PDD ist die durch den kognitiven Abbau bedingte Einschränkung des Patienten, alltägliche Aufgaben zu bewältigen (Dubois et al., 2007). Die alltäglichen Aufgaben einer Person, die zur eigenständigen Selbstversorgung notwendig sind, werden als ADL bezeichnet. Durch die Vielfältigkeit der Symptome bei PD sind nahezu alle Bereiche der ADL beeinträchtigt. Man unterscheidet zwischen basalen ADL (bADL) und instrumentellen ADL (iADL) (Litvan et al., 2012). Zu den bADL zählen Aktivitäten, die für die körperliche Versorgung erforderlich sind wie Körperpflege, Ankleiden oder Nahrungsaufnahme. Die iADL umfassen Aktivitäten mit komplexeren Abläufen wie Nutzung persönlicher oder öffentlicher Verkehrsmittel, Verwaltung der Finanzen, Einkaufengehen oder Essenszubereitung.

Es gibt zahlreiche Verfahren zur Erfassung der ADL bei PD. Die meisten Verfahren erfassen die ADL indirekt über Fragebögen wie der Functional Activities Questionnaire (FAQ) (Pfeffer et al., 1982), der Lawton Index of Activities of Daily Living (IADL) (Lawton und Brody, 1969) oder die Schwab and England Activities of Daily Living Scale (Schwab und England, 1969). Dabei werden entweder der Patient selbst oder ein Angehöriger zu den ADL des PD-Patienten befragt. In Selbsteinschätzungsskalen müssen die Patienten ihre eigene ADL-Leistung beurteilen. Bei der Fremdeinschätzung, wie z. B. bei der Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL) (Hindmarch et al., 1998), wird ein Angehöriger oder eine Pflegeperson zur ADL-Leistung des Patienten befragt. Eine Alternative zu den Fragebögen stellen leistungsbasierte Testverfahren dar, die die ADL-Leistung direkt durch Beobachtung messen wie der Multiple Object Test (MOT) (De Renzi und Lucchelli, 1988). Hier müssen Patienten praktische Aufgaben aus dem alltäglichen Leben bearbeiten und werden anhand der Leistung beurteilt. Die Beurteilung der ADL-Leistung kann auch durch einen Arzt erfolgen. Eine gängige Methode zur Untersuchung der ADL in der Klinik ist der ADL-Teil des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Goetz et al., 2007; Goetz et al., 2008; Fahn, 1987).

1.3.4 Pathophysiologie

Auch hinsichtlich der Pathophysiologie der kognitiven Störungen bei PD sind die zu Grunde liegenden Mechanismen weitgehend unbekannt. Aus Post-mortem-Studien wird auf einen Zusammenhang zwischen Lewy-Körperchen in limbischen und kortikalen Regionen und Demenz bei PD geschlossen (Aarsland et al., 2005). Nach der Braak-Hypothese betrifft die alpha-Synukleinopathie die limbischen Strukturen und schließlich auch neokortikale Regionen (Braak et al., 2003). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass, ähnlich wie bei der Alzheimer-Pathologie, Amyloid-Plaques einen wesentlichen Beitrag zur Entstehung der PDD leisten (Sabbagh et al., 2009).

Auf Neurotransmitterebene scheint insbesondere eine Störung des cholinergen Systems im Zusammenhang mit dem kognitiven Abbau bei PD zu stehen (Liu et al., 2015). Ein Mangel an Acetylcholin im Nucleus basalis Meynert ist mit PDD assoziiert (Bohnen und Albin, 2011). Die Degeneration dopaminergener Neurone in

der Substantia nigra kann ebenfalls einen Einfluss auf die Kognition haben (Halliday et al., 2014). Der zugrundeliegende Mechanismus scheint jedoch komplex zu sein, da die Dopamingabe sowohl zu einer Verbesserung als auch einer Verschlechterung oder keiner Veränderung der kognitiven Störung führen kann (Kulisevsky, 2000).

1.3.5 Therapie

Eine Therapie mit Cholinesterasehemmern kann zu einer Verbesserung der kognitiven Funktion, der Verhaltensstörungen und der ADL bei Patienten mit PDD führen (van Laar et al., 2011; Rolinski et al., 2012). Evidenzen für einen positiven Effekt bei PDD konnten für Rivastigmin und Donepezil (Dubois et al., 2012) gefunden werden. Es gibt Hinweise darauf, dass der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin einen positiven Effekt auf die kognitiven Symptome bei nicht-dementen PD-Patienten haben kann. (Kehagia et al., 2014; Weintraub et al., 2010). Allerdings ist die Evidenz für den Einsatz von Atomoxetin und anderer pharmakologischer Therapien bei PD-MCI bisher noch nicht ausreichend (Ghosh et al., 2020; Sun und Armstrong, 2021).

Zudem können nicht-pharmakologische Behandlungsansätze wie kognitives und körperliches Training eingesetzt werden (Höglinger et al., 2024). Körperliches Training führt nicht nur zur Verbesserung der motorischen Symptome, sondern kann auch NMS wie Stimmung, Kognition oder Schlafstörungen verbessern (Reynolds et al., 2016). Körperliche Trainingsprogramme verbessern signifikant die globale kognitive Funktion, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und mentale Flexibilität bei PD-Patienten (da Silva et al., 2018).

1.4 Assoziation zwischen Depression und Kognition bei der Parkinson-Krankheit

Depressive Symptome und kognitive Störungen treten bei PD häufig komorbid auf. Eine Vielzahl von Studien konnte einen Zusammenhang zwischen kognitivem Leistungsabbau und depressiven Symptomen bei PD in Querschnittsuntersuchungen beobachten (Poletti et al., 2012; Starkstein et al., 1989; Tröster et al., 1995). Dabei scheinen insbesondere die Domänen

Exekutivfunktionen und Gedächtnis mit dem Vorliegen einer Depression assoziiert zu sein (Alzahrani und Venneri, 2015; Szymkowicz et al., 2018; Petkus et al., 2020). PD-Patienten mit Major Depression haben in diesen Domänen eine schlechtere Leistung im Vergleich zu PD-Patienten ohne Depression (Costa et al., 2006). Der Vergleich zwischen Patienten mit und ohne PD-MCI zeigt, dass PD-MCI-Patienten mehr depressive Symptome aufweisen im Vergleich zu kognitiv unauffälligen PD-Patienten (Jones et al., 2016; Kwon et al., 2022).

Eine mögliche Erklärung für das komorbide Auftreten depressiver sowie kognitiver Symptome könnte in den gemeinsamen biochemischen Grundlagen liegen. Strukturelle Magnetresonanztomografie-Studien konnten eine Atrophie des gesamten Gehirns insbesondere der frontalen, okzipitalen und parietalen grauen Substanz bei PDD feststellen (Apostolova et al., 2010). Bei PD-Patienten mit Depression imponiert eine Frontallappenatrophie (Alzahrani und Venneri, 2015). Depression ist assoziiert mit Veränderungen im limbischen System, insbesondere Regionen wie Hippocampus und Amygdala, die auch für das Gedächtnis und andere kognitive Funktionen wichtig sind (Thobois et al., 2017). Auf Neurotransmitterebene wird sowohl bei der PDD als auch bei PD-Patienten mit Depression ein Verlust dopaminerger und noradrenerger Nervenzellen im Locus coeruleus beschrieben (Aarsland et al., 2011; Jellinger, 2000). Die Degeneration serotonerger Zellen in den dorsalen Raphekernen wird ebenso als mögliche Ursache kognitiver Störungen angenommen. Gleichzeitig können diese Pathologien zu den depressiven Symptomen führen (Jellinger, 1991).

1.4.1 Depression als Prädiktor für Kognition

Die Kausalrichtung des Zusammenhangs zwischen depressiven Symptomen und kognitiven Defiziten ist aktuell noch nicht geklärt. Bisher lag der Fokus der Forschung vor allem auf der Untersuchung der Depression als Risikofaktor für den kognitiven Leistungsabbau (Pirogovsky-Turk et al., 2017) und die PDD (Stern et al., 1993; Marder et al., 1995; Lieberman, 2006). Depressive Symptome gelten als Prädiktor für Defizite im Arbeitsgedächtnis, im verbalen Lernen, im verzögerten verbalen Abruf sowie in der globalen Kognition (Jones et al., 2019). Park und Kollegen (2020) untersuchten in einer Längsschnittstudie den Einfluss von depressiven Symptomen auf die kognitive Funktion in einer Kohorte neu

diagnostizierter PD-Patienten mit und ohne Depression. Nach vier Jahren zeigten PD-Patienten mit initialer Depression eine kognitive Verschlechterung im Vergleich zu PD-Patienten ohne Depression. Depressive Symptome bei PD-Patienten stellen zudem einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer PD-MCI dar (Park et al., 2020).

1.4.2 Kognition als Prädiktor für Depression

Allerdings kann es auch im Rahmen der Depression bereits zu kognitiven Beeinträchtigungen wie Konzentrations-, Gedächtnisstörungen sowie verminderter Problemlösefähigkeit kommen (Marsh, 2013). Dadurch ist eine klare Trennung zwischen depressiven Symptomen und dem Auftreten kognitiver Dysfunktion, vereinbar mit der Diagnose eines PD-MCI, oftmals nicht möglich. Bisher wenig untersucht und daher ungeklärt bleibt, ob das Vorliegen kognitiver Störungen ein Risikofaktor für das Auftreten einer mindestens leichten Depression darstellt. Diese Kausalrichtung ist neben dem Einfluss von Depression auf Kognition ebenso denkbar. Das Ausmaß der kognitiven Einschränkung beeinflusst den Umgang mit alltäglichen Problemen. Das Auftreten kognitiver Störungen ist mit einem Defizit an problemorientierten Copingstrategien assoziiert, was wiederum zu mehr depressiven Symptomen, Ängstlichkeit und einer schlechteren Lebensqualität führt (Hurt et al., 2012). Gleichzeitig gehen mit zunehmendem kognitiven Leistungsabbau Bewältigungsstrategien und Selbstregulierungsfähigkeiten als Kompensationsmechanismen der Krankheitssymptome verloren (Jajodia und Borders, 2011; Petkus et al., 2019). In der Folge nimmt der Schweregrad und das Auftreten unterschiedlicher depressiver Symptome aufgrund der vermehrten Wahrnehmung der Auswirkungen kognitiver Störungen zu. PD-Patienten mit kognitiven Störungen haben die Tendenz, sich aus Scham oder mangelndem Selbstwertgefühl sozial zurückzuziehen, ein Verhalten, was in sich den Schweregrad depressiver Symptome potenziell verstärken kann (Glass et al., 2006; Petkus et al., 2019).

Bisher liegen nur wenige Studien vor, welche den Einfluss kognitiven Leistungsabbaus auf die Depression bei PD systematisch untersuchen. Nach Kenntnisstand der Autorin gibt es aktuell zwei veröffentlichte Längsschnittstudien

Einleitung

im spezifizierten Themenbereich: Zhu und Kollegen (2016) konnten zeigen, dass das Vorliegen von ADL-Einschränkungen und der Schweregrad der kognitiven Dysfunktion mit einem höheren Wert im Beck-Depressions-Inventar Revision (BDI-II) (Hautzinger et al., 2006) im Verlauf von fünf Jahren assoziiert war. Das Vorliegen von kognitiven Defiziten hatte jedoch keinen Einfluss auf die Prävalenz des erstmaligen Auftretens einer depressiven Episode innerhalb von fünf Jahren. Als Limitation dieser Studie ist zu erwähnen, dass zur Objektivierung kognitiver Leistungen lediglich eine Screening-Skala verwendet wurde (Marinus et al., 2003), sodass unklar ist, ob kognitive Einschränkungen in bestimmten Domänen das Auftreten einer depressiven Episode begünstigen können.

Befunde von Petkus und Kollegen (2019) zeigen auf, dass domänenspezifische kognitive Einschränkungen, insbesondere im Arbeitsgedächtnis, mit einer höheren Ausprägung depressiver Symptome, reflektiert durch einen höheren GDS-Skalenwert, nach einem Jahr assoziiert waren. Allerdings umfasste die verwendete Batterie der Autoren kein Verfahren zur Testung der kognitiven Flexibilität, Sprache und visuell-konstruktiven Leistungen. Es bleibt demnach aktuell ungeklärt, inwieweit Störungen in diesen kognitiven Domänen mit dem späteren Auftreten depressiver Symptome in Beziehung stehen.

Vorstudien haben gezeigt, dass insbesondere Defizite in den Exekutivfunktionen mit dem Auftreten und dem Schweregrad depressiver Symptome assoziiert sind (Poletti et al., 2012; Alzahrani und Venneri, 2015). Somit ist es im Hinblick auf die Untersuchung von Risikofaktoren einer Depression wichtig, die gesamte Domäne der Exekutivfunktionen miteinzubeziehen.

In den oben genannten Studien ergaben sich Hinweise, dass kognitive Störungen einen Risikofaktor für eine stärkere Ausprägung depressiver Symptome bei PD darstellen. Kognitive Störung wurde dabei unterschiedlich operationalisiert. Leitlinienempfehlungen zur Diagnose kognitiver Störungen wurden bisher nicht berücksichtigt. Es stellt sich daher die Frage, ob die Diagnose eines PD-MCI gemäß den Empfehlungen der MDS Task Force ein Risikofaktor für das Auftreten einer mindestens leichten depressiven Episode darstellt.

1.5 Assoziation zwischen Depression und Aktivitäten des täglichen Lebens bei der Parkinson-Krankheit

Die Fähigkeit, alltägliche Aufgaben zu bewältigen, ist essenziell für ein unabhängiges Leben. Untersuchungen an Probanden ohne PD-Diagnose zeigen, dass Probanden mit kognitiven Beeinträchtigungen ein erhöhtes Risiko haben, innerhalb von zwei Jahren eine depressive Episode zu entwickeln, insbesondere wenn sie zusätzlich leichte Defizite in ihrer Alltagsfunktionalität angeben (Ritchie et al., 1999). Es ist daher denkbar, dass eine Störung kognitiver Leistungen z. B. durch die begleitenden ADL-Defizite als zusätzlicher Umweltstressor wahrgenommen wird, was zu einer stärkeren Ausprägung depressiver Symptome führen kann. Es wird angenommen, dass ADL-Defizite sich parallel zu den kognitiven Defiziten entwickeln (Pedersen et al., 2013) und im Frühstadium (Prodromalphase) einer Demenz zunächst die komplexen iADL-Funktionen betroffen sind (Cahn et al., 1998).

Depressive Patienten weisen neben den kognitiven Störungen auch signifikant mehr ADL-Probleme im Vergleich zu Patienten ohne depressive Symptome auf (Starkstein et al., 1990; Starkstein et al., 2008; Rojo et al., 2003; Tandberg et al., 1997). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass ADL-Einschränkungen das Auftreten einer depressiven Episode prädikieren (Jasinska-Myga et al., 2010). ADL-Einschränkungen sind mit einem höheren BDI-II im Verlauf von fünf Jahren assoziiert (Zhu et al., 2016).

In bisherigen Studien zur Untersuchung des Einflusses von ADL-Einschränkungen auf die Depression wurde nicht zwischen kognitiv- und motorisch-assoziierten ADL differenziert (Jasinska-Myga et al., 2010; Zhu et al., 2024). Da PD-Patienten mit kognitiv-assoziierten ADL-Einschränkungen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PDD aufweisen (Becker et al., 2022a), wäre es interessant zu untersuchen, ob kognitiv-assoziierte ADL-Defizite auch mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen bei PD assoziiert sind.

1.6 Fragestellung

Da sowohl kognitive Störungen als auch Depression mit einer deutlichen Einschränkung der Motorik (Sagna et al., 2014; Weintraub et al., 2004), einer höheren Belastung für die Angehörigen (Martinez-Martin et al., 2015) sowie einer geringeren Lebensqualität (Sagna et al., 2014) einhergehen, ist es wichtig, die Zusammenhänge zwischen kognitiven und depressiven Symptomen zu verstehen. Dies ermöglicht es, diejenigen PD-Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko haben, eine Depression zu entwickeln.

Die Behandlung der Depression ist essenziell für den Verlauf der PD. In einer placebo-kontrollierten Studie mit PD-Patienten mit Major Depression oder Dysthymie war eine Reduzierung der depressiven Symptome mit einer geringeren körperlichen Funktionseinschränkung sowie einer besseren Lebensqualität assoziiert (Menza et al., 2009). Die Behandlung der Depression mit trizyklischen Antidepressiva kann die Notwendigkeit einer dopaminergen Therapie verzögern (Paumier et al., 2012).

Das Ziel der angestrebten Dissertation war die Untersuchung verschiedener Einflussfaktoren auf die Entwicklung und den Verlauf von depressiven Symptomen bei PD. Im Rahmen einer Longitudinalstudie wurde untersucht, ob die Leitliniendiagnose eines PD-MCI sowie Defizite in der globalen kognitiven Leistung, in spezifischen kognitiven Domänen (Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache und Visuokonstruktion) und leichte Einschränkungen in den kognitiv-assoziierten ADL sich negativ auf die Entwicklung und den Verlauf depressiver Symptome vier Jahre später auswirken. Zur Erfassung der depressiven Symptome wurde der BDI-II verwendet, während zur Erfassung der ADL-Einschränkungen der FAQ herangezogen wurde.

Folgende Fragestellungen und Hypothesen wurden untersucht:

Fragestellung 1: Unterscheidet sich die Schwere depressiver Symptome von PD-Patienten mit PD-MCI versus (vs.) ohne kognitive Störung zum Zeitpunkt der Ersttestung (Baseline)?

Einleitung

Hypothese 1: Es wird angenommen, dass PD-MCI-Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung einen höheren BDI-II-Gesamtwert aufweisen, was auf mehr depressive Symptome hinweist, im Vergleich zu kognitiv unauffälligen PD-Patienten.

Fragestellung 2: Welche Variablen sind mit einem erhöhten Risiko für eine mindestens leichte Depression (BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte) bei der Nachuntersuchung durchschnittlich vier Jahre später (Follow-Up) assoziiert? Für die Analyse der Fragestellung 2 werden nur PD-Patienten einbezogen, welche keine Hinweise auf das Vorliegen einer depressiven Episode bei Baseline aufweisen (BDI-II-Gesamtwert < 14 Punkte).

Fragestellung 2a: Stellt die Diagnose eines PD-MCI einen Risikofaktor für die Entwicklung einer mindestens leichten Depression, beurteilt anhand des BDI-II-Gesamtwerts (BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte), dar?

Hypothese 2a: Wir gehen davon aus, dass Patienten mit PD-MCI in der Baseline-Untersuchung ein erhöhtes Risiko haben, durchschnittlich vier Jahre später im Follow-Up eine mindestens leichte Depression (BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte) zu entwickeln im Vergleich zu PD-Patienten ohne kognitive Störung.

Fragestellung 2b: Kann die Baseline-Testleistung in spezifischen kognitiven Domänen und der Gesamtschweregrad kognitiver Einschränkungen eine mindestens leichte Depression (BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte) zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung prädiktieren?

Hypothese 2b: Wir nehmen an, dass neben den globalen kognitiven Einschränkungen, gemessen anhand des MoCA, insbesondere Einschränkungen in den Exekutivfunktionen, der Aufmerksamkeit und dem Gedächtnis in der Baseline-Untersuchung eine mindestens leichte Depression (BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte) zum Zeitpunkt Follow-Up prädiktieren.

Explorative Fragestellung 2c: Inwiefern haben kognitiv-assoziierte ADL-Defizite im FAQ einen Einfluss auf die Entwicklung einer mindestens leichten Depression (BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte) nach vier Jahren?

Fragestellung 3: Welche Variablen prädiktieren einen höheren BDI-II-Gesamtwert und somit mehr depressive Symptome bei Follow-Up in der PD-Gesamtkohorte?

Einleitung

Für die Analyse der Fragestellung 3 und 4 werden alle PD-Patienten einbezogen, welche an einer Follow-Up-Untersuchung teilgenommen haben.

Fragestellung 3a: Kann der Status PD-MCI bei Baseline einen höheren BDI-II-Gesamtwert und somit mehr depressive Symptome zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung prädiktieren?

Hypothese 3a: Es wird angenommen, dass Patienten mit der Diagnose PD-MCI bei Baseline einen höheren BDI-II-Gesamtwert und somit mehr depressive Symptome im Follow-Up aufweisen.

Fragestellung 3b: Kann die Baseline-Testleistung in spezifischen kognitiven Domänen und der Gesamtschweregrad kognitiver Einschränkungen einen höheren BDI-II-Gesamtwert und somit mehr depressive Symptome zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung prädiktieren?

Hypothese 3b: Wir nehmen an, dass neben Einschränkungen in der globalen kognitiven Leistung, gemessen anhand des MoCA, insbesondere Defizite in den Exekutivfunktionen, der Aufmerksamkeit und dem Gedächtnis in der Baseline-Untersuchung einen höheren BDI-II-Gesamtwert und somit mehr depressive Symptome im Follow-Up prädiktieren.

Explorative Fragestellung 3c: Wie beeinflussen kognitiv-assoziierte ADL-Einschränkungen im FAQ die Ausprägung der depressiven Symptome, gemessen anhand des BDI-II-Gesamtwerts, vier Jahre später?

Fragestellung 4: Welche Variablen bei Baseline prädiktieren eine stärkere Veränderung der depressiven Symptome, gemessen anhand der Differenz des BDI-II-Gesamtwerts zwischen den Untersuchungszeitpunkten Baseline und Follow-Up?

Fragestellung 4a: Ist der Status PD-MCI bei Baseline ein Prädiktor für eine stärkere Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts zwischen Baseline und Follow-Up?

Hypothese 4a: Wir nehmen an, dass PD-MCI-Patienten bei Baseline eine stärkere Veränderung im BDI-II-Gesamtwert zwischen den Untersuchungszeitpunkten aufweisen im Vergleich zu PD-Patienten ohne kognitive Störung.

Einleitung

Fragestellung 4b: Kann die Baseline-Testleistung in spezifischen kognitiven Domänen und der Gesamtschweregrad kognitiver Einschränkungen eine stärkere Veränderung im BDI-II-Gesamtwert zwischen Baseline und Follow-Up prädiktieren?

Hypothese 4b: Wir gehen davon aus, dass neben Einschränkungen in der globalen kognitiven Leistung, erfasst mittels des MoCA, insbesondere Defizite in den Exekutivfunktionen, der Aufmerksamkeit und dem Gedächtnis zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung eine stärkere Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten prädiktieren.

Explorative Fragestellung 4c: Wie beeinflussen kognitiv-assoziierte ADL-Einschränkungen zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung die Stärke der Veränderung der depressiven Symptome, beurteilt anhand der Differenz des BDI-II-Gesamtwerts zwischen der Baseline- und Follow-Up-Untersuchung?

2. Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Die für die vorliegende Arbeit verwendeten Daten wurden im Rahmen der „Non-demented patients with Parkinson’s Disease with and without low Amyloid-beta 1-42 in cerebrospinal fluid“ (ABC-PD)-Studie und der „Cognitive-driven ADL impairment as a predictor for Parkinson’s disease dementia“-Studie zwischen 2014 und 2020 erhoben.

2.1.1 Probanden

Im Zeitraum von März 2014 bis April 2018 wurde im Rahmen der ABC-PD-Studie eine große Kohorte aus 260 PD-Patienten für die Ersttestung (Baseline) rekrutiert. Die PD-Patienten wurden in der Parkinson-Ambulanz und Station für Neurodegenerative Erkrankungen der Universitätsklinik Tübingen rekrutiert. Ab Juli 2018 (etwa vier Jahren später) wurden 183 PD-Patienten im Follow-Up im Rahmen der „Cognitive-driven ADL impairment as a predictor for Parkinson’s disease dementia“-Studie nachuntersucht. 77 PD-Patienten konnten nicht nachuntersucht werden.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der ABC-PD-Studie sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
PD gemäß UKBB	Behinderungen, die den Probanden von der Einverständniserklärung abhalten
Alter zwischen 50 und 85 Jahre	andere neurodegenerative Erkrankungen
fähig zur Kommunikation mit dem Untersucher	Teilnahme an klinischer Untersuchung innerhalb 4 Wochen vor Visite
schriftliche Einverständniserklärung des Probanden zur Teilnahme an der Studie	Substanzabhängigkeit mit Ausnahme von Nikotin
keine Teilnahme an einer Medikamentenstudie innerhalb von 4 Wochen vor der Untersuchung	erfüllt die Kriterien einer manifesten Demenz entsprechend ICD-10

PD: Parkinson-Krankheit, ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, UKBB: United Kingdom Brain Bank

2.1.3 Ethikvotum

Die Dissertation erfolgte im Rahmen der „Non-demented patients with Parkinson’s Disease with and without low Amyloid-beta 1-42 in cerebrospinal fluid“ (ABD-PD)-Studie (Baseline) und der „Cognitive-driven ADL impairment as a predictor for Parkinson’s disease dementia“-Studie (Follow-Up). Beide Studien wurden der Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen vorgelegt und von dieser positiv begutachtet (Antragsnummer: Baseline 686/2013BO1 und Follow-Up 284/2018BO2).

2.2 Angewandtes Testmaterial

2.2.1 Demografische Daten

Alter, Geschlecht, Bildungsjahre, Alter bei Erstdiagnose der PD und Erkrankungsdauer in Jahren wurden für jeden Patienten im Rahmen des Baseline-Interviews erhoben. Außerdem wurden Begleiterkrankungen und häusliche Medikation jeweils bei Baseline und Follow-Up erfragt.

Die tägliche Dosis dopaminerger Medikamente wurde durch die Levodopa-äquivalente Tagesdosis in Milligramm (Levodopa Equivalent Daily Dose, LEDD) angegeben (Tomlinson et al., 2010).

2.2.2 Tests zur motorischen Leistungsbeurteilung

Movement Disorder Society - Sponsored Revision of the Unified Parkinson Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)

Zur Beurteilung der motorischen Symptome wurden in der vorliegenden Arbeit der Teil III (Motorische Untersuchung) und Teil B (Motorische Fluktuationen) von Teil IV (Motorische Komplikationen) des MDS-UPDRS (Goetz et al., 2008) herangezogen. Der MDS-UPDRS (Goetz et al., 2008) ist eine überarbeitete Version des UPDRS (Fahn, 1987). Der MDS-UPDRS-III erfasst die Schwere der motorischen Symptome in den verschiedenen Domänen: Sprache, Tremor, Rigor, Bewegungen der Hände und Füße, Gang, Haltung, posturale Stabilität und Bradykinese. Insgesamt müssen durch den Untersucher 18 Items ausgefüllt werden. Für jedes Item können Scores von null bis vier vergeben werden, wobei null für „keine Symptomatik“ und vier für „schwere Symptomatik“ steht. Die Scores der einzelnen Items werden zu einem Gesamtwert von null (keine Beeinträchtigung) bis 132 (maximale Beeinträchtigung) aufaddiert. In die folgenden Analysen wurde der Gesamtwert des MDS-UPDRS-III einbezogen. Der MDS-UPDRS-IV erfasst die motorischen Komplikationen Dyskinesien, motorische Fluktuationen (On-Off-Phänomene) und schmerzhafte Dystonien bei der medikamentösen Behandlung der PD. Für die vorliegende Arbeit wurde lediglich der Teil B (Motorische Fluktuationen) aus dem MDS-UPDRS-IV herangezogen. Der Teil B des MDS-UPDRS-IV besteht aus drei Items, bei denen die Dauer der Off-Phase, die funktionelle Beeinträchtigung durch die Fluktuationen und die Komplexität der motorischen Fluktuationen auf einer Skala von null für „keine Symptomatik“ bis vier für „schwere Symptomatik“ bewertet werden können.

Basierend auf spezifischen Items aus dem MDS-UPDRS wurden die motorischen PD-Subtypen PIGD, tremordominanter und gemischter Subtyp bestimmt (Jankovic et al., 1990; Jankovic und Kapadia, 2001).

Hoehn & Yahr Skala

Die Hoehn & Yahr Skala (Goetz et al., 2004) wurde zur Einschätzung des Schweregrads der PD eingesetzt. Diese gliedert sich in fünf Stadien: unilaterale Symptome (Stadium 1); bilaterale Symptome ohne Gleichgewichtsstörung (Stadium 2); bilaterale Symptome mit Einschränkung posturaler Reflexe (Stadium 3); starke Behinderung, Gehen und Stehen ohne fremde Hilfe noch möglich (Stadium 4); ohne fremde Hilfe an Rollstuhl gebunden oder bettlägerig (Stadium 5).

2.2.3 Test zur Beurteilung der depressiven Symptome

Beck-Depressions-Inventar Revision (BDI-II)

Die Beurteilung der Schwere der depressiven Symptome erfolgte auf Basis des BDI-II (Hautzinger et al., 2006). Es handelt sich um ein Selbstbeurteilungsinstrument bestehend aus 21 Items, die sich auf klinische Symptome der letzten zwei Wochen beziehen. Die Items umfassen Themen wie Traurigkeit, Schuldgefühle, Interesselosigkeit oder Schlafstörungen. Jedes Item enthält vier Antwortmöglichkeiten von null (keine Beschwerden) bis drei (schwere Beschwerden). Der Patient muss sich für eine Antwortmöglichkeit entscheiden. Die Antworten werden zu einem Gesamtwert aufaddiert. Dieser kann maximal 63 Punkte betragen, wobei Werte zwischen 14 und 19 Punkten als milde/leichte Depression, Werte zwischen 20 und 28 Punkten als mittelschwere Depression und Werte ab 29 Punkten als schwere Depression gelten (Hautzinger et al., 2006). In die folgenden Analysen wurde der Gesamtwert des BDI-II einbezogen.

2.2.4 Neuropsychologische Tests zur Diagnose kognitiver Störungen

Die klinische Einstufung zur Klassifikation einer PD-MCI sowie PDD erfolgte gemäß den MDS-Level-II-Kriterien (Litvan et al., 2012; Dubois et al., 2007). Die Diagnose basierte auf den Ergebnissen einer umfassenden neuropsychologischen Testung. Eine Übersicht der neuropsychologischen Tests, die in der Kohorte durchgeführt wurden, ist der Tabelle 3 zu entnehmen. Insgesamt wurden 12 Untertest eingesetzt, um die folgenden kognitiven Domänen abzubilden: Gedächtnis, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen, Visuokonstruktion und Sprache. Die Leistung in den

einzelnen Untertests wurde als z-Wert angegeben. Die Domänenscores wurden durch den Mittelwert der verwendeten Untertests gebildet und ebenfalls als z-Wert angegeben (Tabelle 3). Als Klassifikationskriterium für eine PD-MCI sowie PDD wurde eine Leistung von mehr als 1.5 Standardabweichungen unterhalb der Norm in mindestens zwei Untertests gewählt. Für die PDD-Diagnose müssen zudem ADL-Einschränkungen vorliegen, welche durch einen Neuropsychologen oder Arzt im individuellen Interview erfasst wurden. Alternativ wurden die Patienten der Gruppe der PD-Patienten ohne kognitive Störung zugeordnet (Parkinson's disease no cognitive impairment, PD-NC).

Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) (Morris et al., 1988): Verbale Flüssigkeit, Kategorie „Tiere“

Dieser Test untersucht das semantische Gedächtnis und die Sprache und erfasst Störungen in der verbalen Produktion (Isaacs und Kennie, 1973). Dabei sollen die Probanden innerhalb einer Minute möglichst viele Tiere aufzählen. Der Gesamtwert für diesen Untertest ergibt sich aus der Summe der korrekt genannten Tiere.

CERAD (Morris et al., 1988): Boston Naming Test

Der Boston Naming Test erfasst die sprachliche Fähigkeit des Probanden Objekte zu benennen (Kaplan et al., 1983). Insgesamt werden 15 Items unterschiedlichen Schwierigkeitsgrads (je nach Häufigkeit der Verwendung im Alltag) in Form von Strichzeichnungen präsentiert. Die Summe der korrekten Benennungen ergibt den Gesamtwert.

CERAD (Morris et al., 1988): Wortliste Lernen

Dieser Test untersucht die Fähigkeit des Probanden, neu gelernte Information zu erinnern (Atkinson und Shiffrin, 1971; Rosen et al., 1984). Dabei werden 10 alltägliche Begriffe der Reihe nach präsentiert, die der Proband vorlesen und merken muss. Der Proband muss die 10 Wörter unmittelbar nach der Präsentation wiedergeben. Insgesamt gibt es drei Durchgänge, wobei in jedem die Wörter in einer anderen Reihenfolge präsentiert werden. Der Punktwert ergibt sich aus der Summe der richtig erinnerten Wörter pro Durchgang.

CERAD (Morris et al., 1988): Figuren Abzeichnen

Bei dem Untertest Figuren Abzeichnen wird die konstruktive Praxis geprüft (Rosen et al., 1984). Die Probanden sollen vier einfache geometrische Figuren abzeichnen: einen Kreis, einen Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke und einen Würfel. Dabei werden die Figuren im Verlauf komplexer. Je nach Schwierigkeit werden zwei bis vier Punkte pro Figur vergeben. Maximal können für die vier Figuren 11 Punkte erreicht werden.

CERAD (Morris et al., 1988): Wortliste Abrufen

Dieser Untertest prüft, wie gut sich die Probanden noch an die Wörter aus dem Untertest Wortliste Lernen erinnern können (Rosen et al., 1984; Atkinson und Shiffrin, 1971). Dabei sollen die Probanden möglichst viele Wörter aus der zuvor gelernten Wortliste aus dem Gedächtnis abrufen und aufzählen. Die Punktzahl ergibt sich aus der Summe der korrekt erinnerten Wörter.

CERAD (Morris et al., 1988): Figuren Abrufen

Dieser Untertest prüft das konstruktive Gedächtnis (Rosen et al., 1984). Die Probanden sollen die zuvor abgezeichneten Figuren aus dem Untertest Figuren Abzeichnen aus dem Gedächtnis heraus frei aufzeichnen. Es können maximal 11 Punkte für alle vier Figuren erzielt werden.

Trail Making Test A und B (Reitan, 1992)

Der Trail Making Test erfasst die Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen. Die Probanden sollen dabei Zahlen von 1 bis 25 (Test A) oder Zahlen und Buchstaben (Test B) abwechselnd in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich verbinden. Die Zeit für die Bearbeitung wird dabei gestoppt und als Zielparameter für die Analysen berücksichtigt.

Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter (Thurstone und Thurstone, 1943)

Dieser Untertest prüft die phonematische Flüssigkeit. Die Probanden sollen innerhalb einer Minute möglichst viele Begriffe aufzählen, die mit dem Buchstaben S beginnen. Die Punktzahl resultiert aus der Summe der korrekt genannten S-Wörter.

Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE) (Aster et al., 2006): Zahlen-Symbol-Test

Der Zahlen-Symbol-Test aus der Domäne Arbeitsgeschwindigkeit des WIE untersucht die Fähigkeit, Zahlen mit Symbolen zu assoziieren. Es sind die Zahlen eins bis neun gegeben, wobei zu jeder Zahl ein Symbol zugeordnet ist. Der Proband soll innerhalb von 120 Sekunden unter die einzelnen Zahlen die entsprechenden Symbole zeichnen. Es können maximal 133 Punkte erreicht werden.

Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE) (Aster et al., 2006): Buchstaben-Zahlen-Folgen

Dieser Untertest gehört zur Domäne Arbeitsgedächtnis des WIE. Dem Probanden wird eine Reihe von verschiedenen Buchstaben und Zahlen vorgegeben, die vom Probanden sortiert wiedergegeben werden muss. Dabei sollen die Zahlen in aufsteigender und die Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge wiedergegeben werden. Insgesamt können für diesen Untertest bis zu 21 Punkte erreicht werden.

Leistungsprüfsystem 50+ (LPS 50+) (Sturm et al., 1993): Fragmentierte Wörter

Dieser Untertest erfasst das Abstraktionsvermögen. Es werden 40 Wörter präsentiert, die schwierig zu lesen sind. Der Proband soll diese innerhalb von 120 Sekunden erkennen und den vorhandenen Rechtschreibfehler durchstreichen. Es können maximal 40 Punkte erzielt werden.

Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE) (Aster et al., 2006): Gemeinsamkeiten finden

Dieser Untertest zählt zu der Domäne sprachliches Verständnis des WIE. Er erfasst das allgemeine Abstraktionsvermögen und die sprachliche Fähigkeit sowie logisches Denken. Dem Probanden werden zwei Begriffe vorgegeben und die Aufgabe besteht darin, eine Gemeinsamkeit dieser zwei Begriffe zu nennen. Maximal können 33 Punkte erzielt werden.

Tabelle 3: Übersicht der kognitiven Domänen und der für deren Untersuchung verwendeten Untertests sowie der Testbatterie in Klammern

Kognitive Domäne	Untertests
Gedächtnis	Wortliste Lernen (CERAD)
	Wortliste Abrufen (CERAD)
	Figuren Abrufen (CERAD)
Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis	Zahlen-Symbol-Test (WIE)
	Buchstaben-Zahlen-Folge (WIE)
Exekutive Funktionen	Verbale Flüssigkeit: Tiere (CERAD)
	Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter
	Trail Making Test Part B
Visuokonstruktive Leistungen	Figuren Abzeichnen (CERAD)
	Fragmentierte Wörter (LPS 50 +)
Sprache	Boston Naming Test (CERAD)
	Gemeinsamkeiten finden (WIE)

CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, WIE: Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, LPS 50 +: Leistungsprüfsystem 50+

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Zur Erfassung des allgemeinen kognitiven Leistungsniveaus wurde der MoCA (Nasreddine et al., 2005) eingesetzt. Das Screening-Instrument umfasst Aufgaben zu verschiedenen kognitiven Domänen: Aufmerksamkeit und Konzentration, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache, visuokonstruktive Fähigkeiten, konzeptuelles Denken, Rechnen sowie räumliche und zeitliche Orientierung. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 30, wobei ein Wert unter 26 Punkten als auffällig gilt. In die Analysen der vorliegenden Arbeit wurde der bildungskorrigierte Gesamtwert einbezogen.

2.2.5 Test zur Beurteilung der Aktivitäten des täglichen Lebens

Pfeffer Functional Activities Questionnaire (FAQ)

Die ADL-Einschränkung wurde mittels FAQ erhoben. Der FAQ (Pfeffer et al., 1982) kann sowohl als Selbst- als auch als Fremdbeurteilungsskala eingesetzt werden. Er umfasst 10 Items zur Erfassung der Fähigkeit des Patienten,

Material und Methoden

verschiedene alltägliche Aufgaben des Lebens zu bewältigen. Dabei werden die iADL erfasst. Für jedes Item soll auf einer Skala von null bis drei die Fähigkeit des Patienten bewertet werden (0 = normal oder hat die Aktivität nie durchgeführt, könnte es jetzt jedoch tun, 1 = hat Schwierigkeiten, tut es jedoch selbst oder hat die Aktivität nie getan und hätte jetzt Schwierigkeiten damit, 2 = benötigt Hilfe, 3 = von anderen abhängig). Ein maximaler Gesamtwert von 30 kann erreicht werden. In der vorliegenden Arbeit wurde der FAQ als Patientenselbstbeurteilungsskala eingesetzt. Für die Datenanalyse wurde der Gesamtwert verwendet.

In einer Arbeit von Becker und Kollegen (2020) wurden neue Subscores für den FAQ entwickelt, welche getrennt die kognitiven und die motorischen Aspekte der ADL-Funktionalität erfassen sollen (Becker et al., 2020). Aus beiden Subscores wurde ein FAQ-Quotient gebildet. Der kognitive FAQ-Subscore ergibt sich aus der Summe der Items 1,2,7,8 und 9 dividiert durch den maximal erreichbaren Gesamtwert von 15. Der motorische FAQ-Subscore berechnet sich durch Aufaddieren der Items 3,4,5,6,7,8 und 10 dividiert durch den maximal erreichbaren Gesamtwert von 21. Zur Berechnung des FAQ-Quotienten wird der kognitive FAQ-Subscore durch den motorischen Subscore geteilt:

$$FAQ_Q = \frac{FAQ_C + 1}{FAQ_M + 1}$$

Becker und Kollegen (2020) konnten einen höheren FAQ-Quotienten bei PD-Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung im Vergleich zu Patienten ohne kognitive Defizite beobachten.

2.2.6 Weitere Assessments

Parkinson's Disease Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQ)

Der Parkinson's Disease Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQ) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung der NMS wie Blasen- und Verdauungsstörungen, sexuelle Dysfunktion, kardiovaskuläre Störungen, Apathie, Halluzinationen, Depression, Angststörungen, kognitive Störungen und Schmerzen bei PD (Chaudhuri et al., 2006b).

Material und Methoden

Er besteht aus 30 Items, die der Patient jeweils mit „Ja“ (= 1 Punkt) oder „Nein“ (= 0 Punkte) beantworten kann. Es können maximal 30 Punkte erreicht werden, was einer maximalen Ausprägung der NMS entspricht.

Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease - Short Version (QUIP-S)

Die Kurzversion des Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP-S) ist ein Fragebogen zur Erfassung von Impulskontrollstörungen bei PD (Weintraub et al., 2009). Die Kurzversion besteht aus acht Fragen und erfasst die Impulskontrollstörungen Pathologisches Glücksspiel, Hypersexualität, Impulsives Einkaufen und Binge-Eating. Die Patienten können mit „Ja“ oder „Nein“ antworten. Die Summe der „Ja“-Antworten ergibt den Gesamtwert, wobei ein höherer Wert auf das Vorliegen von impulsivem Verhalten hindeutet.

Parkinson's Disease Questionnaire 39 (PDQ-39)

Der Parkinson's Disease Questionnaire 39 (PDQ-39) ist eine Selbstbeurteilungsskala zur Erfassung der Lebensqualität von PD-Patienten (Peto et al., 1995). Der Fragebogen besteht aus 39 Items, die in acht Subskalen eingeteilt werden: Mobilität, Alltagsaktivitäten, emotionales Wohlbefinden, Stigma, Soziale Unterstützung, Kognition, Kommunikation, körperliches Unbehagen. Jede Frage kann mit „Niemals“ (= 0 Punkte), „Selten“ (= 1 Punkt), „Manchmal“ (= 2 Punkte), „Häufig“ (= 3 Punkte) oder „Immer“ bzw. „Kann ich überhaupt nicht“ (= 4 Punkte) beantwortet werden. In die Analysen der vorliegenden Arbeit wurde der transformierte Gesamtwert einbezogen, wobei ein Wert von 100 die schlechteste Lebensqualität darstellt.

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Die Epworth Sleepiness Scale (ESS) ist ein Test zur Beurteilung der Tagesschläfrigkeit (Johns, 1991). Die Selbstbeurteilungsskala erfasst, wie wahrscheinlich Patienten in verschiedenen alltäglichen Situationen einschlafen. Die acht Fragen können jeweils mit null (niemals) bis drei (hoch) beantwortet werden und werden zur Gesamtsumme (maximal 24) addiert.

2.3 Durchführung

Die Untersuchung fand in der Studienambulanz der neurologischen Universitätsklinik Tübingen statt. Zunächst wurden die Patienten für die Baseline-Untersuchung telefonisch über die Studie informiert. Bei Bereitschaft zur Studienteilnahme wurde ein Untersuchungstermin vereinbart. Die schriftliche Studieninformation und Einwilligungserklärung wurden den Patienten vor dem Termin zugeschickt. Nach Einholen der Einverständniserklärung erfolgte vor der ersten Studienmaßnahme die Erhebung der demografischen Daten sowie die neurologische Anamnese. Die Erfassung der depressiven Symptome mittels BDI-II und der ADL-Einschränkungen mittels FAQ erfolgte vor Ort. Die Untersuchung der motorischen Beeinträchtigung wurde durch eine erfahrene Mitarbeiterin der Universitätsklinik durchgeführt. Im Anschluss folgte die neuropsychologische Untersuchung. Die Gesamtdauer der Untersuchung betrug 2.5 bis 3 Stunden. Am Ende der Untersuchung erhielten die Patienten die übrigen Fragebögen zur Erfassung der NMS in einem frankierten Rücksendeumschlag, mit der Bitte, diese zu Hause zu bearbeiten. Die Follow-Up-Untersuchung erfolgte in ähnlicher Reihenfolge.

2.4 Statistische Analyse

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics Version 27 für Windows 10. Die Anwendung des Shapiro-Wilk-Tests ergab keine Normalverteilung der Daten, weshalb eine non-parametrische Teststatistik verwendet wurde. Ein p -Wert von ≤ 0.05 wurde in allen nachfolgenden Analysen als signifikant gewertet. Die Daten wurden deskriptiv durch den Median und die Range (Minimum – Maximum-Wert) beschrieben und die Angaben zu Häufigkeiten in Prozent dargestellt.

Für die Drop-Out-Analyse wurde die Follow-Up-Kohorte mit der Drop-Out-Kohorte zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung verglichen. Dies erfolgte bei kategorialen Variablen mit Kreuztabellen und Chi²-Tests. Bei kontinuierlichen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Außerdem wurde für den Vergleich zwischen Follow-Up- und Drop-Out-Kohorte hinsichtlich des MoCA- und BDI-II-Gesamtwerts jeweils eine binär logistische Regressionsanalyse

durchgeführt. Wesentliche klinisch-demografische Unterschiede zwischen Follow-Up- und Drop-Out-Kohorte wurden für die Analyse berücksichtigt und als Kovariaten in die logistische Regression aufgenommen.

Zur Überprüfung, inwiefern sich für die Fragestellungen 2 bis 4 relevante klinische Daten im Verlauf verändern, wurden im Rahmen einer Voranalyse die klinischen Daten der Follow-Up-Kohorte bei Baseline und bei Follow-Up gegenübergestellt. Dies erfolgte bei kategorialen Variablen mit Kreuztabellen und Chi²-Tests. Bei kontinuierlichen Variablen wurde der Wilcoxon-Test eingesetzt.

Fragestellung 1: Für die deskriptive Statistik wurden PD-Patienten mit und ohne PD-MCI zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung miteinander verglichen und auf mögliche Gruppenunterschiede im klinisch-demografischen Profil untersucht. Dies erfolgte bei kategorialen Variablen mit Kreuztabellen und Chi²-Tests. Bei kontinuierlichen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Zur Überprüfung, ob der BDI-II-Gesamtwert mit der kognitiven Einstufung assoziiert ist, wurde eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt mit dem BDI-II-Gesamtwert bei Baseline als unabhängige Variable und dem kognitiven Status (PD-NC vs. PD-MCI) als abhängige Variable. Wesentliche klinisch-demografische Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne PD-MCI wurden für die Analyse berücksichtigt und als Kovariaten in die logistische Regression aufgenommen.

Fragestellung 2: Für die Analyse der Fragestellung 2 wurden nur PD-Patienten einbezogen, die keine Hinweise auf das Vorliegen einer depressiven Episode bei Baseline aufwiesen (BDI-II-Gesamtwert < 14 Punkte).

Fragestellung 2a: Zur Überprüfung, ob der Status PD-MCI das Risiko für eine mindestens leichte Depression (BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte) erhöht, wurde das relative Risiko berechnet.

Fragestellung 2b und 2c: Anhand von binär logistischen Regressionsanalysen wurde überprüft, inwieweit die Leistung im MoCA und in den verschiedenen kognitiven Domänen sowie in den FAQ-Subscores bei Baseline eine mindestens leichte Depression (BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte) im Follow-Up prädiktieren können.

Material und Methoden

Wesentliche klinisch-demografische Unterschiede zwischen PD-Patienten mit und ohne PD-MCI wurden dabei berücksichtigt und als Kovariaten in das Modell aufgenommen.

Fragestellung 3: Für die Analyse der Fragestellung 3 und 4 wurden alle PD-Patienten einbezogen, welche an der Follow-Up-Untersuchung teilgenommen haben. Zur Untersuchung, ob die Diagnose PD-MCI, die Leistung im MoCA und in den verschiedenen kognitiven Domänen sowie in den FAQ-Subscores zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung einen höheren BDI-II-Gesamtwert im Follow-Up prädiktieren können, wurden multiple lineare Regressionsanalysen durchgeführt mit dem BDI-II-Gesamtwert im Follow-Up als abhängige Variable. Wesentliche klinisch-demografische Unterschiede zwischen PD-Patienten mit und ohne PD-MCI wurden dabei berücksichtigt und als Kovariaten in das Modell aufgenommen.

Fragestellung 4: Als Maß zur Beurteilung von Änderungen im Schweregrad depressiver Symptome wurden Differenzwerte (Follow-Up BDI-II-Gesamtwert – Baseline BDI-II-Gesamtwert) berechnet. Zur Überprüfung, inwieweit sich die Diagnose PD-MCI, die Leistung im MoCA und in den verschiedenen kognitiven Domänen sowie in den FAQ-Subscores zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung auf die Stärke der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts im Verlauf auswirken, wurden multiple lineare Regressionsanalysen durchgeführt mit dem Betrag der BDI-II-Differenzwerte als abhängige Variable. Wesentliche klinisch-demografische Unterschiede zwischen PD-Patienten mit und ohne PD-MCI wurden dabei berücksichtigt und als Kovariaten in das Modell aufgenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Stichprobe

Im Rahmen der Erstuntersuchung wurden 260 PD-Patienten rekrutiert und in die ABC-PD-Kohorte eingeschlossen. Davon erfolgte bei 183 Patienten eine Verlaufsuntersuchung bei Follow-Up. Die Gründe für die 77 Patienten, nicht an einer zweiten Studienvisite teilzunehmen, sind detailliert in Abbildung 1 aufgelistet (Drop-Outs ohne Follow-Up). Neben Mortalität (n = 18, 23.38%), verschlechtertem Gesundheitszustand (n = 16, 20.78%) und Demenz (n = 2, 2.60%) konnten 7 (9.09%) wegen unbekannter Adresse nicht kontaktiert werden, und 32 (41.56%) hatten einer erneuten Studienteilnahme nicht zugestimmt. Darüber hinaus wurden 2 Patienten (2.60%) mit Follow-Up-Daten aufgrund von Zusatzerkrankungen, welche neben der PD mit der Kognition interferieren, und 13 weitere Patienten aufgrund eines fehlenden BDI-II-Gesamtwerts nicht in die Analysen einbezogen (Drop-Outs mit Follow-Up).

Grundlage der Analyse für Fragestellung 1, 3 und 4 bildete das Datenset der 170 Patienten mit Follow-Up-Untersuchung. Für die Fragestellung 2 wurden 30 Patienten aufgrund eines BDI-II-Gesamtwerts ≥ 14 Punkten bei Baseline zusätzlich ausgeschlossen. Somit gingen in die statistische Analyse zur Beantwortung der Fragestellung 2 Daten von insgesamt 140 Patienten ein.

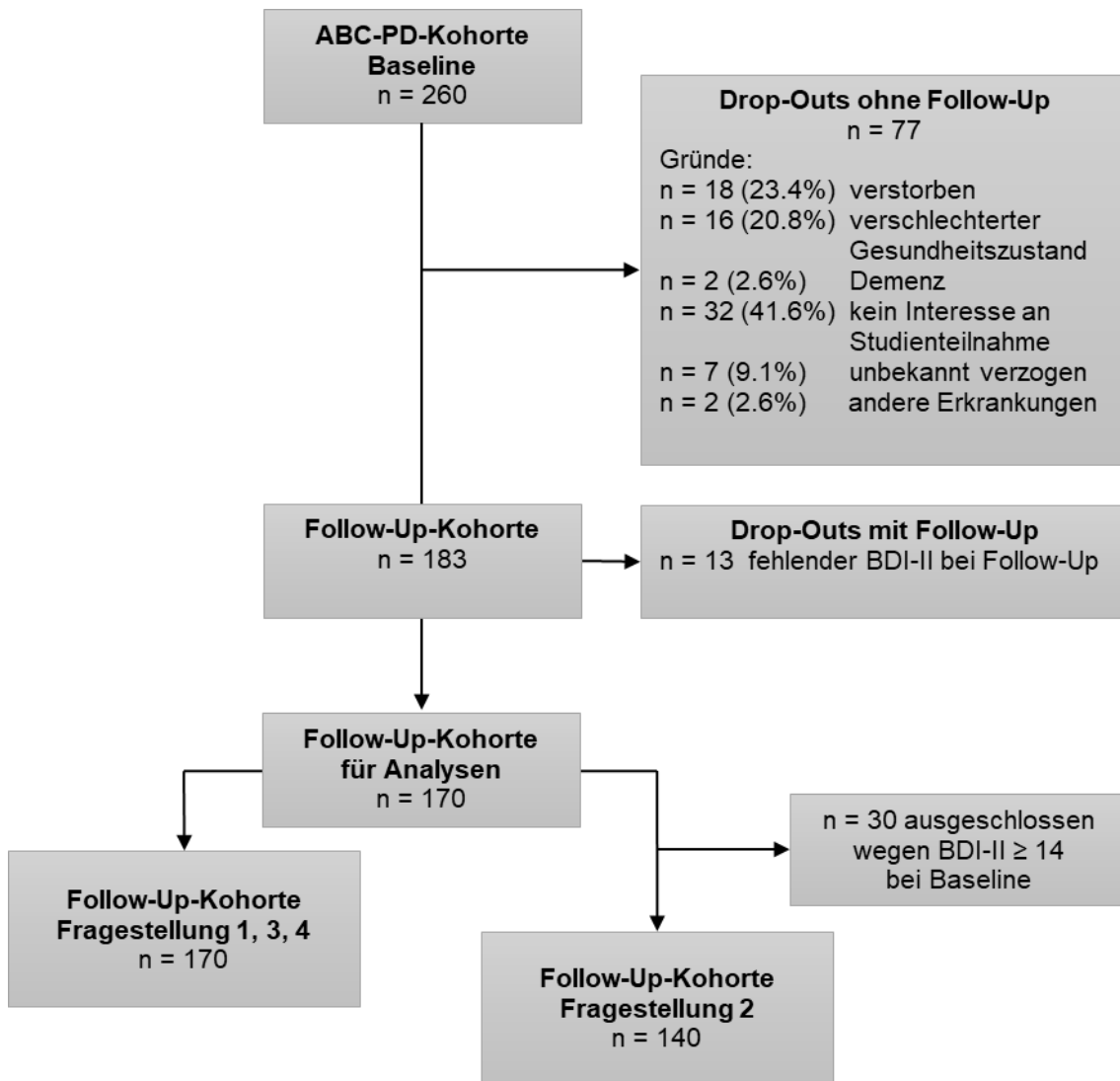


Abbildung 1: Übersicht über die Anzahl aller Studienpatienten (ABC-PD-Kohorte) sowie der Teilnehmer mit (Follow-Up-Kohorte) und ohne Folgeuntersuchung (Drop-Outs ohne Follow-Up)

n: Anzahl, ABC-PD: Non-demented patients with Parkinson's Disease with and without low Amyloid-beta 1-42 in cerebrospinal fluid, BDI-II: Beck-Depressions-Inventar Revision

3.2 Fehlende Datenwerte

In den Baseline-Daten der Untertests phonematische Flüssigkeit und Gemeinsamkeiten finden fehlten in der Follow-Up-Kohorte für die Analysen jeweils Werte eines Patienten (0.59%). Außerdem fehlten in den Daten des Trail Making Test B Werte von zwei Patienten (1.18%). Eine Auflistung weiterer

fehlender Daten der Follow-Up-Kohorte bei Baseline und Follow-Up ist im Anhang aufgeführt (Anhang A1). Diese wurden in den Analysen zur Beantwortung der Fragestellung 1 bis 4 als fehlende Werte berücksichtigt und nicht in die Berechnungen miteinbezogen.

3.3 Gegenüberstellung der Follow-Up-Kohorte und Drop-Out-Kohorte

Zur Überprüfung von Verzerrungseffekten aufgrund der Studienabbrecher oder des Ausschlusses von Patienten ohne BDI-II (Drop-Out-Kohorte), wurden die Daten der Follow-Up-Kohorte ($n = 170$) und der Drop-Out-Kohorte ($n = 90$) gegenübergestellt. Drop-Outs mit und ohne Follow-Up wurden hierfür zu einer Drop-Out-Kohorte ($n = 90$) zusammengefasst. Patienten der Drop-Out-Kohorte waren im Mittel etwa 5 Jahre älter ($p = 0.001$) und im Mittel 4 Jahre später an PD erkrankt ($p = 0.006$). Zudem nahmen Patienten der Drop-Out-Kohorte eine höhere Dosis dopaminerger Medikamente ein ($p = 0.029$). Alle übrigen in Tabelle 4 aufgeführten demografischen und klinischen Variablen unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen Patienten der Follow-Up-Kohorte und Patienten der Drop-Out-Kohorte.

Ergebnisse

Tabelle 4: Demografische und klinische Daten aller Studienteilnehmer bei Baseline aufgeteilt nach Teilnehmern mit (Follow-Up-Kohorte) und ohne Follow-Up-Untersuchung bzw. ohne BDI-II (Drop-Out-Kohorte)

Variable		Studien- teilnehmer gesamt n = 260	Follow-Up- Kohorte n = 170	Drop-Out- Kohorte n = 90	p- Wert ^a
Geschlecht männlich (n/%)		162/62.31	105/61.76	57/63.33	0.80
Alter (Jahre)		66.14 (48.07 – 83)	64.94 (48.07– 79.34)	69.82 (49 – 83)	0.001
Bildung (Jahre)		13 (8 – 21)	13 (8 – 21)	13 (8 – 21)	0.08
Alter bei Diagnose (Jahre)		60.92 (36.43 – 80.25)	59.55 (39 – 77.63)	63.45 (36.43 – 80.25)	0.006
Familien- stand (n/%)	alleinlebend	47/18.08	30/17.65	17/18.89	0.91
	in Partnerschaft	212/81.54	139/81.76	73/81.11	
	keine Angaben	1/0.38	1/0.58	0/0	
Erkrankungsdauer (Jahre)		4.14 (0 – 20.64)	3.68 (0.01 – 20.64)	5.28 (0 – 18.40)	0.08
MDS-UPDRS-III- Gesamtwert		25 (1 - 66)	24 (4 – 58)	25 (1 – 66)	0.26
Hoehn & Yahr Stadium (n/%)	1	34/13.08	23/13.53	11/12.22	0.33
	2	151/58.08	104/61.18	47/52.22	
	3	72/27.69	41/24.12	31/34.44	
	4	3/1.15	2/1.18	1/1.11	
	5	0/0	0/0	0/0	
Motorischer Subtyp (n/%)	tremor- dominant	72/27.69	49/28.82	23/25.56	0.80
	gemischt	33/12.69	22/12.94	11/12.22	
	PIGD	154/59.23	98/57.65	56/62.22	
LEDD (mg)		508.5 (0 – 1966.50)	460 (0 – 1874)	565 (0 – 1966.50)	0.029
Antidepressiva-Einnahme (n/%)		52/20	30/17.65	22/24.44	0.17

Sofern nicht anders gekennzeichnet sind die Werte in Median und Range (Minimum - Maximum) angegeben, ^a Vergleich zwischen Follow-Up-Kohorte und Drop-Out-Kohorte, n: Anzahl, mg: Milligramm, MDS-UPDRS-III: Movement Disorder Society - Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, PIGD: Posturale Instabilität und Gangstörung, LEDD: Levodopa-äquivalente Tagesdosis

Ergebnisse

Des Weiteren wurden die Follow-Up-Kohorte ($n = 170$) und Drop-Out-Kohorte ($n = 90$) hinsichtlich des BDI-II- und MoCA-Gesamtwerts verglichen. Bei Baseline betrug der Median des BDI-II-Gesamtwerts in der Follow-Up-Kohorte 7 (Range: 0 – 36) und in der Drop-Out-Kohorte 8.5 (Range: 0 – 27) (Abbildung 2). Die Drop-Out-Kohorte wies tendenziell mehr depressive Symptome bei Baseline auf im Vergleich zur Follow-Up-Kohorte, erfasst durch höhere Werte des BDI-II, was statistisch jedoch nicht abgesichert werden konnte (ohne Kovariaten: $U = 6679.50$, $Z = -1.69$, $p = 0.09$; Binär logistische Regression mit Alter, Diagnosealter und LEDD als Kovariaten: $B = -0.01$, $p = 0.55$; Model Fit: $\text{Chi}^2(4) = 14.75$, $p = 0.005$; Nagelkerkes $R^2 = 0.076$, siehe Anhang A2).

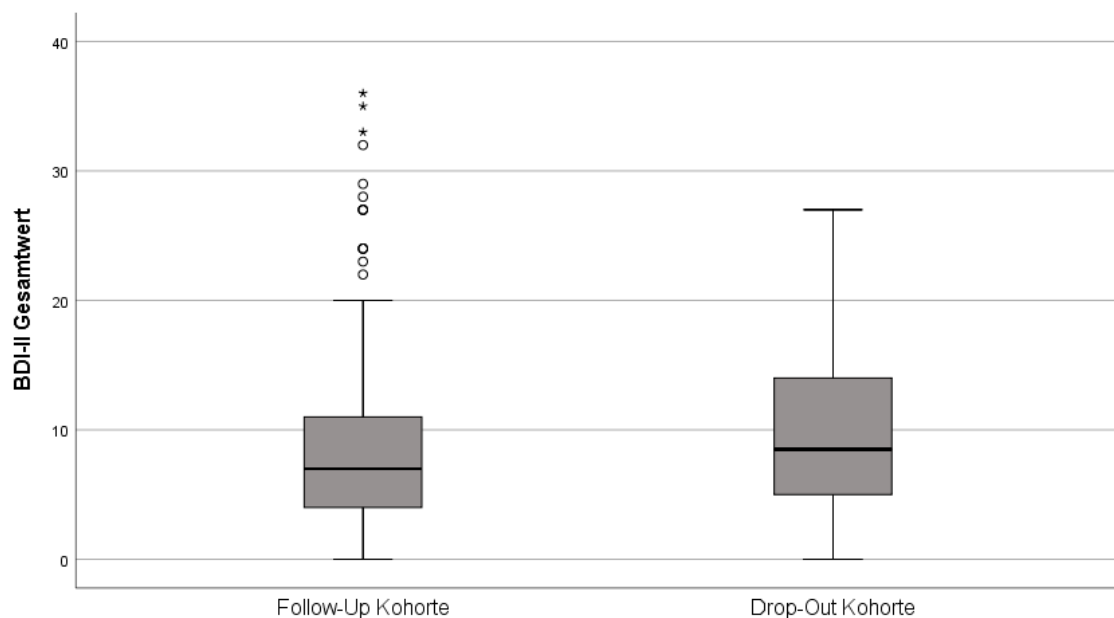


Abbildung 2: Boxplots des BDI-II-Gesamtwerts getrennt dargestellt für die Teilnehmer der Follow-Up-Kohorte ($n = 170$) und der Drop-Out-Kohorte ($n = 90$) bei Baseline

n: Anzahl, BDI-II: Beck-Depressions-Inventar Revision

Der Median des MoCA-Gesamtwerts betrug in der Follow-Up-Kohorte 26 (Range: 16 – 30) und in der Drop-Out-Kohorte 24 (Range: 14 – 30) (Abbildung 3). Die Drop-Out-Kohorte erzielte einen geringeren Gesamtwert im MoCA als

Ergebnisse

globales Maß für das kognitive Leistungsniveau, korrigiert um den potenziellen Einfluss von Alter, Diagnosealter sowie LEDD ($B = 0.10$, $p = 0.02$; Model Fit: $\text{Chi}^2(4) = 19.92$, $p < 0.001$; Nagelkerkes $R^2 = 0.102$, siehe Anhang A3).

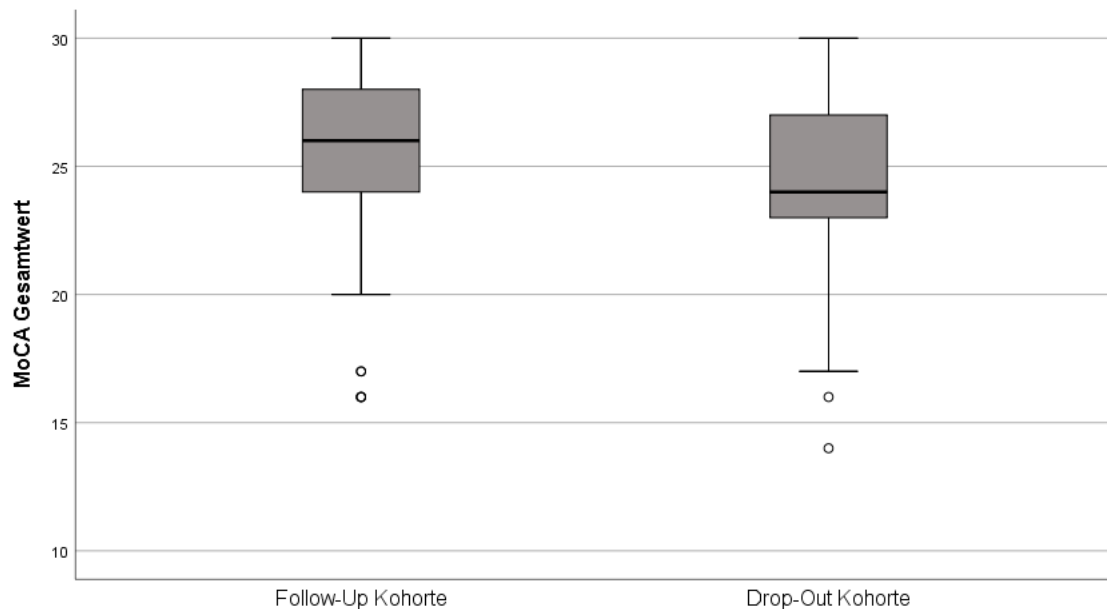


Abbildung 3: Boxplots des MoCA-Gesamtwerts getrennt dargestellt für die Teilnehmer der Follow-Up-Kohorte ($n = 170$) und Drop-Out-Kohorte ($n = 90$) bei Baseline

n: Anzahl, MoCA: Montreal Cognitive Assessment

3.4 Charakteristika der Follow-Up-Kohorte bei Baseline und Follow-Up

Eine Übersicht über die klinischen Daten der Studienkohorte zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-Up-Untersuchung ist Tabelle 5 zu entnehmen. Zur Überprüfung, inwiefern sich für die Fragestellungen 2 bis 4 relevante klinische Daten im Verlauf verändern, wurden im Rahmen einer Voranalyse die klinischen Daten der Follow-Up-Kohorte bei Baseline und bei Follow-Up gegenübergestellt. PD-Patienten wiesen in der Follow-Up-Untersuchung eine signifikante Verschlechterung im Vergleich zur Baseline-Untersuchung im MDS-UPDRS-IV

Ergebnisse

auf. Im MDS-UPDRS-IV wird die Dauer motorischer Fluktuationen ($p < 0.001$), die daraus entstehenden funktionellen Beeinträchtigungen ($p = 0.013$) und die Komplexität der motorischen Fluktuationen ($p = 0.012$) abgebildet. In allen diesen Dimensionen der Skala konnte eine Zunahme des Störungsbildes motorischer Fluktuationen über die Visitenzeiträume verzeichnet werden. Außerdem nahmen PD-Patienten in der Follow-Up-Untersuchung mehr dopaminerge Medikation ein und hatten daher eine höhere LEDD im Vergleich zur Baseline-Untersuchung ($p < 0.001$). Zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung hatten PD-Patienten statistisch signifikant mehr chronische Begleiterkrankungen als zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung ($p < 0.001$) und wiesen zudem statistisch signifikant höhere Werte im PD-NMS-Gesamtwert ($p < 0.001$) und im ESS-Gesamtwert ($p = 0.017$) auf, hinweisend auf das Vorliegen von mehr NMS sowie einer erhöhten Tagesschläfrigkeit zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung. Auch im PDQ-39 gaben die PD-Patienten zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung statistisch signifikant höhere Werte an als zur Baseline-Untersuchung ($p < 0.001$), was auf eine schlechtere Lebensqualität hindeutet. Hinsichtlich der ADL-Einschränkungen erfasst durch den FAQ hatten PD-Patienten lediglich im kognitiven Subscore einen höheren Wert ($p = 0.027$) im Vergleich zur Baseline-Untersuchung. Dies bedeutet, dass mehr kognitiv-assoziierte ADL-Einschränkungen zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung vorlagen.

Tabelle 5: Klinische Daten der Follow-Up-Kohorte (n = 170) bei Baseline und bei Follow-Up

Variable		Baseline	Follow-Up	p-Wert ^a
Motorik				
MDS-UPDRS-III-Gesamtwert		24 (4 – 58)	25.5 (3 – 68)	0.27
Hoehn & Yahr Stufe (n/%)	1	23/13.52	10/5.88	0.15
	2	104/61.18	90/52.94	
	3	41/24.11	36/21.18	
	4	2/1.18	4/2.35	
	5	0/0	2/1.18	
Motorischer Subtyp (n/%)	tremordominant	49/28.82	28/16.47	0.16
	gemischt	22/12.94	18/10.59	
	PIGD	98/57.65	94/55.29	
	unbekannt	0/0	1/0.59	
MDS-UPDRS-IV: Motorische Fluktuationen	Dauer Off-Phase	0 (0 – 2)	0 (0 – 2)	<0.001
	Funktionelle Beeinträchtigung	0 (0 – 3)	0 (0 – 4)	0.013
	Komplexität	0 (0 – 4)	0 (0 – 4)	0.012
Medikation und Begleiterkrankungen				
LEDD (mg)		460 (0 – 1874)	682 (52 – 1950)	<0.001
Antidepressiva-Einnahme (n/%)		30/17.65	38/22.35	0.28
Chronische Begleiterkrankungen		3 (1 – 11)	3 (0 – 13)	<0.001
Nicht-motorische Symptome				
PD-NMS-Gesamtwert		7 (0 – 23)	9 (0 – 26)	<0.001
PDQ-39 transformierter Gesamtwert		2.67 (0 – 17.77)	4.21 (0 – 18.62)	<0.001
ESS-Gesamtwert		8 (0 – 23)	9 (0 – 24)	0.017
QUIP-Gesamtwert		0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0.52
Aktivitäten des täglichen Lebens				
FAQ-Gesamtwert		0 (0 -21)	1 (0 – 28)	0.06
- motorischer FAQ-Subscore		0 (0 – 0.71)	0 (0 – 0.95)	0.38
- kognitiver FAQ-Subscore		0 (0 – 0.67)	0 (0 – 0.93)	0.027
- FAQ-Quotient > 1 (n/%)		40/23.53	51/30	0.18

Sofern nicht anders gekennzeichnet sind die Werte in Median und Range (Minimum - Maximum) angegeben, ^a Vergleich zwischen Baseline und Follow-Up, n: Anzahl, mg: Milligramm, MDS-UPDRS: Movement Disorder Society - Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, PIGD: Posturale Instabilität und Gangstörung, LEDD: Levodopa-äquivalente Tagesdosis, PD-NMS: Parkinson's Nonmotor Symptoms Questionnaire, PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire, ESS: Epworth Sleepiness Scale, QUIP: Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease, FAQ: Functional Assessment Questionnaire

Ergebnisse

Darüber hinaus wurde im Rahmen der Voranalyse untersucht, inwiefern sich die Gesamtwerte im BDI-II sowie im MoCA zwischen der Baseline- und der Follow-Up-Untersuchung verändert haben. Vergleicht man die Mediane des BDI-II-Gesamtwerts, lag der Wert bei Baseline bei 7 (Range: 0 – 36) und bei Follow-Up bei 9 (Range: 0 – 35) (Abbildung 4). In der Follow-Up-Untersuchung wiesen die PD-Patienten statistisch signifikant mehr bzw. schwerer ausgeprägte depressive Symptome auf als in der Baseline-Untersuchung, abgebildet durch höhere Gesamtwerte im BDI-II ($z = -5.10, p < 0.001$).

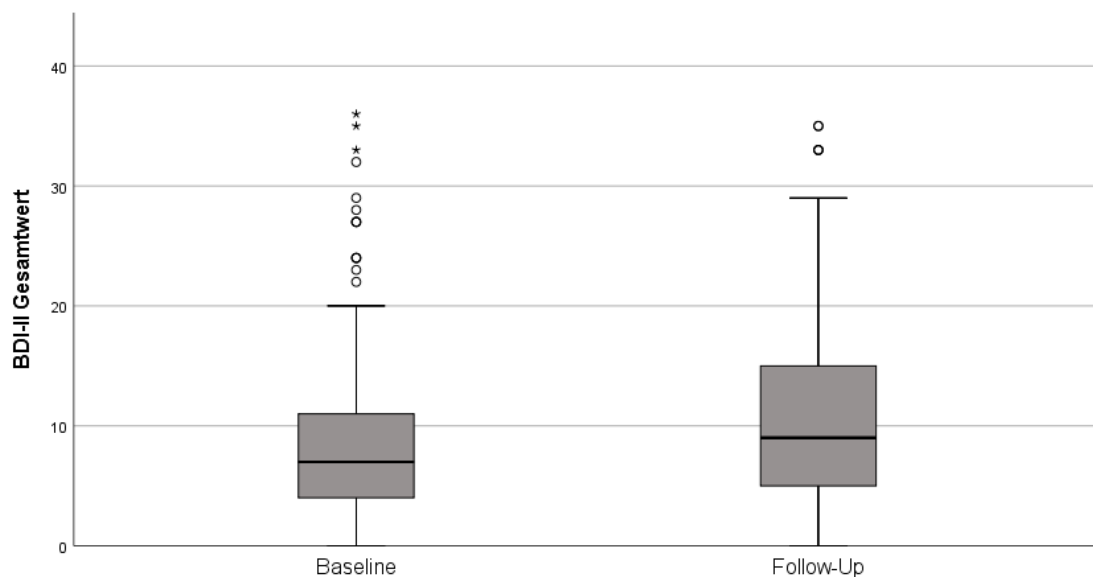


Abbildung 4: Boxplots des BDI-II-Gesamtwerts getrennt dargestellt für Baseline- und Follow-Up-Untersuchung für Teilnehmer der Follow-Up-Kohorte (n = 170)

n: Anzahl, BDI-II: Beck-Depressions-Inventar Revision

Der Median des MoCA-Gesamtwerts betrug bei Baseline 26 (Range: 16 – 30) und bei Follow-Up 26 (Range: 10 – 30) (Abbildung 5). Statistisch zeigten PD-Patienten eine signifikant schlechtere globale kognitive Leistung, gekennzeichnet durch eine geringere Punktzahl im MoCA in der Follow-Up- im Vergleich zur Baseline-Untersuchung ($z = -3.45, p = 0.001$).

Ergebnisse

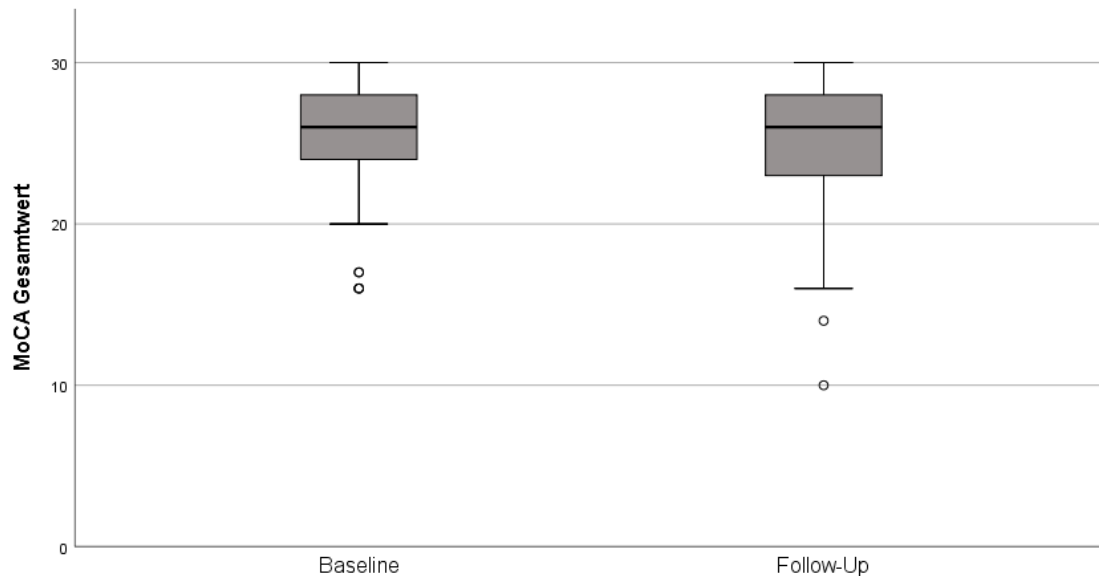


Abbildung 5: Boxplots des MoCA-Gesamtwerts getrennt dargestellt für Baseline- und Follow-Up-Untersuchung für Teilnehmer der Follow-Up-Kohorte (n = 170)

n: Anzahl, MoCA: Montreal Cognitive Assessment

Zusätzlich wurde für die Bearbeitung der Fragestellung 2 untersucht, wie viele PD-Patienten zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-Up-Untersuchung einen BDI-II-Gesamtwert oberhalb des Cut-Off-Werts von 14 Punkten aufwiesen. Bei Baseline wiesen 30 (17.65%) von 170 PD-Patienten einen BDI-II-Gesamtwert von 14 Punkten oder größer auf und zeigten demnach Hinweise auf das Vorliegen einer mindestens leichten Depression (Abbildung 6). In der Follow-Up-Untersuchung hatten 49 (28.82%) PD-Patienten einen BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkten. Demnach hatten in der Follow-Up-Untersuchung signifikant mehr PD-Patienten Werte im BDI-II oberhalb des definierten Cut-off-Wertes für das Vorliegen einer mindestens leichten depressiven Störung im Vergleich zur Baseline-Untersuchung ($\chi^2(1) = 9.82, p = 0.002$). Von den 170 PD-Patienten hatten 23 (13.53%) Patienten sowohl bei Baseline als auch bei Follow-Up einen BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkten. Insgesamt zeigten lediglich 7 (4.12%)

Ergebnisse

PD-Patienten bei Baseline einen BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkten und bei Follow-Up einen BDI-II-Gesamtwert < 14 Punkten. Von den 140 PD-Patienten mit einem BDI-II-Gesamtwert < 14 Punkten bei Baseline entwickelte sich bei 26 (18.57%) PD-Patienten im Verlauf der Longitudinaluntersuchung ein BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkten.

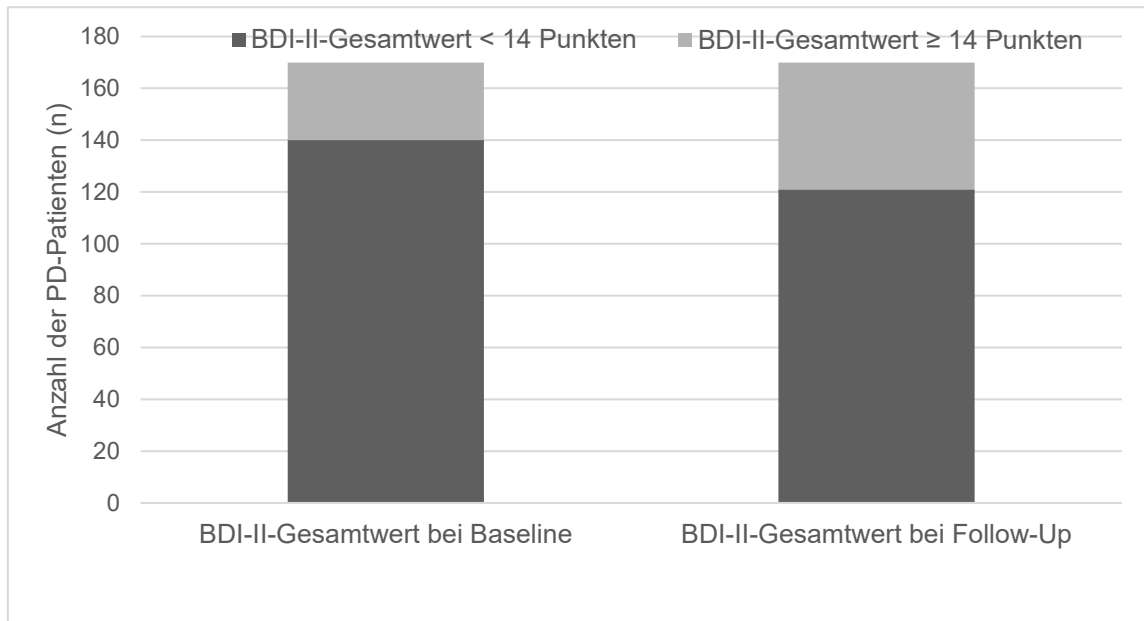


Abbildung 6: Anteil der PD-Patienten mit einem BDI-II-Gesamtwert < 14 Punkten und einem BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkten bei Baseline und Follow-Up

n: Anzahl, BDI-II: Beck-Depressions-Inventar Revision, PD: Parkinson-Krankheit

PD-Patienten wurden entsprechend ihrer Leistungen in der neuropsychologischen Testung verschiedenen kognitiven Gruppen zugeteilt (Abbildung 7). Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung wiesen von insgesamt 170 PD-Patienten 65 (38.24%) Patienten leichte kognitive Einschränkungen auf und wurden dementsprechend der Gruppe PD-MCI zugeordnet. Die übrigen 105 (61.76%) PD-Patienten waren kognitiv unauffällig und bildeten die Gruppe PD-NC. Zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung wiesen 65 (38.24%) PD-Patienten leichte kognitive Einschränkungen auf und wurden der Gruppe PD-MCI zugeordnet. Insgesamt 11 (6.47%) PD-Patienten mit einer Demenz bildeten die

Ergebnisse

Gruppe PDD. Die übrigen 94 (55.29%) PD-Patienten waren kognitiv unauffällig und wurden der Gruppe PD-NC zugeordnet. Von den 65 PD-Patienten mit PD-MCI bei Baseline entwickelten 9 (13.85%) Patienten im Verlauf der Longitudinaluntersuchung eine PDD, 44 (67.69%) Patienten blieben kognitiv stabil und 12 (18.46%) Patienten wiesen sogar eine Besserung der kognitiven Symptome bei Follow-Up auf. Von den 105 PD-Patienten, die bei Baseline kognitiv unauffällig waren, entwickelten 21 (20%) Patienten eine PD-MCI und 2 (1.90%) Patienten eine PDD.

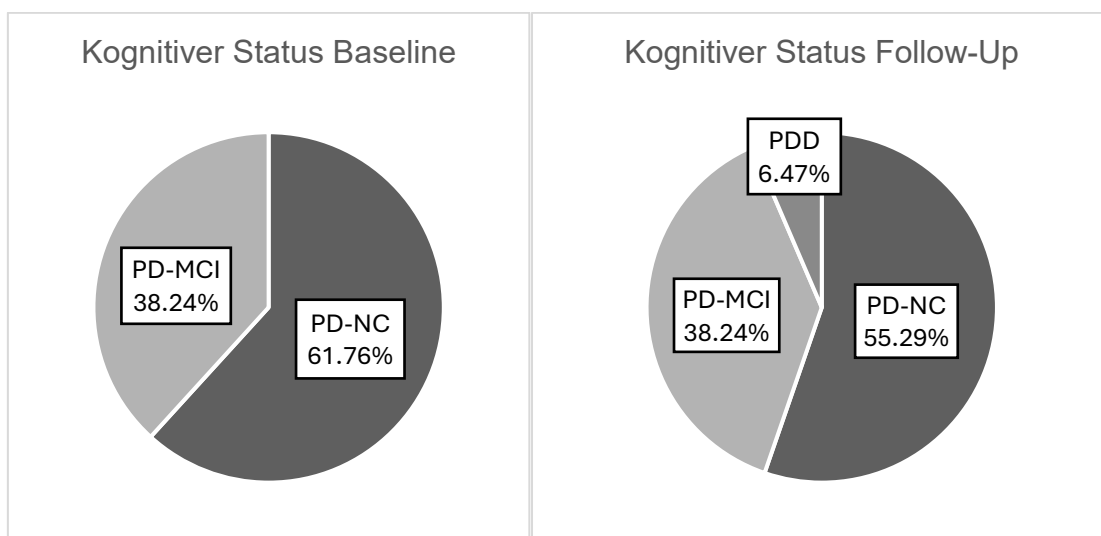


Abbildung 7: Prozentualer Anteil der PD-Patienten ohne (PD-NC) und mit leichter kognitiver Störung (PD-MCI) sowie mit Parkinson-Demenz (PDD) bei Baseline und Follow-Up

PD-NC: Parkinson-Krankheit ohne kognitive Störung, PD-MCI: Parkinson-Krankheit mit leichter kognitiver Störung, PDD: Parkinson-Demenz

Der Vergleich der kognitiven Leistung zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt der Baseline-Testung zeigte, dass PD-MCI-Patienten eine schlechtere Leistung in allen durchgeführten neuropsychologischen Testverfahren aufwiesen im Vergleich zu PD-NC-Patienten (Tabelle 6).

Tabelle 6: Neuropsychologische Testleistungen der Teilnehmer der Follow-Up-Kohorte (n = 170) sowie getrennt dargestellt für PD-Patienten ohne (PD-NC) und mit leichter kognitiver Störung (PD-MCI) bei Baseline

Variable	Follow-Up-Kohorte n = 170	PD-NC n = 105	PD-MCI n = 65	p-Wert ^a
Globale kognitive Leistung				
MoCA-Gesamtwert	26 (16 – 30)	27 (21 – 30)	25 (16 – 30)	< 0.001
Gedächtnis				
CERAD Wortliste Lernen (z-Wert)	0.05 (-3.7 – 2.6)	0.40 (-2.0 – 2.1)	-0.90 (-3.7 – 2.6)	< 0.001
CERAD Wortliste Abrufen (z-Wert)	0.05 (-2.6 – 2.4)	0.30 (-1.2 – 2.4)	-0.70 (-2.6 – 1.9)	< 0.001
CERAD Figuren Abrufen (CERAD) (z-Wert)	-0.40 (-4 – 2.8)	0 (-2.9 – 2.8)	-1.50 (-4 – 1.4)	< 0.001
Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis				
WIE Zahlen-Symbol-Test (z-Wert)	-0.20 (-2.6 – 1.4)	0 (-1.6 – 1.4)	-0.60 (-2.6 – 1.4)	< 0.001
WIE Buchstaben-Zahlen-Folge (z-Wert)	0.40 (-2.2 – 2.4)	0.80 (-1.6 – 2.4)	-0.60 (-2.2 – 1.8)	< 0.001
Exekutive Funktionen				
CERAD Verbale Flüssigkeit: Tiere (z-Wert)	-0.40 (-3 – 2.6)	-0.10 (-2.4 – 2.6)	-0.70 (-3 – 1.5)	< 0.001
Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter (z-Wert)	0.10 (-2.3 – 2.9)	0.30 (-2.2 – 2.9)	-0.20 (-2.3 – 2.3)	< 0.001
Trail Making Test Part B (z-Wert)	-0.10 (-3.2 – 3.5)	0.35 (-1.3 – 3.5)	-1.20 (-3.2 – 2.3)	< 0.001
Visuokonstruktive Leistungen				
CERAD Figuren Abzeichnen (z-Wert)	-0.70 (-3.5 – 1.3)	0.30 (-2.5 – 1.3)	-1.10 (-3.5 – 1.2)	< 0.001
LPS 50+ Fragmentierte Wörter (z-Wert)	-0.40 (-2.8 – 2.6)	0 (-2.3 – 2.6)	-1.20 (-2.8 – 2.6)	< 0.001
Sprache				
CERAD Boston Naming Test (z-Wert)	0.50 (-3.7 – 2.6)	0.60 (-2.7 – 1.8)	0 (-2.7 – 1.5)	< 0.001
WIE Gemeinsamkeiten finden (z-Wert)	-0.20 (-4 – 2.4)	0 (-1.2 – 2.4)	-0.60 (-4 – 1.4)	< 0.001

Sofern nicht anders gekennzeichnet sind die Werte in Median und Range (Minimum - Maximum) angegeben, ^a Vergleich zwischen PD-NC und PD-MCI, n: Anzahl, PD-NC: Parkinson-Krankheit ohne kognitive Störung, PD-MCI: Parkinson-Krankheit mit leichter kognitiver Störung, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, WIE: Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, LPS 50+: Leistungsprüfungssystem 50+

3.5 Fragestellung 1: Vergleich der Schwere depressiver Symptome zwischen PD-NC und PD-MCI bei Baseline

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob PD-Patienten mit PD-MCI und ohne kognitive Störungen zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung sich hinsichtlich der Schwere depressiver Symptome unterscheiden, wurden zunächst die demografischen und klinischen Daten der zwei Subgruppen PD-NC ($n = 105$) und PD-MCI ($n = 65$) bei Baseline gegenübergestellt, um mögliche Kovariaten zu identifizieren (Tabelle 7). Patienten mit PD-MCI waren zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung länger erkrankt ($p = 0.045$), in den durch MDS-UPDRS-III ($p = 0.015$) und Hoehn & Yahr ($p = 0.003$) beurteilten motorischen Leistungen stärker beeinträchtigt und hatten eine höhere LEDD ($p = 0.002$), hinweisend auf die Einnahme einer höheren Dosierung von dopaminergen Medikamenten. Zudem zeigten Patienten mit PD-MCI eine schlechtere kognitive Leistung, gekennzeichnet durch eine geringere Punktzahl im MoCA ($p < 0.001$). Hinsichtlich der ADL hatten PD-MCI-Patienten sowohl im FAQ-Gesamtwert als auch im motorischen und kognitiven FAQ-Subscore ($p < 0.001$) höhere Werte im Vergleich zu PD-NC, was auf mehr allgemeine, kognitiv-assoziierte und motorisch-assoziierte ADL-Probleme hindeutet. Es wiesen statistisch signifikant mehr Patienten mit PD-MCI einen FAQ-Quotienten > 1 auf im Vergleich zu den PD-NC-Patienten ($p = 0.001$). Ein FAQ-Quotient > 1 deutet auf das Vorliegen von mehr kognitiv-assoziierten ADL-Einschränkungen im Vergleich zu den motorisch-assoziierten ADL-Einschränkungen hin.

Ergebnisse

Tabelle 7: Demografische und klinische Daten der PD-Patienten (Follow-Up-Kohorte, n = 170) ohne (PD-NC) und mit leichter kognitiver Störung (PD-MCI) bei Baseline

Variable		PD-NC n = 105	PD-MCI n = 65	p-Wert ^a
Demografische Daten				
Geschlecht männlich (n/%)		63/60	42/64.62	0.55
Alter (Jahre)		65.12 (48.07–79.31)	64.53 (50.01 – 79.34)	0.74
Bildung (Jahre)		13 (8 - 21)	12 (8 - 21)	0.07
Alter bei Diagnose (Jahre)		60.27 (39 – 77.63)	59.30 (41.02 – 76.65)	0.58
Erkrankungsdauer (Jahre)		3.28 (0.11 – 13.37)	4.83 (0.01 – 20.64)	0.045
Motorik				
MDS-UPDRS-III-Gesamtwert		22 (4 – 52)	27 (5 – 58)	0.015
Hoehn & Yahr Stufe (n/%)	1	15/14.29	8/12.31	0.003
	2	73/69.52	31/47.69	
	3	16/15.24	25/38.46	
	4	1/0.95	1/1.54	
	5	0/0	0/0	
Motorischer Subtyp (n/%)	tremordominant	36/34.29	13/20	0.06
	gemischt	15/14.29	7/10.77	
	PIGD	53/50.48	45/69.23	
MDS-UPDRS-IV: Motorische Fluktuationen	Dauer Off-Phase	0 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0.06
	Funktionelle Beeinträchtigung	0 (0 – 3)	0 (0 – 3)	0.13
	Komplexität	0 (0 – 4)	0 (0 – 4)	0.09
Medikation und Begleiterkrankungen				
LEDD (mg)		390 (0 – 1874)	627 (0 – 1447.50)	0.002
Antidepressiva-Einnahme (n/%)		15/14.29	15/23.08	0.13
Anzahl chronischer Begleiterkrankungen		3 (1 – 10)	4 (1 – 11)	0.08
Nichtmotorische Symptome				
MoCA-Gesamtwert		27 (21 - 30)	25 (16 – 30)	<0.001
PD-NMS-Gesamtwert		7 (0 – 19)	8 (0 – 23)	0.47
PDQ-39 transformierter Gesamtwert		2.33 (0 – 12.59)	4.15 (0 – 17.77)	0.07
ESS-Gesamtwert		8 (0 – 21)	9 (0 – 23)	0.58
QUIP-Gesamtwert		0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0.51

Variable	PD-NC n = 105	PD-MCI n = 65	p-Wert ^a
Aktivitäten des täglichen Lebens			
FAQ-Gesamtwert	0 (0 – 15)	2 (0 – 21)	<0.001
- kognitiver FAQ-Subscore	0 (0 – 0.67)	0.07 (0 – 0.67)	<0.001
- motorischer FAQ-Subscore	0 (0 – 0.48)	0.05 (0 – 0.71)	<0.001
- FAQ-Quotient > 1 (n/%)	16/15.24	24/36.92	0.001

Sofern nicht anders gekennzeichnet sind die Werte in Median und Range (Minimum - Maximum) angegeben, ^a Vergleich zwischen PD-NC und PD-MCI, n: Anzahl, mg: Milligramm, PD-NC: Parkinson-Krankheit ohne kognitive Störung, PD-MCI: Parkinson-Krankheit mit leichter kognitiver Störung, MDS-UPDRS: Movement Disorder Society - Sponsored Revision of the Unified Parkinson Disease Rating Scale, PIGD: Posturale Instabilität und Gangstörung, LEDD: Levodopa-äquivalente Tagesdosis, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, PD-NMS: Parkinson's Nonmotor Symptoms Questionnaire, PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire, ESS: Epworth Sleepiness Scale, QUIP: Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease, FAQ: Functional Assessment Questionnaire

Da es hinsichtlich der Erkrankungsdauer, motorischen Symptomschwere im MDS-UPDRS-III sowie der LEDD signifikante Unterschiede gab zwischen Patienten mit und ohne PD-MCI, wurden diese Variablen als Kovariaten in die binär logistische Regressionsanalyse miteinbezogen. Die binär logistische Regressionsanalyse mit der kognitiven Gruppe als unabhängige Variable ergab (Model Fit: $\text{Chi}^2(4) = 10.44$, $p = 0.034$; Nagelkerkes $R^2 = 0.081$), dass der BDI-II-Gesamtwert ($B = -0.01$, $p = 0.774$) sowie die einbezogenen Kovariaten keinen signifikanten Beitrag zur Differenzierung zwischen den kognitiven Gruppen PD-NC und PD-MCI aufwiesen ($p \geq 0.05$, siehe Anhang A4). Die Schwere depressiver Symptome unterschied sich demnach nicht zwischen PD-NC- und PD-MCI-Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung.

3.6 Fragestellung 2: Prädiktoren für eine mindestens leichte Depression (BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte) bei Follow-Up

Zur Beantwortung der Frage, ob PD-MCI ein Risikofaktor für die Entwicklung einer mindestens leichten Depression darstellt (Fragestellung 2a), wurde das relative Risiko berechnet (Anhang A5). Das relative Risiko für die Entwicklung einer mindestens leichten depressiven Episode, beurteilt anhand des

Ergebnisse

BDI-II-Gesamtwerts (BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte), betrug 1.09 (95% - Konfidenzintervall = [0.49, 2.35]). Das bedeutet, dass das Risiko, eine mindestens leichte Depression bei Follow-Up zu entwickeln, bei Patienten mit PD-MCI um 9% höher war als bei Patienten ohne kognitive Störung. Diese Erhöhung ist jedoch statistisch nicht signifikant, da der Wert 1 (Nulleffekt) in dem Konfidenzintervall enthalten war. In Abbildung 8 ist der Anteil der Patienten mit und ohne PD-MCI bei Baseline getrennt für PD-Patienten mit BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkten (mindestens leichte Depression) und BDI-II-Gesamtwert < 14 Punkten (keine Depression) bei Follow-Up dargestellt.

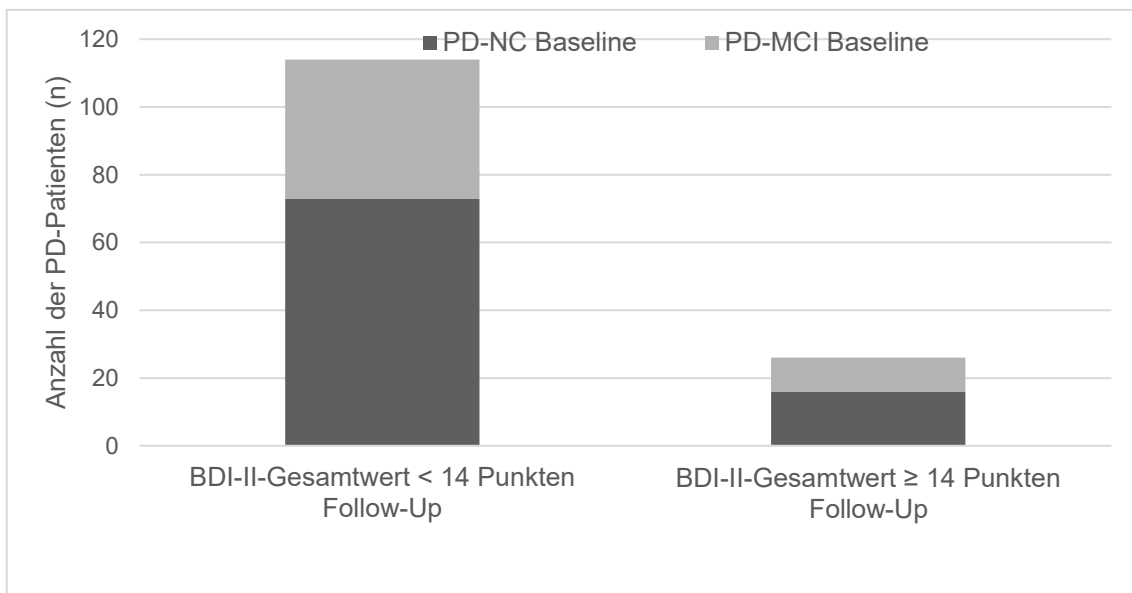


Abbildung 8: Anteil der PD-NC- und PD-MCI-Patienten bei Baseline getrennt für PD-Patienten mit BDI-II-Gesamtwert < 14 Punkten (keine Depression) und BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkten (mindestens leichte Depression) bei Follow-Up

n: Anzahl, BDI-II: Beck-Depressions-Inventar Revision, PD: Parkinson-Krankheit, PD-NC: Parkinson-Krankheit ohne kognitive Störung, PD-MCI: Parkinson-Krankheit mit leichter kognitiver Störung

Zur Evaluation, ob der MoCA als globales kognitives Leistungsmaß bzw. ob die Testleistung in den spezifischen kognitiven Domänen eine zukünftige mindestens leichte Depression prädiktiert (Fragestellung 2b), wurden zwei separate binär logistische Regressionsanalysen durchgeführt. In beiden Regressionsmodellen

Ergebnisse

wurde der dichotomisierte BDI-II-Gesamtwert (BDI-II-Gesamtwert < 14 Punkten vs. ≥ 14 Punkten) bei Follow-Up als abhängige Variable definiert. Das erste logistische Regressionsmodell (Regressionsmodell 2.1) enthielt den MoCA-Gesamtwert bei Baseline als unabhängige Variable. Das zweite logistische Regressionsmodell (Regressionsmodell 2.2) beinhaltete die z-Werte der kognitiven Domänen Exekutivfunktionen, Arbeitsgedächtnis/Aufmerksamkeit, Sprache, Gedächtnis und Visuokonstruktion als unabhängige Variablen. Zudem wurden bei beiden Regressionsmodellen die Dauer der Erkrankung, die LEDD und der MDS-UPDRS-III-Gesamtwert bei Baseline jeweils als Kovariaten mitaufgenommen. Die Analysen ergaben, dass der Omnibus-Test der Modellkoeffizienten für beide Modelle nicht signifikant war (Regressionsmodell 2.1: $\text{Chi}^2(4) = 6.70$, $p = 0.15$; Regressionsmodell 2.2: $\text{Chi}^2(8) = 10.66$, $p = 0.22$) und die Modelle sich demnach nicht signifikant vom Nullmodell unterschieden - somit deren Ergebnisse nicht valide interpretiert werden konnten. Daher wird auf die betreffenden Modelle in der vorliegenden Arbeit nicht näher eingegangen.

Zur Untersuchung, ob ADL-Einschränkungen eine mindestens leichte Depression prädikieren (Fragestellung 2c) wurden insgesamt vier binär logistische Regressionsanalysen durchgeführt jeweils mit dem Vorliegen einer mindestens leichten Depression (BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte) bei Follow-Up als abhängige Variable und der Erkrankungsdauer, der LEDD sowie dem MDS-UPDRS-III-Gesamtwert als Kovariaten. Das erste Modell (Regressionsmodell 2.3) enthielt den FAQ-Gesamtwert als unabhängige Variable, das zweite Modell (Regressionsmodell 2.4) den kognitiven FAQ-Subscore, das dritte Modell (Regressionsmodell 2.5) den motorischen FAQ-Subscore und das vierte Modell (Regressionsmodell 2.6) beinhaltete den FAQ-Quotienten als unabhängige Variable. Der Omnibus-Test der Modellkoeffizienten war auch für diese vier Modelle nicht signifikant (Regressionsmodell 2.3: $\text{Chi}^2(4) = 5.71$, $p = 0.22$; Regressionsmodell 2.4: $\text{Chi}^2(4) = 5.62$, $p = 0.23$; Regressionsmodell 2.5: $\text{Chi}^2(4) = 5.80$, $p = 0.22$; Regressionsmodell 2.6: $\text{Chi}^2(4) = 5.81$, $p = 0.21$). Die Modelle unterschieden sich somit nicht signifikant vom Nullmodell und wurden somit in Konsequenz zur Beantwortung der Fragestellung nicht herangezogen.

Ergebnisse

Da die Modelle der logistischen Regressionsanalysen zur Beantwortung der Fragestellungen 2b und 2c nicht valide interpretiert werden konnten, wurde ergänzend mittels einer Korrelationsanalyse untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den eingesetzten Prädiktoren bei Baseline und dem Vorliegen einer mindestens leichten Depression (BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte) bei Follow-Up bestand. Zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen den intervallskalierten unabhängigen Variablen und der dichotomen abhängigen Variable wurden punkt-biserial Korrelationen berechnet (Tabelle 8). Die Durchführung der Korrelationsanalysen ergab, dass kein signifikanter korrelativer Zusammenhang zwischen den kognitiven Variablen oder ADL-Variablen und dem Vorliegen einer mindestens leichten Depression vorlag. Lediglich die LEDD bei Baseline korrelierte signifikant mit einem BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte bei Follow-Up ($r_{pb} = 0.21$, $p = 0.015$), jedoch war die Stärke des Zusammenhangs mit $r < 0.30$ eher als gering zu beurteilen (Cohen, 1988). Die Einnahme höherer Dosen dopaminerger Medikamente bei Baseline war mit dem Vorliegen einer mindestens leichten Depression bei Follow-Up assoziiert.

Tabelle 8: Bivariate Korrelationsanalysen zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen den kognitiven Variablen, ADL-Variablen und Kovariaten (Erkrankungsdauer, MDS-UPDRS-III, LEDD) bei Baseline und dem Vorliegen einer mindestens leichten Depression (BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte) bei Follow-Up

Baseline-Variable	BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte bei Follow-Up	
	r_{pb}	p -Wert
MoCA-Gesamtwert	-0.10	0.27
Exekutivfunktionen	0.10	0.26
Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis	0.01	0.90
Sprache	-0.13	0.13
Gedächtnis	-0.10	0.25
Visuokonstruktion	-0.03	0.73
FAQ-Gesamtwert	0.04	0.65
motorischer FAQ-Subscore	0.05	0.54
kognitiver FAQ-Subscore	0.02	0.84
FAQ-Quotient	-0.05	0.59
Erkrankungsdauer	0.16	0.06
MDS-UPDRS-III	0.06	0.47
LEDD	0.21	0.015

r_{pb} : Punkt-biserialer Korrelationskoeffizient, BDI-II: Beck-Depressions-Inventar Revision, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, FAQ: Functional Assessment Questionnaire, MDS-UPDRS: Movement Disorder Society - Sponsored Revision of the Unified Parkinson Disease Rating Scale, LEDD: Levodopa-äquivalente Tagesdosis

3.7 Fragestellung 3: Prädiktoren für einen höheren BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up

Um die Frage zu klären, welche Variablen einen höheren BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up in der PD-Gesamtkohorte prädiktieren, wurden insgesamt acht separate multiple lineare Regressionsanalysen mit der PD-Gesamtkohorte ($n = 170$) durchgeführt. Der BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up wurde als abhängige Variable in alle Modelle eingeschlossen. Zudem wurden die Erkrankungsdauer, der MDS-UPDRS-III-Gesamtwert und die LEDD als

Ergebnisse

Kovariaten in den Analysen berücksichtigt. Zur Beantwortung der Fragestellung 3a wurde die kognitive Gruppe als unabhängige Variable in die Regressionsanalyse aufgenommen. Der F-Test ergab, dass das Regressionsmodell insgesamt nicht signifikant war ($F(4, 165) = 2.38, p = 0.054$), weshalb in der vorliegenden Arbeit nicht weiter darauf eingegangen wird.

Zur Beantwortung der Frage, ob der MoCA und welche kognitiven Domänen einen höheren BDI-II-Gesamtwert prädiktieren (Fragestellung 3b), wurden zwei multiple lineare Regressionsanalysen berechnet. Der MoCA-Gesamtwert ging als unabhängige Variable in die erste Regressionsanalyse ein. In das zweite Regressionsmodell wurden die kognitiven Domänenscores als unabhängige Variablen einbezogen. Die multiple Regressionsanalyse ergab, dass das Modell mit dem MoCA-Gesamtwert bei Baseline als unabhängige Variable und den Kovariaten Erkrankungsdauer, LEDD und MDS-UPDRS-III-Gesamtwert im F-Test statistisch signifikant war und somit einen Erklärungsbeitrag leistete ($F(4, 165) = 4.24, p = 0.003$). Lediglich der MoCA-Gesamtwert bei Baseline prädizierte dabei signifikant den BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up ($p = 0.009$). Stieg der MoCA-Gesamtwert bei Baseline um 1 Punkt, so sank der BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up um 0.51 Punkte (Tabelle 9). Insgesamt wurden 7.1% der Streuung durch das Modell erklärt (korrigiertes $R^2 = 0.071$), was nach Cohen (1988) einem kleinen Effekt entspricht. Der F-Test für das zweite Regressionsmodell mit den kognitiven Domänenscores als unabhängige Variablen hingegen war nicht signifikant ($F(8, 159) = 1.92, p = 0.061$). Aufgrund der fehlenden Signifikanz wird das Modell in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt.

Tabelle 9: Multiple Regressionsanalyse zur Vorhersage des BDI-II-Gesamtwerts bei Follow-Up mit dem MoCA-Gesamtwert und den Kovariaten Erkrankungsdauer, MDS-UPDRS-III und LEDD als unabhängige Variable

Variable	Regressionskoeffizient B	SE	β	T	p-Wert	95 %-KI
MoCA-Gesamtwert	-0.51	0.19	-0.20	-2.65	0.009	-0.89 – -0.13
Erkrankungsdauer	0.05	0.21	0.03	0.25	0.80	-0.36 – 0.46
MDS-UPDRS-III	0.04	0.06	0.05	0.64	0.52	-0.08 – 0.16
LEDD	0.004	0.002	0.18	1.78	0.08	0 – 0.01

BDI-II: Beck-Depressions-Inventar Revision, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, MDS-UPDRS-III: Movement Disorder Society - Sponsored Revision of the Unified Parkinson Disease Rating Scale III, LEDD: Levodopa-äquivalente Tagesdosis, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Zur Beantwortung der Frage, ob Einschränkungen in den ADL einen Einfluss auf die Depression bei Follow-Up haben (Fragestellung 3c), wurden vier multiple lineare Regressionsanalysen mit den FAQ-Scores als unabhängige Variablen berechnet (Tabelle 10).

Der FAQ-Gesamtwert wurde als unabhängige Variable in die erste Regressionsanalyse aufgenommen (Regressionsmodell 3.1). Der F-Test ergab, dass das Regressionsmodell 3.1 insgesamt signifikant war und somit einen Erklärungsbeitrag leistete ($F(4, 165) = 5.28, p < 0.001$). Der FAQ-Gesamtwert bei Baseline hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf den BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up ($p = 0.001$). Stieg der FAQ-Gesamtwert bei Baseline um 1 Punkt, so nahm der BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up um 0.57 Punkte zu. Durch das Modell wurden 9.2% der Streuung erklärt (korrigiertes $R^2 = 0.092$). Dies entspricht nach Cohen (1988) einem schwachen Effekt.

In der zweiten Regressionsanalyse wurde der kognitive FAQ-Subscore als unabhängige Variable berücksichtigt (Regressionsmodell 3.2). Auch das Regressionsmodell 3.2 leistete einen statistisch signifikanten Beitrag zur Vorhersage des BDI-II-Gesamtwerts bei Follow-Up ($F(4, 165) = 5.44, p < 0.001$). Dabei ergab die Regressionsanalyse, dass lediglich der kognitive FAQ-Subscore

Ergebnisse

ein statistisch signifikanter Prädiktor war ($p = 0.001$). Eine Zunahme des kognitiven FAQ-Subscore bei Baseline um 0.1 Punkte, ging mit einem Anstieg des BDI-II-Gesamtwerts bei Follow-Up um 1.53 Punkte einher. Durch das Regressionsmodell 3.2 wurden insgesamt 9.5% der Varianz erklärt (korrigiertes $R^2 = 0.095$), was nach Cohen (1988) einer schwachen Varianzaufklärung entspricht.

In das Regressionsmodell 3.3 wurde der motorische FAQ-Subscore als unabhängige Variable aufgenommen. Der F-Test ergab, dass das Regressionsmodell 3.3 ebenfalls statistisch signifikant war und somit einen Erklärungsbeitrag leistete ($F(4, 165) = 4.65, p = 0.001$), wobei lediglich der motorische FAQ-Subscore bei Baseline statistisch signifikant den BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up prädizierte ($p = 0.004$). Stieg der motorische FAQ-Subscore bei Baseline um 0.1 Punkte, so nahm der BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up um 1.55 Punkte zu. Der Anteil der erklärten Varianz durch das Regressionsmodell 3.3 war mit 7.9% (korrigiertes $R^2 = 0.079$) gering (Cohen, 1988).

Der FAQ-Quotient ging als unabhängige Variable in die vierte Regressionsanalyse ein (Regressionsmodell 3.4). Die Analyse ergab zwar, dass das gesamte Modell signifikant war ($F(4, 165) = 3.05, p = 0.019$), aber keiner der Regressionskoeffizienten signifikant den BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up prädizierte ($p \geq 0.05$). Die Varianzaufklärung durch das Regressionsmodell 3.4 betrug 4.6% (korrigiertes $R^2 = 0.046$), was einer kleinen Effektgröße entspricht (Cohen, 1988).

Ergebnisse

Tabelle 10: Multiple Regressionsanalysen zur Vorhersage des BDI-II-Gesamtwerts bei Follow-Up mit den FAQ-Scores und den Kovariaten Erkrankungsdauer, MDS-UPDRS-III und LEDD als unabhängige Variable

Variable	Regressionskoeffizient B	SE	β	T	p-Wert	95 %-KI
Regressionsmodell 3.1						
FAQ-Gesamtwert	0.57	0.17	0.26	3.31	0.001	0.23 – 0.91
Erkrankungsdauer	0.04	0.20	0.02	0.19	0.85	-0.36 – 0.44
MDS-UPDRS-III	-0.01	0.06	-0.01	-0.10	0.92	-0.13 – 0.12
LEDD	0.004	0.002	0.19	1.88	0.06	0 – 0.01
Regressionsmodell 3.2						
kognitiver FAQ-Subscore	15.30	4.50	0.26	3.40	0.001	6.42 – 24.19
Erkrankungsdauer	0.02	0.20	0.01	0.10	0.92	-0.38 – 0.42
MDS-UPDRS-III	0.02	0.06	0.02	0.25	0.80	-0.11 – 0.14
LEDD	0.004	0.002	0.19	1.88	0.06	0 – 0.01
Regressionsmodell 3.3						
motorischer FAQ-Subscore	15.55	5.31	0.23	2.93	0.004	5.06 – 26.03
Erkrankungsdauer	0.06	0.21	0.03	0.29	0.77	-0.35 – 0.46
MDS-UPDRS-III	-0.01	0.07	-0.01	-0.12	0.91	-0.14 – 0.12
LEDD	0.004	0.002	0.18	1.79	0.08	0 – 0.01
Regressionsmodell 3.4						
FAQ-Quotient	15.24	9.60	0.12	1.59	0.11	-3.72 – 34.19
Erkrankungsdauer	0.04	0.21	0.02	0.17	0.86	-0.38 – 0.45
MDS-UPDRS-III	0.07	0.06	0.10	1.13	0.26	-0.05 – 0.20
LEDD	0.004	0.002	0.18	1.75	0.08	0 – 0.01

BDI-II: Beck-Depressions-Inventar Revision, FAQ: Functional Assessment Questionnaire, MDS-UPDRS-III: Movement Disorder Society - Sponsored Revision of the Unified Parkinson Disease Rating Scale III, LEDD: Levodopa-äquivalente Tagesdosis, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Ergebnisse

Da die Modelle der multiplen linearen Regressionsanalysen zur Beantwortung der Fragestellungen 3a und 3b aufgrund der mangelhaften Modellgüte nicht interpretierbar waren, wurden ergänzende Korrelationsanalysen durchgeführt. Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der kognitiven Gruppe (PD-NC vs. PD-MCI) bei Baseline und dem BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up wurde eine punkt-biseriale Korrelation berechnet. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der kognitiven Gruppe bei Baseline und dem BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up ($r_{pb} = 0.05$, $p = 0.52$).

Zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen den kognitiven Domänenscores bei Baseline und dem BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up wurde der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient berechnet (Tabelle 11). Die Korrelationsanalysen ergaben, dass die Domäne Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis ($r_s = -0.15$, $p = 0.047$) und die Domäne Sprache ($r_s = -0.18$, $p = 0.018$) signifikant mit dem BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up korrelierten, jedoch war die Stärke des Zusammenhangs mit $r < 0.30$ eher als gering zu beurteilen (Cohen, 1988). Eine bessere Leistung in der Domäne Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis und Sprache bei Baseline waren mit einem niedrigeren BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up assoziiert.

Tabelle 11: Spearman-Rangkorrelationen zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen den kognitiven Domänenscores bei Baseline und dem BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up

Baseline-Variable	BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up	
	r_s	p -Wert
Exekutivfunktionen	-0.11	0.15
Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis	-0.15	0.047
Sprache	-0.18	0.018
Gedächtnis	-0.05	0.50
Visuokonstruktion	-0.08	0.31

BDI-II: Beck-Depressions-Inventar Revision, r_s : Spearman-Rangkorrelation

3.8 Fragestellung 4: Prädiktoren für die Stärke der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts

Als Maß für die Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts zwischen den Untersuchungszeitpunkten wurde der Betrag der Differenz zwischen dem BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up und Baseline herangezogen. Das heißt, es wurde untersucht, um wie viele Punkte sich im BDI-II eine Änderung zwischen den Untersuchungszeitpunkten zeigte, jedoch nicht zwischen einer Verschlechterung oder Verbesserung unterschieden. Von den 170 PD-Patienten blieb bei 10 PD-Patienten (5.88%) der BDI-II-Gesamtwert zwischen Baseline und Follow-Up unverändert. Bei 51 (30%) von den 170 PD-Patienten konnte eine Verbesserung im BDI-II-Gesamtwert zwischen den Untersuchungszeitpunkten beobachtet werden. Von den 170 PD-Patienten zeigten 109 (64.12%) PD-Patienten eine Verschlechterung im BDI-II-Gesamtwert zwischen Baseline und Follow-Up (Abbildung 9). Der Anteil der PD-Patienten, die sich im BDI-II-Gesamtwert zwischen den Untersuchungszeitpunkten verbessert, verschlechtert bzw. nicht verändert haben, unterschied sich zwischen den kognitiven Gruppen PD-NC und PD-MCI statistisch nicht ($p = 1.00$).

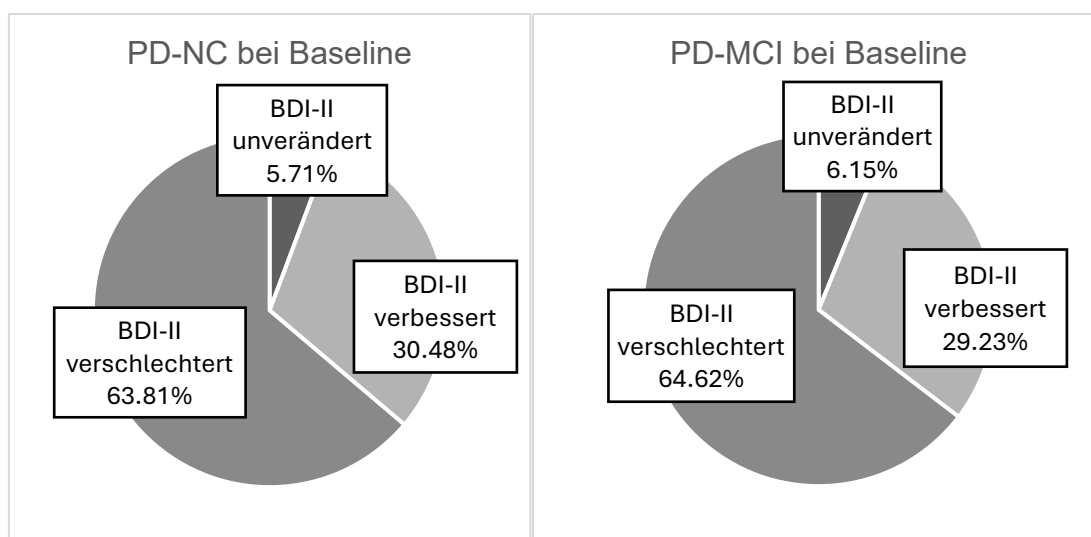


Abbildung 9: Prozentualer Anteil der PD-Patienten, die sich im BDI-II-Gesamtwert zwischen Baseline und Follow-Up verbessert, verschlechtert und nicht verändert haben getrennt nach kognitiver Gruppe bei Baseline

BDI-II: Beck-Depressions-Inventar Revision, PD-NC: Parkinson-Krankheit ohne kognitive Störung, PD-MCI: Parkinson-Krankheit mit leichter kognitiver Störung

Ergebnisse

Zur Untersuchung der Frage, welche Variablen zu einer stärkeren Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts zwischen den Untersuchungszeitpunkten führen, wurden insgesamt sieben separate multiple lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Der Betrag der Differenz zwischen dem BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up und Baseline wurde als abhängige Variable in allen Regressionsmodellen berücksichtigt. Zudem wurden die Erkrankungsdauer, der MDS-UPDRS-III-Gesamtwert und die LEDD als Kovariaten in die Modelle einbezogen.

Im Regressionsmodell 4.1 wurde der Einfluss der kognitiven Klassifikation auf die Stärke der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts zwischen den Untersuchungszeitpunkten untersucht (Fragestellung 4a). Dazu wurde die kognitive Gruppe (PD-NC vs. PD-MCI) bei Baseline als unabhängige Variable in die Regressionsanalyse aufgenommen. Die Analysen ergaben, dass das Regressionsmodell 4.1 statistisch signifikant die Stärke der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts prädizierte ($F(4, 165) = 2.68, p = 0.033$). Von den Prädiktoren war der Regressionskoeffizient der kognitiven Gruppe bei Baseline signifikant ($p = 0.021$). Patienten mit PD-MCI bei Baseline wiesen eine um 1.7 Punkte stärkere Veränderung im BDI-II-Gesamtwert in der Follow-Up-Untersuchung auf im Vergleich zu Patienten ohne kognitive Auffälligkeiten bei Baseline (Tabelle 12). Das Modell erklärte 3.8 % der Varianz (korrigiertes $R^2 = 0.038$), was nach Cohen (1988) einer kleinen Effektgröße entspricht.

Ergebnisse

Tabelle 12: Multiple Regressionsanalyse zur Vorhersage der Stärke der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts mit der kognitiven Gruppe (PD-NC vs. PD-MCI) und den Kovariaten Erkrankungsdauer, MDS-UPDRS-III und LEDD als unabhängige Variable

Variable	Regressionskoeffizient B	SE	β	T	p-Wert	95 %-KI
Regressionsmodell 4.1						
Kognitive Gruppe	1.70	0.73	0.18	2.34	0.021	0.26 – 3.14
Erkrankungsdauer	-0.03	0.12	-0.02	-0.23	0.82	-0.27 – 0.21
MDS-UPDRS-III	-0.05	0.04	-0.12	-1.46	0.15	-0.13 – 0.02
LEDD	0.002	0.001	0.17	1.65	0.10	0 – 0.004

BDI-II: Beck-Depressions-Inventar Revision, MDS-UPDRS-III: Movement Disorder Society - Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, LEDD: Levodopa-äquivalente Tagesdosis, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Zur Beantwortung der Fragestellung 4b, ob der MoCA und spezifische kognitive Domänen einen Einfluss auf die Stärke der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts zwischen den Untersuchungszeitpunkten haben, wurden zwei multiple lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Das Regressionsmodell 4.2. beinhaltete den MoCA-Gesamtwert als unabhängige Variable. In das zweite Regressionsmodell zur Beantwortung der Fragestellung 4b gingen die kognitiven Domänenscores als unabhängige Variablen ein (Regressionsmodell 4.3).

Die Analysen ergaben, dass sowohl das Regressionsmodell 4.2 ($F(4, 165) = 4.07, p = 0.004$) als auch das Regressionsmodell 4.3 ($F(8, 157) = 3.55, p = 0.001$) statistisch signifikant die Stärke der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts vorhersagte. Im Regressionsmodell 4.2 hatten der MoCA-Gesamtwert ($p = 0.001$) und die LEDD ($p = 0.049$) bei Baseline einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Stärke der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts. Die Zunahme des MoCA-Gesamtwerts bei Baseline um 1 Punkt, ging mit einer geringeren Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts um 0.37 Punkte einher (Tabelle 13). Die Varianzerklärung durch das Regressionsmodell 4.2 betrug 6.8% (korrigiertes $R^2 = 0.068$), was nach Cohen (1988) einem kleinen Effekt entspricht. Von den eingesetzten Prädiktoren im Regressionsmodell 4.3 hatte sowohl die Domäne

Ergebnisse

Gedächtnis ($p = 0.003$) als auch die Domäne Sprache ($p = 0.026$) bei Baseline einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Stärke der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts. Stieg der Gedächtnis Domänenscore bei Baseline um 1 Punkt, so nahm die Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts zwischen den Untersuchungszeitpunkten um 1.56 Punkte ab. Stieg der Sprache Domänenscore bei Baseline um 1 Punkt, so nahm die Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts um 1.25 Punkte ab. Insgesamt wurden durch das Regressionsmodell 4.3 11% der Streuung erklärt (korrigiertes $R^2 = 0.11$), was nach Cohen (1988) einer geringen bis moderaten Varianzaufklärung entspricht.

Tabelle 13: Multiple Regressionsanalysen zur Vorhersage der Stärke der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts mit dem MoCA-Gesamtwert, den kognitiven Domänen und den Kovariaten Erkrankungsdauer, MDS-UPDRS-III und LEDD als unabhängige Variable

Variable	Regressionskoeffizient B	SE	β	T	p-Wert	95 %-KI
Regressionsmodell 4.2						
MoCA-Gesamtwert	-0.37	0.11	-0.25	-3.29	0.001	-0.59 – -0.15
Erkrankungsdauer	-0.04	0.12	-0.03	-0.30	0.76	-0.27 – 0.20
MDS-UPDRS-III	-0.05	0.04	-0.12	-1.44	0.15	-0.12 – 0.02
LEDD	0.002	0.001	0.20	1.98	0.049	0 – 0.01
Regressionsmodell 4.3						
Exekutivfunktionen	0.62	0.56	0.11	1.12	0.27	-0.48 – 1.72
Aufmerksamkeit	-0.14	0.61	-0.02	-0.23	0.82	-1.35 – 1.07
Gedächtnis	-1.56	0.53	-0.26	-2.97	0.003	-2.60 – -0.52
Visuokonstruktion	-0.18	0.47	-0.03	-0.39	0.70	-1.10 – 0.74
Sprache	-1.25	0.55	-0.20	-2.25	0.026	-2.34 – -0.15
Erkrankungsdauer	0.01	0.12	0.01	0.05	0.96	-0.23 – 0.24
MDS-UPDRS-III	-0.04	0.04	-0.10	-1.16	0.25	-0.11 – 0.03
LEDD	0.001	0.001	0.12	1.16	0.25	-0.001 – 0.004

BDI-II: Beck-Depressions-Inventar Revision, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, MDS-UPDRS-III: Movement Disorder Society - Sponsored Revision of the Unified Parkinson Disease Rating Scale III, LEDD: Levodopa-äquivalente Tagesdosis, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Ergebnisse

In der Fragestellung 4c wurde untersucht, ob Einschränkungen in den ADL einen Einfluss auf die Stärke der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts zwischen den Untersuchungszeitpunkten haben. Dazu wurden insgesamt vier multiple lineare Regressionsanalysen berechnet. Der FAQ-Gesamtwert (Regressionsmodell 4.4), der kognitive (Regressionsmodell 4.5) und motorische FAQ-Subscore (Regressionsmodell 4.6) sowie der FAQ-Quotient (Regressionsmodell 4.7) gingen jeweils als unabhängige Variable in die Regressionsanalysen ein.

Die Analysen ergaben, dass der F-Test für das Regressionsmodell 4.4 ($F(4, 165) = 2.07, p = 0.09$), das Regressionsmodell 4.6 ($F(4, 165) = 1.79, p = 0.13$) und das Regressionsmodell 4.7 ($F(4, 165) = 2.18, p = 0.07$) jeweils nicht signifikant war. Für diese Modelle wurde die Analyse nicht fortgesetzt. Das Regressionsmodell 4.5 wiederum leistete einen statistisch signifikanten Beitrag zur Vorhersage der Stärke der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts ($F(4, 165) = 2.64, p = 0.036$). Die Regressionsanalyse ergab, dass der kognitive FAQ-Subscore ($p = 0.023$) und die LEDD ($p = 0.049$) signifikante Prädiktoren waren. Die Zunahme des kognitiven FAQ-Subscores bei Baseline um 0.1 Punkte ging mit einer stärkeren Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts um 0.62 Punkte einher (Tabelle 14). Die Varianzaufklärung durch das Regressionsmodell 4.5 war mit 3.7% (korrigiertes $R^2 = 0.037$) gering (Cohen, 1988).

Ergebnisse

Tabelle 14: Multiple Regressionsanalyse zur Vorhersage der Stärke der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts mit dem kognitiven FAQ-Subscore und den Kovariaten Erkrankungsdauer, MDS-UPDRS-III und LEDD als unabhängige Variable

Variable	Regressionskoeffizient B	SE	β	T	p-Wert	95 %-KI
Regressionsmodell 4.5						
kognitiver FAQ-Subscore	6.17	2.68	0.18	2.30	0.023	0.87 – 11.47
Erkrankungsdauer	-0.05	0.12	-0.04	-0.34	0.71	-0.28 – 0.20
MDS-UPDRS-III	-0.06	0.04	-0.13	-1.54	0.13	-0.13 – 0.02
LEDD	0.002	0.001	0.20	1.98	0.049	0 – 0.005

BDI-II: Beck-Depressions-Inventar Revision, FAQ: Functional Assessment Questionnaire, MDS-UPDRS-III: Movement Disorder Society - Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, LEDD: Levodopa-äquivalente Tagesdosis, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Da die Modelle 4.4, 4.6, 4.7 der multiplen linearen Regressionsanalysen zur Beantwortung der Fragestellungen 4c nicht interpretierbar waren, wurde ergänzend untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den eingesetzten Prädiktoren bei Baseline und dem Betrag der BDI-II-Differenz (Follow-Up – Baseline) besteht. Zur Überprüfung des Zusammenhangs wurden Spearman-Rangkorrelationen berechnet (Tabelle 15). Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zeigten, dass der FAQ-Gesamtwert, der motorische FAQ-Subscore und der FAQ-Quotient nicht mit dem Betrag der BDI-II-Differenz zwischen Follow-Up und Baseline korrelierten. Demnach konnte kein Zusammenhang zwischen den allgemeinen, motorisch-assoziierten ADL oder dem FAQ-Quotienten und der Ausprägung der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts zwischen Baseline und Follow-Up beobachtet werden.

Ergebnisse

Tabelle 15: Spearman-Rangkorrelationen zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen den ADL-Variablen bei Baseline und dem Betrag der BDI-II Differenz (Follow-Up - Baseline)

Baseline-Variable	Betrag der BDI-II-Differenz Follow-Up - Baseline	
	r_s	p -Wert
FAQ-Gesamtwert	0.12	0.13
Motorischer FAQ-Subscore	0.08	0.28
FAQ-Quotient	0.12	0.12

BDI-II: Beck-Depressions-Inventar Revision, FAQ: Functional Assessment Questionnaire, r_s : Spearman-Rangkorrelation

4. Diskussion

Die PD wird heute als eine Multisystemerkrankung betrachtet, die durch motorische und NMS charakterisiert ist (Klingelhoefer und Reichmann, 2017). Depression und kognitive Störungen zählen zu den häufigsten NMS bei Patienten mit PD (Aarsland et al., 2009; Munhoz et al., 2015). Bisherige Studien, welche den Zusammenhang zwischen Depression und Kognition untersucht haben, ermöglichen aufgrund des Querschnittsdesigns keine Aussage über die zeitliche Entwicklung der Symptome bei PD (Szymkowicz et al., 2018; Jones et al., 2016; Poletti et al., 2012; Petkus et al., 2020).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, neben dem Einfluss von kognitiven Störungen auch den Einfluss von ADL-Defiziten auf die Entwicklung und den Verlauf von depressiven Symptomen bei PD zu untersuchen. Dazu untersuchten wir im Rahmen einer Longitudinalstudie, ob die Leitliniendiagnose eines PD-MCI sowie Defizite in spezifischen kognitiven Domänen (Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache und Visuokonstruktion) und leichte Beeinträchtigungen in den kognitiv-assoziierten ADL einen negativen Einfluss auf die Entwicklung und den Verlauf depressiver Symptome vier Jahre später haben.

4.1 Repräsentativität der Stichprobe

Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung wurde bei 17.65% der PD-Patienten eine mindestens leichte Depression festgestellt. Frühere Arbeiten berichten über eine Prävalenz der Depression von 17% bis 21% bei Baseline (Zhu et al., 2016; Jasinska-Myga et al., 2010; Reijnders et al., 2008). Somit entspricht unsere Prävalenz der PD-Patienten mit Depression bei Baseline den Prävalenzen in bisherigen Studien. Übereinstimmend mit anderen Longitudinalstudien (Pirscoveanu et al., 2018; Jasinska-Myga et al., 2010) konnte in der vorliegenden Kohorte eine Zunahme der Prävalenz einer Depression bei PD-Patienten von 17.65% bei Baseline auf 28.82% bei Follow-Up beobachtet werden. Jasinska-Myga und Kollegen (2010) konnten eine Zunahme der Depression bei PD-Patienten von 18% bis 42% innerhalb eines Untersuchungszeitraums von fünf

Diskussion

Jahren verzeichnen. Rojo und Kollegen (2003) und auch Zhu und Kollegen (2016) hingegen konnten in ihren Longitudinalstudien eine stabile Prävalenz der Depression beobachten. PD-Patienten mit Depression sind oftmals länger erkrankt und motorisch stärker beeinträchtigt im Vergleich zu PD-Patienten ohne Depression (Pålhagen et al., 2008; Marsh et al., 2006). Mit zunehmendem Erkrankungsalter nimmt auch der Grad der motorischen Behinderung zu (Skorvanek et al., 2017). Ein höherer Grad an motorischer Beeinträchtigung ist wiederum mit einer Zunahme des Schweregrads der depressiven Symptome assoziiert (Khedr et al., 2020), was eine höhere Prävalenz zum Zeitpunkt des Follow-Ups, zu einem späteren Krankheitsstadium der PD-Patienten, erklären könnte.

Die Prävalenz der Patienten mit PD-MCI war mit 38.24% in der Baseline- und Follow-Up-Untersuchung konstant. Im Einklang mit der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Prävalenz von PD-MCI wurde in einer Metaanalyse von Baiano und Kollegen (2020) mit 41 eingeschlossenen Studien eine mittlere Prävalenz der PD-MCI-Patienten von 40% berichtet (Baiano et al., 2020). In der Follow-Up-Untersuchung der vorliegenden Arbeit wiesen insgesamt 6.47% der PD-Patienten eine PDD auf. Von den kognitiv unauffälligen PD-Patienten bei Baseline entwickelten 1.90% bei Follow-Up eine PDD. In der Kohorte der PD-MCI-Patienten wurde bei 13.85% bei Follow-Up eine PDD diagnostiziert. Die Befunde dieser Arbeit bestätigen frühere Ergebnisse, welche PD-MCI als Risikofaktor für eine PDD postulieren (Saredakis et al., 2019; Nicoletti et al., 2019; Anang et al., 2014; Janvin et al., 2006; Litvan et al., 2012).

PD-MCI-Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Baseline-Testung eine schlechtere Leistung in allen durchgeführten neuropsychologischen Testverfahren auf im Vergleich zu PD-NC-Patienten. Kognitive Einschränkungen bei PD-MCI sind heterogen und betreffen eine Vielzahl von Domänen und Funktionen (Goldman et al., 2015; Litvan et al., 2012). Eine differenzierte Analyse der kognitiven Leistung von PD-MCI-Patienten im Vergleich zu PD-NC-Patienten in verschiedenen kognitiven Domänen ist von besonderem Interesse, um diejenige Domäne zu identifizieren, die einen maßgeblichen Einfluss auf depressive Symptome ausüben könnte.

Diskussion

Patienten mit PD-MCI waren zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung im Mittel länger an PD erkrankt, motorisch stärker beeinträchtigt und nahmen eine höhere Dosierung dopaminerger Medikamente ein. Dieser Befund spiegelt die in der Literatur berichteten Risikofaktoren für eine PD-MCI wider (Monastero et al., 2018; Santangelo et al., 2015; Peraza et al., 2017). Eine höhere Dosierung dopaminerger Medikation bei PD-Patienten weist auf ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium der PD hin (Baiano et al., 2020). Mit zunehmendem Alter und Schweregrad der motorischen Symptomatik steigt auch das Risiko, eine PD-MCI zu entwickeln (Aarsland et al., 2010; Yarnall et al., 2013; Baiano et al., 2020).

Hinsichtlich der ADL hatten PD-MCI-Patienten sowohl mehr allgemeine als auch kognitiv-assoziierte und motorisch-assoziierte ADL-Defizite im Vergleich zu PD-Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung. In der Gruppe der Patienten mit PD-MCI wiesen signifikant mehr Patienten einen FAQ-Quotienten > 1 auf im Vergleich zur Gruppe der PD-Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung. Ein FAQ-Quotient > 1 weist darauf hin, dass die kognitiv-assoziierten ADL-Einschränkungen im Vergleich zu den motorisch-assoziierten ADL-Einschränkungen überwiegen (Becker et al., 2020). Becker und Kollegen (2020) konnten bei mehr PD-Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung einen FAQ-Quotienten > 1 im Vergleich zu Patienten ohne kognitive Defizite beobachten (Becker et al., 2020; Becker et al., 2022a). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass kognitiv-assoziierte ADL-Einschränkungen in leichter Ausprägung auch bereits bei PD-Patienten ohne Demenz auftreten können. Bisherige Studien belegen, dass insbesondere in leistungsbasierten Tests für iADL diese minimalen Einschränkungen bei Patienten mit PD-MCI erfasst werden können (Pirogovsky et al., 2014; Sulzer et al., 2020; Glonnegger et al., 2016; Beyle et al., 2018).

Zusammenfassend kann die Kohorte in der vorliegenden Arbeit als repräsentativ betrachtet werden.

4.2 Vergleich der Schwere depressiver Symptome zwischen PD-NC und PD-MCI bei Baseline

Wir nahmen an, dass Patienten mit und ohne PD-MCI sich hinsichtlich der Schwere depressiver Symptome bei Baseline unterscheiden. Entgegen unserer Annahme konnte jedoch kein Unterschied in der Schwere depressiver Symptome bei Baseline zwischen PD-NC und PD-MCI nachgewiesen werden. Die bisherige Literatur zu Unterschieden in der Schwere depressiver Symptome zwischen PD-Patienten mit und ohne MCI zeigt eine inkonsistente Befundlage. In einigen Untersuchungen wiesen PD-Patienten mit MCI signifikant höhere Werte im BDI-II bzw. BDI auf im Vergleich zu PD-Patienten ohne kognitive Defizite (Kwon et al., 2022; Jones et al., 2016). In anderen Studien konnte wiederum kein signifikanter Unterschied zwischen PD-Patienten mit und ohne MCI im BDI-II beobachtet werden (Wiesli et al., 2017; Biundo et al., 2014; Szeto et al., 2015). Die meisten der genannten Studien verwendeten zur Operationalisierung von MCI bei PD-Patienten ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit entsprechend der MDS-Level-II-Kriterien eine Leistung von mehr als eineinhalb Standardabweichungen unterhalb der Norm in mindestens zwei Untertests. Kwon und Kollegen (2022), die einen signifikanten Unterschied im BDI zwischen PD-MCI und PD-Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung feststellen konnten, haben zur Klassifikation der PD-MCI eine Leistung unterhalb einer Standardabweichung in mindestens zwei Untertests gewählt. Die Prävalenz der PD-Patienten mit MCI betrug in der Studie von Kwon und Kollegen (2022) entsprechend des strengeren Cut-Offs 56.7% und war somit deutlich höher als in der vorliegenden Arbeit oder anderen Studien (Wiesli et al., 2017; Biundo et al., 2014; Szeto et al., 2015). Szeto und Kollegen (2015) untersuchten unterschiedliche Cut-Offs (eine Leistung unterhalb einer, eineinhalb und zwei Standardabweichungen in mindestens zwei Untertests) für die Operationalisierung von PD-MCI und konnten zeigen, dass unabhängig vom Cut-Off kein Unterschied hinsichtlich des BDI-II-Werts zwischen PD-Patienten mit und ohne MCI bestand. In zukünftigen Studien sollten demnach hinsichtlich der Operationalisierung von PD-MCI einheitliche Klassifikationskriterien verwendet werden, um eine bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu gewährleisten.

Entgegen unserer Annahme bestand in der vorliegenden Kohorte zwischen Patienten mit und ohne PD-MCI kein Unterschied hinsichtlich der Schwere der depressiven Symptome.

4.3 Prädiktoren für eine mindestens leichte Depression (BDI-II-Gesamtwert \geq 14 Punkte) bei Follow-Up

Im Verlauf der Longitudinalstudie entwickelten 18.57% der PD-Patienten ohne Depression bei Baseline etwa vier Jahre später eine Depression. Für die Behandlung der PD-Patienten ist es wichtig klinische Faktoren zu detektieren, die mit einem erhöhten Depressionsrisiko einhergehen. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, welche kognitiven Faktoren und ADL-Einschränkungen das Risiko für die Entwicklung einer Depression erhöhen.

Fragestellung 2a: Stellt die Diagnose eines PD-MCI einen Risikofaktor für die Entwicklung einer mindestens leichten Depression dar?

Ob der Status PD-MCI das Risiko erhöht, eine Depression zu entwickeln wurde nach Wissen der Autorin bisher noch nicht untersucht. Wir nahmen an, dass Patienten mit PD-MCI bei Baseline ein erhöhtes Risiko haben, durchschnittlich vier Jahre später eine mindestens leichte Depression zu entwickeln im Vergleich zu PD-Patienten ohne kognitive Störungen. Die Berechnung des relativen Risikos ergab, dass das Vorliegen eines PD-MCI nicht signifikant das Risiko erhöhte, eine mindestens leichte Depression, gemessen anhand des BDI-II-Gesamtwerts, vier Jahre später zu entwickeln. Basierend auf den Ergebnissen in dieser Arbeit stellt die Diagnose eines PD-MCI entgegen unserer Annahme demnach keinen Risikofaktor für die Entwicklung einer mindestens leichten Depression dar.

In einigen Querschnittsstudien hingegen konnte gezeigt werden, dass Patienten mit PD-MCI mehr depressive Symptome aufwiesen im Vergleich zu kognitiv unauffälligen PD-Patienten (Jones et al., 2016; Kwon et al., 2022). Aufgrund des querschnittlichen Designs der Studien kann allerdings keine Kausalität abgeleitet werden.

Bislang konnte gezeigt werden, dass depressive Symptome einen Risikofaktor für eine PD-MCI darstellen (Park et al., 2020). Unsere Befunde verdeutlichen, dass die umgekehrte Richtung nicht zutrifft und PD-MCI keinen Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression darstellt.

Fragestellung 2b und 2c: Können die Baseline-Testleistungen in spezifischen kognitiven Domänen, der Gesamtschweregrad kognitiver Einschränkungen sowie kognitiv-assoziierte ADL-Defizite eine mindestens leichte Depression bei Follow-Up prädiktieren?

Die Analysen ergaben, dass die aufgestellten binär logistischen Regressionsmodelle zur Vorhersage des Vorliegens einer mindestens leichten Depression nicht stabil waren, weshalb die Modelle nicht interpretiert werden konnten. Alternativ wurde die Fragestellung mittels Korrelationsanalysen geprüft. Eine mögliche Ursache für die fehlende Signifikanz der Regressionsmodelle im Omnibus-Test könnte in der Stichprobengröße liegen. Die für die Beantwortung der Fragestellung 2 verwendete Stichprobe von 140 PD-Patienten ist ausreichend groß, jedoch bestand ein starkes Ungleichgewicht zwischen der Anzahl der PD-Patienten mit und ohne Depression in der Follow-Up-Untersuchung. Während 114 von den 140 PD-Patienten in der Follow-Up-Untersuchung einen BDI-II-Wert < 14 Punkten aufwiesen, erfüllten 26 PD-Patienten mit einem BDI-II ≥ 14 Punkten die Kriterien für eine mindestens leichte Depression. Das Nullmodell hat aufgrund der ungünstigen Gruppenverteilung innerhalb der Stichprobe bereits eine Klassifikationsrate von 81.4%. Dies ist ungünstig für die Modellbildung, denn auch durch Hinzunahme von Prädiktoren kann es kaum zusätzliche Informationen zur Vorhersage der abhängigen Variable liefern. Zukünftig könnten die Analysen mit einer Kohorte durchgeführt werden, deren Verteilung der PD-Patienten mit und ohne Depression ausgeglichener ist.

Als alternative statistische Methode zur Beantwortung der Fragestellung wurden ergänzende Korrelationsanalysen durchgeführt. Die Analysen ergaben, dass lediglich die LEDD signifikant positiv mit dem Vorliegen eines BDI-II-Wertes ≥ 14 Punkten korrelierte. Die Einnahme einer höheren Dosis dopaminergischer Medikation bei Baseline war somit mit dem Vorliegen einer mindestens leichten

Diskussion

Depression bei Follow-Up assoziiert. Eine Korrelation zwischen depressiven Symptomen und der L-Dopa-Dosis konnte auch in früheren Studien aufgezeigt werden (Hanganu et al., 2014; Tandberg et al., 1997; Pålhagen et al., 2008). In Längsschnittuntersuchungen galt die L-Dopa Dosis als unabhängiger Risikofaktor für das zukünftige Auftreten einer Depression (Zhu et al., 2016; Jasinska-Myga et al., 2010). Stansley und Yamamoto (2014, 2015) konnten zeigen, dass die Einnahme von L-Dopa einen schädigenden Effekt auf serotonerge Nervenzellen haben kann. Durch den neurotoxischen Effekt von L-Dopa kommt es zu einem Mangel am Neurotransmitter Serotonin, was depressive Symptome begünstigt (Stansley und Yamamoto, 2014; Stansley und Yamamoto, 2015). Konfundierende Einflüsse anderer Variablen können im Rahmen einer Korrelationsanalyse jedoch nicht ausgeschlossen werden. So wäre zum Beispiel auch vorstellbar, dass es sich bei den Patienten mit einer höheren L-Dopa-Dosis um diejenigen Patienten handelt, die mehr motorische Symptome aufweisen. In bisherigen Studien konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der L-Dopa-Dosis und dem UPDRS-Gesamtwert bei Parkinson-Patienten beobachtet werden (Hanganu et al., 2014). Die Schwere der motorischen Symptome ist wiederum mit der Schwere depressiver Symptome assoziiert (Riedel et al., 2010; Marsh et al., 2006). In der vorliegenden Arbeit wurde eine positive Korrelation zwischen der LEDD bei Baseline mit dem Vorliegen einer mindestens leichten Depression bei Follow-Up beobachtet. Interessanterweise zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der motorischen Symptomschwere im MDS-UPDRS-III bei Baseline und dem Auftreten einer mindestens leichten Depression bei Follow-Up. Der positive Zusammenhang zwischen der Dosis dopaminerger Medikamente und dem Auftreten einer Depression lässt sich in der vorliegenden Arbeit demnach nicht allein durch eine höhere motorische Beeinträchtigung erklären.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen den einzelnen kognitiven Domänen (Exekutivfunktionen, Arbeitsgedächtnis/Aufmerksamkeit, Sprache, Gedächtnis, Visuokonstruktion), dem globalen kognitiven Status bei Baseline und dem Vorliegen eines BDI-II-Wertes ≥ 14 Punkten bei Follow-Up beobachtet werden.

Diskussion

In zwei früheren Longitudinalstudien konnten die Autoren ebenfalls keinen prädiktiven Einfluss von kognitiven Defiziten im MoCA oder SCOPA-COG auf die Prävalenz des Auftretens einer depressiven Episode innerhalb von drei bis sieben Jahren nachweisen (Zhu et al., 2016; Antar et al., 2021). Tandberg und Kollegen (1997) stellten fest, dass ein MMSE < 24 Punkten als Risikofaktor für das Auftreten einer Major Depression bei PD galt. Allerdings wurde die Fragestellung lediglich in einem Querschnittsdesign untersucht (Tandberg et al., 1997).

In bisherigen Untersuchungen scheinen insbesondere Defizite in den Exekutivfunktionen mit dem Vorliegen einer Depression assoziiert zu sein (Poletti et al., 2012). Abweichend von bisheriger Literatur konnte in der vorliegenden Longitudinaluntersuchung kein Zusammenhang zwischen Defiziten in den Exekutivfunktionen und dem Auftreten einer mindestens leichten Depression vier Jahre später beobachtet werden.

Ebenso ergaben die Korrelationsanalysen keinen Zusammenhang zwischen ADL-Einschränkungen bei Baseline und dem Auftreten einer depressiven Episode vier Jahre später. In einer Metaanalyse, bestehend aus zwei großen Kohorten, konnten Antar und Kollegen (2021) beobachten, dass ADL-Einschränkungen, erhoben mittels des MDS-UPDRS-II, als Prädiktor für das Auftreten von Depression im Verlauf von drei oder sieben Jahren galten (Antar et al., 2021). Eine potenzielle Ursache für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Studie und der Metaanalyse von Antar und Kollegen (2021) könnte in den methodischen Unterschieden liegen. In ihrer Metaanalyse verwendeten Antar und Kollegen (2021) zur Operationalisierung von Depression den GDS mit einem Cut-Off von 4/5 sowie die HDRS mit einem Cut-Off von 9/10. Zur Operationalisierung der Einschränkungen in den ADL wurde der MDS-UPDRS-II eingesetzt. Bei einem Cut-Off-Wert von 4/5 bzw. 9/10 weisen sowohl der GDS als auch die HDRS eine hohe Sensitivität bei der Detektion von Depression bei PD-Patienten auf, jedoch eine niedrige Spezifität (McDonald et al., 2006). Dadurch kommt es möglicherweise in der Studie von Antar und Kollegen (2021) zu einer Überschätzung der Prävalenz für PD-Patienten mit Depression im Vergleich zur vorliegenden Arbeit. Um die

Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zu verbessern, wäre es in Zukunft sinnvoll, Longitudinalstudien unter Verwendung der gleichen Skalen durchzuführen.

Die Baseline-Testleistung in den kognitiven Domänen, der Gesamtschweregrad der kognitiven Leistung und die kognitiv-assoziierten ADL-Defizite hatten keinen Einfluss auf das Auftreten einer mindestens leichten Depression bei Follow-Up.

4.4 Prädiktoren für einen höheren BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up

Fragestellung 3a und 3b: Kann der Status PD-MCI sowie die Testleistung in spezifischen kognitiven Domänen und der Gesamtschweregrad kognitiver Einschränkungen bei Baseline einen höheren BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up prädiktieren?

In Übereinstimmung mit unserer Hypothese 3b konnten wir in den Analysen zeigen, dass PD-Patienten mit einer schlechteren globalen kognitiven Leistung, beurteilt mit dem MoCA, mehr depressive Symptome bei Follow-Up aufwiesen. In bisherigen Longitudinalstudien konnte ebenfalls ein prädiktiver Einfluss der globalen kognitiven Leistung auf depressive Symptome im Verlauf festgestellt werden (Rojo et al., 2003; Zhu et al., 2016; Jasinska-Myga et al., 2010). Die globale Kognition wurde dabei mittels SCOPA-COG (Zhu et al., 2016), MMSE (Rojo et al., 2003) oder semiquantitativ im Interview (Jasinska-Myga et al., 2010) erhoben. Inwiefern der MoCA als Maß für die globale Kognition einen Einfluss auf depressive Symptome bei PD-Patienten hat, wurde bislang in keiner Longitudinalstudie untersucht. Unsere Befunde zeigen, dass globale kognitive Defizite, erhoben mit dem MoCA, einen Risikofaktor für depressive Symptome bei PD-Patienten darstellen.

Zur Beantwortung der Fragestellung 3a und 3b wurde maßgeblich die Korrelationsanalyse zugrunde gelegt, da das Regressionsmodell mit dem kognitiven Status (PD-NC vs. PD-MCI) und das Modell mit den einzelnen kognitiven Domänen (Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Sprache, Gedächtnis, Visuokonstruktion) keinen zusätzlichen Erklärungsbeitrag im Vergleich zum Nullmodell lieferten. Die ergänzende Analyse ergab, dass

Diskussion

lediglich die Domänen Aufmerksamkeit und Sprache signifikant mit dem BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up korrelierten, d.h., dass PD-Patienten mit einer schlechteren Baseline-Leistung in den Domänen Aufmerksamkeit bzw. Sprache mehr depressive Symptome im BDI-II bei Follow-Up aufwiesen.

In zahlreichen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen kognitiver Dysfunktion und Depression bei PD belegt (Pirogovsky-Turk et al., 2017; Jones et al., 2016). Depressive Symptome gingen in der Regel mit einer schlechteren Leistung in der exekutiven Funktion und Gedächtnis einher (Alzahrani und Venneri, 2015; Szymkowicz et al., 2018; Petkus et al., 2020). In einer Longitudinalstudie führten Defizite in den Domänen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und semantische Flüssigkeit ein Jahr später zu mehr depressiven Symptomen (Petkus et al., 2019).

Nach der Dual Syndrom Hypothese von Kehagia und Kollegen (2013) werden zwei verschiedene Muster kognitiver Beeinträchtigung bei PD unterschieden (Kehagia et al., 2013): ein fronto-striatal/exekutiver und ein posterior-kortikal/visuo-räumlicher Phänotyp. Beim fronto-striatalen Phänotyp kommt es aufgrund des Dopaminmangels zu Defiziten in der Exekutivfunktion. Beim posterior-kortikalen Phänotyp führt ein Acetylcholinmangel zu Defiziten in der visuo-räumlichen Fähigkeit. Während posteriore Defizite prädiktiv für eine PDD sind (Williams-Gray et al., 2009), scheint Depression prädiktiv für den frontalen (fronto-temporalen) Phänotypen zu sein (Jones et al., 2019). In vielen bildgebenden Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Depression und Atrophie der frontalen, temporalen und limbischen Regionen nachgewiesen werden (Feldmann et al., 2008; Alzahrani und Venneri, 2015; Thobois et al., 2017). Entgegen unseren Annahmen konnten wir keinen Zusammenhang zwischen Depression und Exekutivfunktionen oder Gedächtnis durch die in dieser Arbeit geschilderten Analysen zeigen. Lediglich Aufmerksamkeit als frontale Domäne scheint mit der Schwere der Ausprägung der depressiven Symptome der Patienten mit PD nach einem Zeitraum von im Mittel vier Jahren assoziiert zu sein.

In dieser Arbeit konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass Beeinträchtigungen in der Domäne Sprache mit einer stärkeren Ausprägung depressiver Symptome

vier Jahre später assoziiert waren. Der Einfluss der kognitiven Domäne Sprache auf die depressiven Symptome wurde bislang noch in keiner Langzeitstudie untersucht. Der Zusammenhang zwischen Defiziten in der Sprachverarbeitung und depressiven Symptomen lässt sich auf neuroanatomischer Ebene erklären: Die Sprachverarbeitung ist im Frontallappen (Broca-Areal) und Temporallappen (Wernicke-Areal) lokalisiert – Bereiche, die bei depressiven Patienten ebenfalls atrophiert sein können (Alzahrani und Venneri, 2015).

Fragestellung 3c: Wie beeinflussen kognitiv-assoziierte ADL-Einschränkungen im FAQ die depressiven Symptome, gemessen anhand des BDI-II-Gesamtwerts, bei Follow-Up?

Analog zu Befunden in bisherigen Längsschnittstudien konnte in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Einfluss von ADL-Einschränkungen auf depressive Symptome im Untersuchungszeitraum festgestellt werden (Jasinska-Myga et al., 2010; Zhu et al., 2016). Unsere Daten zeigen, dass eine Zunahme der ADL-Einschränkungen mit einem Anstieg depressiver Symptome vier Jahre später einherging. Dabei war sowohl ein höherer kognitiver FAQ-Subscore als auch ein höherer motorischer FAQ-Subscore bei Baseline mit einem höheren BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up assoziiert. Demnach haben sowohl kognitiv-assoziierte als auch motorisch-assoziierte ADL-Einschränkungen einen Einfluss auf die Ausprägung der depressiven Symptome zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung.

In der vorliegenden Längsschnittuntersuchung wurde erstmals bei der ADL-Erfassung zwischen motorisch- und kognitiv-assoziierten ADL unterschieden. Bisherige longitudinale Studien haben nur den Einfluss der allgemeinen ADL auf depressive Symptome untersucht (Jasinska-Myga et al., 2010; Zhu et al., 2016), nicht aber den in dieser Arbeit analysierten Zusammenhang zwischen motorisch- bzw. kognitiv-assoziierten ADL und depressiven Symptomen.

In einer Querschnittstudie von Byeon (2020) ergaben sich Hinweise, dass Einschränkungen in den iADL bei PD eine Depression in einem Support Vector Machine Modell prädiktieren können (Byeon, 2020). Aufgrund des Designs der Studie und der Analyse von Querschnittsdaten ist eine kausale Aussage zum Zusammenhang zwischen iADL-Defiziten und Depression bei PD nicht zulässig.

PD-Patienten, die bei Baseline mehr Einschränkungen in den ADL angaben, werden im Verlauf der Erkrankung zunehmend Schwierigkeiten im Alltag erleben. Die ADL-Einschränkungen in der vorliegenden Arbeit lassen sich jedoch nicht ausschließlich durch die motorischen Symptome erklären. Der MDS-UPDRS-III ist in den Regressionsmodellen dieser Arbeit kein signifikanter Prädiktor für depressive Symptome vier Jahre später. Entscheidend scheint die subjektive Wahrnehmung der PD-Patienten von ihren Einschränkungen im Alltag durch die Erkrankung zu sein und weniger die objektive motorische Beeinträchtigung. Möglicherweise handelt es sich bei den Patienten, die mehr Alltagsprobleme wahrnehmen, auch um die Kohorte, die weniger Coping-Strategien besitzt und vulnerabler für eine Depression ist. In Querschnittstudien gaben depressive PD-Patienten mehr ADL-Defizite im UPDRS-II an im Vergleich zu PD-Patienten ohne Depression (Papapetropoulos et al., 2006; Holroyd et al., 2005). Holroyd und Kollegen (2005) konnten zudem analog zu unseren Befunden zeigen, dass motorische Symptome im UPDRS-III nicht mit Depression assoziiert waren. Diese Befunde würden gegen die Annahme sprechen, dass Depression bei PD reaktiv auf die motorische Erkrankung entsteht.

Zudem weisen unsere Befunde darauf hin, dass auch ADL-Einschränkungen, die durch kognitive Defizite zustande kommen, einen Einfluss auf die depressiven Symptome haben. Neben den motorischen Symptomen, führen demnach auch die kognitiven Defizite zu einer Wahrnehmung von mehr ADL-Einschränkungen, was wiederum die depressiven Symptome verstärken kann (He et al., 2021).

4.5 Prädiktoren für die Stärke der Veränderung im BDI-II-Gesamtwert zwischen den Untersuchungszeitpunkten

Fragestellung 4a: Ist der Status PD-MCI bei Baseline ein Prädiktor für eine stärkere Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts zwischen Baseline und Follow-Up?

Im Einklang mit unserer Hypothese konnten wir zeigen, dass der Status PD-MCI bei Baseline einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Veränderung der depressiven Symptome im BDI-II hatte. Patienten mit PD-MCI bei Baseline zeigten eine stärkere Variabilität der Veränderung zwischen Baseline- und

Follow-Up-Untersuchung im BDI-II-Gesamtwert im Vergleich zu PD-Patienten ohne kognitive Störungen. Die Richtung der Veränderung kann dabei jedoch sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung der depressiven Symptome darstellen. Der Status PD-MCI scheint mit instabileren Depressionswerten einherzugehen, jedoch konnte in der vorliegenden Arbeit keine Assoziation zwischen dem Status PD-MCI und einer Verschlechterung der depressiven Symptome beobachtet werden. Die Analysen ergaben, dass etwa zweidrittel der PD-Patienten im Zeitraum von im Mittel vier Jahren eine Verschlechterung hinsichtlich der depressiven Symptome aufwiesen. Dieser Befund ist konsistent mit der von uns und anderen Autoren beschriebenen Zunahme der Prävalenz der Depression in Langzeitstudien (Jasinska-Myga et al., 2010; Pircscoveanu et al., 2018). Bei etwa 6% der PD-Patienten der vorliegenden Arbeit blieb der BDI-II-Gesamtwert zwischen den Untersuchungszeitpunkten konstant, bei 30% nahmen die depressiven Symptome mit der Zeit jedoch auch ab. Der Anteil der PD-Patienten, die sich in der vorliegenden Arbeit im BDI-II-Gesamtwert zwischen den Untersuchungszeitpunkten verbessert bzw. verschlechtert haben, unterschied sich zwischen den kognitiven Gruppen PD-NC und PD-MCI statistisch nicht.

Fragestellung 4b: Kann die Baseline-Testleistung in spezifischen kognitiven Domänen und der Gesamtschweregrad kognitiver Einschränkungen eine stärkere Veränderung im BDI-II-Gesamtwert prädiktieren?

Anhand der durchgeführten Analysen konnten wir zeigen, dass PD-Patienten mit einer schlechteren Leistung im MoCA sowie in den kognitiven Domänen Sprache und Gedächtnis stärkere Veränderungen in den depressiven Symptomen aufwiesen im Vergleich zu PD-Patienten mit besseren Leistungen in diesen Bereichen. Dieser Befund ist konsistent mit unseren Analysen in Fragestellung 3b, in denen eine Assoziation zwischen den kognitiven Domänen Aufmerksamkeit und Sprache und der Ausprägung der depressiven Symptome bei PD-Patienten beobachtet werden konnte. Dies wird auch durch die Arbeit von Zhu und Kollegen (2016) unterstützt, die zeigten, dass globale kognitive Defizite im SCOPA-COG mit höheren BDI-Werten fünf Jahre später assoziiert waren.

Petkus und Kollegen (2019) konnten ebenfalls nachweisen, dass Defizite in den Domänen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Semantische Flüssigkeit zu einer Zunahme depressiver Symptome ein Jahr später führten.

Die Ergebnisse der Fragestellung 4b weisen darauf hin, dass Gedächtnis und Sprache als frontale Domänen ebenfalls einen Einfluss auf die Veränderung der depressiven Symptome zu haben scheinen.

Fragestellung 4c: Wie beeinflussen kognitiv-assoziierte ADL-Einschränkungen bei Baseline die Stärke der Veränderung der depressiven Symptome, gemessen anhand des BDI-II-Gesamtwerts, zwischen Baseline und Follow-Up?

Unsere Analysen ergaben, dass lediglich der kognitive FAQ-Subscore einen signifikanten Einfluss auf die Stärke der Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts hatte. PD-Patienten mit mehr Einschränkungen in den kognitiv-assoziierten ADL wiesen im Verlauf von vier Jahren eine stärkere Veränderung der depressiven Symptome auf. Dabei sind Veränderungen in beide Richtungen im Sinne einer Verbesserung und Verschlechterung der depressiven Symptome möglich.

Die übrigen Modelle mit dem FAQ-Gesamtwert, dem motorischen FAQ-Subscore sowie dem FAQ-Quotienten als unabhängige Variable waren nicht signifikant, sodass eine alternative Korrelationsanalyse erfolgte. In den Korrelationsanalysen konnte kein Zusammenhang zwischen den eingesetzten Prädiktoren bei Baseline und dem Betrag der BDI-II-Differenz zwischen Follow-Up und Baseline nachgewiesen werden.

Nach Kenntnisstand der Autorin wurde bisher in keiner Studie der Einfluss von ADL-Einschränkungen auf die Stärke der Veränderung der depressiven Symptome untersucht. Unsere Befunde deuten darauf hin, dass Defizite in den kognitiv-assoziierten ADL nicht nur einen Einfluss auf depressive Symptome haben, sondern im Laufe der Zeit auch eine stärkere Veränderung dieser verursachen.

4.6 Limitationen der Studie

Die Studie weist hinsichtlich der methodischen Vorgehensweise die nachfolgend diskutierten Limitationen auf: Der BDI ist ein valides und reliables Instrument zur Erhebung der Schwere der Depression bei PD-Patienten (Visser et al., 2006). Nichtsdestotrotz muss berücksichtigt werden, dass der BDI lediglich die Symptome in den vorausgegangenen zwei Wochen abfragt. In Relation zu dem Zeitraum von vier Jahren zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten können die durch den BDI-II erhobenen Symptome lediglich als eine Momentaufnahme betrachtet werden. Der depressive Status im Zeitraum von vier Jahren zwischen Baseline und Follow-Up wird nicht erhoben. Zukünftige Längsschnittstudien sollten den depressiven Status jährlich erheben, um eine genauere Aussage über den Verlauf der depressiven Symptome treffen zu können.

In der vorliegenden Arbeit wurde die ADL mittels Selbstbeurteilungsverfahren erhoben. Die Selbstbeurteilung der ADL unterliegt jedoch häufig Verzerrungen wie emotionalen Faktoren, kognitiven Defiziten oder Anosognosie. Patienten neigen im Gegensatz zu ihren Pflegepersonen dazu, ihre Defizite zu verdrängen und ihre Alltagsfunktionalität zu überschätzen (Christ et al., 2013). Bei Patienten mit depressiven Symptomen (Kempen et al., 1996; Schrag et al., 2000) und PD-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung (Brown et al., 1989) kommt es häufig zur Unterschätzung der Alltagskompetenzen. Besonders bei der Beurteilung der iADL scheint es deutlichere Diskrepanzen zwischen der ADL-Selbsteinschätzung des Patienten und objektiven Messverfahren zu geben (Shulman et al., 2006). Andere Studien konnten wiederum keine Diskrepanz in der Beurteilung der ADL zwischen Pflegeperson und Patienten feststellen (Liepelt-Scarfone et al., 2013; Brown et al., 1989). Da beim FAQ mit zunehmenden kognitiven Beeinträchtigungen Unterschiede zwischen Selbst- und Fremdbeurteilung festgestellt wurden (Becker et al., 2022b), wäre es interessant, zukünftig zusätzlich die FAQ-Fremdbeurteilungsskala bei den Analysen zu berücksichtigen.

Eine weitere Limitation der Studie ist die hohe Drop-Out-Rate, die mit einem erhöhten Informationsverlust einhergeht. Die Drop-Out-Analyse zeigte, dass es

zwischen der Follow-Up- und Drop-Out-Kohorte signifikante Unterschiede gab hinsichtlich Alter, Erkrankungsalter, LEDD sowie MoCA-Gesamtwert. In der vorliegenden Arbeit wurde der MoCA-Gesamtwert bei Baseline als Risikofaktor für einen höheren BDI-II-Gesamtwert bei Follow-Up identifiziert. Es wäre demnach denkbar, dass die Prävalenz der PD-Patienten mit Depression bei Follow-Up durch den Wegfall von vulnerablen Studienpatienten unterschätzt wurde. In einer früheren Längsschnittstudie lag die Drop-Out-Rate nach vier Jahren bei 46% (Bugalho et al., 2021). Die Drop-Out-Kohorte war ähnlich wie in der vorliegenden Studie älter und wies im Vergleich zur Follow-Up-Kohorte eine schlechtere Leistung im MoCA auf. Neben kognitiven Beeinträchtigungen geht auch eine höhere Dosis dopaminerger Medikamente mit einer schnelleren Progression der Erkrankung bei PD einher (Ayala et al., 2017). Dies könnte eine mögliche Ursache für den Studienabbruch in der Drop-Out-Kohorte sein. Die Analysen zur Repräsentativität der untersuchten Kohorte in der vorliegenden Arbeit zeigen, dass unsere Befunde dennoch interpretierbar sind, da die Prävalenz der PD-Patienten mit Depression bei Follow-Up der Prävalenz anderer Studien entspricht (Zhu et al., 2016).

Die Analysen ergaben kleine Effektgrößen (Cohen, 1988), was darauf hindeutet, dass die untersuchten Prädiktoren nur einen Teil der Varianz erklären können. Dies impliziert, dass möglicherweise noch weitere unbeachtete Faktoren eine wichtige Rolle spielen könnten. Zukünftige Studien könnten versuchen, weitere relevante Variablen zu integrieren und die Vorhersagekraft der Modelle zu optimieren.

4.7 Ausblick

Die Depression gilt als einer der stärksten Prädiktoren für die Lebensqualität bei PD-Patienten (Lawrence et al., 2014; Schrag, 2006; Qin et al., 2009; Menon et al., 2015). Zudem erhöht das Vorliegen einer Depression das Mortalitätsrisiko bei PD signifikant (Hughes et al., 2004). Daher ist es besonders wichtig, PD-Patienten mit einem erhöhten Risiko für depressive Symptome zu erkennen und engmaschig zu überwachen. Der Einfluss von kognitiven Faktoren und ADL-Einschränkungen auf die depressiven Symptome bei PD-Patienten wurde in

bisherigen Studien nur unzureichend untersucht. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Defizite im MoCA, im kognitiven sowie motorischen FAQ-Subscore prädiktiv für einen höheren BDI-II-Gesamtwert vier Jahre später waren. PD-Patienten mit Einschränkungen in der globalen kognitiven Leistung, in den kognitiv- und motorisch-assoziierten ADL wiesen demnach mehr depressive Symptome vier Jahre später auf. Interessanterweise hatte die Schwere der motorischen Symptome keinen Einfluss auf die Ausprägung der depressiven Symptome. Dieser Befund verdeutlicht, dass depressive Symptome bei Patienten mit PD nicht ausschließlich als eine reaktive Entstehung auf die Bewegungsstörung betrachtet werden können. Darüber hinaus ergaben unsere Analysen, dass PD-MCI, ein schlechterer MoCA-Gesamtwert, Defizite in Sprache und Gedächtnis sowie Defizite in den kognitiv-assoziierten ADL zu einer stärkeren Veränderung der depressiven Symptome führten. In weiterführenden Studien sollte untersucht werden, ob Defizite in diesen Bereichen auch tatsächlich zu einer stärkeren Zunahme der depressiven Symptome führen. Ergebnisse solcher Studien könnten weitere Aussagen über den Verlauf von PD-Patienten mit depressiven Symptomen ermöglichen.

Zur Objektivierung der tatsächlich vorliegenden ADL-Einschränkungen wäre es empfehlenswert, in weiterführenden Studien ein leistungsorientiertes Verfahren zur Erfassung der ADL-Defizite zu verwenden. Dies könnte möglicherweise die Frage klären, inwiefern die subjektiv wahrgenommenen ADL-Defizite im Vergleich zu den tatsächlich vorhandenen ADL-Defiziten als Prädiktor für depressive Symptome im Verlauf gelten.

PD-Patienten, die über ihren Erkrankungsverlauf aufgeklärt sind, entwickeln mit geringerer Wahrscheinlichkeit depressive Symptome (Dissanayaka et al., 2011). Insbesondere PD-Patienten mit einem erhöhten Risiko für depressive Symptome sollten mehr über den Einfluss der ADL- und kognitiven Defizite auf die Depression informiert werden, um die Wahrscheinlichkeit für eine Depression zu reduzieren. So könnten insbesondere PD-Patienten mit globalen kognitiven Defiziten, Defiziten in den kognitiven Domänen Sprache und Aufmerksamkeit sowie ADL-Einschränkungen von einer psychoedukativen Maßnahme profitieren.

Diskussion

Die vorliegende Arbeit liefert einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis der Zusammenhänge von kognitiven Faktoren, ADL-Einschränkungen und Depression bei PD-Patienten. Damit können zukünftig PD-Patienten, die besonders vulnerabel für depressive Symptome sind, besser detektiert werden.

5. Zusammenfassung

Die Parkinson-Krankheit (PD) ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der neben motorischen Beeinträchtigungen auch nicht-motorische Symptome wie Depression und kognitive Störung auftreten können. In Querschnittsstudien konnte ein Zusammenhang zwischen kognitivem Leistungsabbau und depressiven Symptomen bei PD-Patienten beobachtet werden. Die Kausalrichtung des Zusammenhangs zwischen depressiven Symptomen und kognitiven Defiziten ist aktuell noch nicht geklärt. Neben den kognitiven Störungen bestehen bei depressiven PD-Patienten häufig zusätzlich Defizite in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL). Allerdings ist aktuell noch unklar, ob die Depression die Einschränkungen in den ADL verursacht oder die ADL-Defizite zu den depressiven Symptomen führen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, im Rahmen einer Longitudinalstudie zu untersuchen, ob die Leitliniendiagnose einer PD mit leichter kognitiver Störung (PD-MCI) sowie Defizite in spezifischen kognitiven Domänen (Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache und Visuo-konstruktion) und leichte Einschränkungen in den kognitiv-assoziierten ADL sich negativ auf die Entwicklung und den Verlauf depressiver Symptome auswirken. Im Zeitraum von 2014 bis 2018 wurden die Baseline-Daten im Rahmen der „Non-demented patients with Parkinson’s Disease with and without low Amyloid-beta 1-42 in cerebrospinal fluid“-Studie erhoben. Etwa vier Jahre später erfolgte das Follow-Up im Rahmen der „Cognitive-driven ADL impairment as a predictor for Parkinson’s disease dementia“-Studie. Neben den demografischen Daten wurden Tests zur Beurteilung der motorischen Beeinträchtigung, der depressiven Symptome mittels Beck-Depressions-Inventar Revision (BDI-II) sowie der ADL-Einschränkung anhand des Functional Activities Questionnaire (FAQ) erhoben und eine umfangreiche neuropsychologische Testung durchgeführt. Zur Beurteilung der globalen kognitiven Leistung wurde das Montreal Cognitive Assessment (MoCA) herangezogen.

Die Analysen der Daten von 170 PD-Patienten ergaben, dass sich die Schwere depressiver Symptome bei Baseline nicht signifikant zwischen Patienten mit und

Zusammenfassung

ohne PD-MCI unterschied. Die Diagnose einer PD-MCI bei Baseline stellte keinen Risikofaktor für die Entwicklung einer mindestens leichten Depression (BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte) vier Jahre später dar. Patienten mit PD-MCI bei Baseline zeigten allerdings eine stärkere Veränderung der depressiven Symptome zwischen den Untersuchungszeitpunkten im Vergleich zu kognitiv unauffälligen PD-Patienten ($p = 0.021$). PD-Patienten mit einer schlechteren globalen kognitiven Leistung erhoben durch den MoCA bei Baseline wiesen bei Follow-Up mehr depressive Symptome im BDI-II ($p = 0.009$) und eine stärkere Veränderung der depressiven Symptome zwischen den Untersuchungszeitpunkten ($p = 0.001$) auf. Zudem war eine schlechtere Leistung in den kognitiven Domänen Aufmerksamkeit ($p = 0.047$) und Sprache ($p = 0.018$) mit mehr depressiven Symptomen vier Jahre später assoziiert. Bei PD-Patienten mit Defiziten in den Domänen Sprache ($p = 0.026$) und Gedächtnis ($p = 0.003$) konnte eine stärkere Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts zwischen den Untersuchungszeitpunkten beobachtet werden. Kognitive Defizite und ADL-Einschränkungen bei Baseline galten nicht als Prädiktoren für das Auftreten einer mindestens leichten Depression (BDI-II-Gesamtwert ≥ 14 Punkte) bei Follow-Up. Analog zu Befunden in bisherigen Studien konnte jedoch ein signifikanter Einfluss von ADL-Einschränkungen auf depressive Symptome vier Jahre später festgestellt werden ($p = 0.001$). Dabei führten sowohl kognitiv- ($p = 0.001$) als auch motorisch-assoziierte ($p = 0.004$) ADL-Einschränkungen zu einer stärkeren Ausprägung depressiver Symptome bei Follow-Up. Zudem hatten kognitiv-assoziierte ADL-Einschränkungen einen Einfluss auf die Stärke der Veränderung der depressiven Symptome zwischen den Untersuchungszeitpunkten ($p = 0.023$). Unklar bleibt dabei, ob es sich bei der Veränderung um eine Verbesserung oder Verschlechterung der depressiven Symptome handelt.

Die vorliegende Arbeit liefert einen Beitrag zum besseren Verständnis der Zusammenhänge von kognitiven Faktoren, ADL-Funktion und Depression bei PD, wodurch PD-Patienten, die besonders vulnerabel für depressive Symptome sind, besser detektiert werden können. Um eine genauere Aussage über den Verlauf der depressiven Symptome treffen zu können, sollten zukünftige Longitudinalstudien den depressiven Status jährlich erheben.

6. Literaturverzeichnis

- AARSLAND, D., ANDERSEN, K., LARSEN, J. P., LOLK, A., NIELSEN, H. & KRAGH-SØRENSEN, P. 2001. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*, 56, 730-6. doi: 10.1212/wnl.56.6.730
- 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. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e
- 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. doi: 10.1038/nrneurol.2017.27
- AARSLAND, D. & KURZ, M. W. 2010. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci*, 289, 18-22. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.034
- AARSLAND, D., MARSH, L. & SCHRAG, A. 2009. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24, 2175-86. doi: 10.1002/mds.22589
- AARSLAND, D., PÄHLHAGEN, S., BALLARD, C. G., EHRT, U. & SVENNINGSSON, P. 2011. Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*, 8, 35-47. doi: 10.1038/nrneurol.2011.189
- AARSLAND, D., PERRY, R., BROWN, A., LARSEN, J. P. & BALLARD, C. 2005. Neuropathology of dementia in Parkinson's Disease: A prospective, community-based study. *Annals of Neurology*, 58, 773-776. doi: 10.1002/ana.20635
- ALEXOPOULOS, G. S., ABRAMS, R. C., YOUNG, R. C. & SHAMOIAN, C. A. 1988. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry*, 23, 271-84. doi: 10.1016/0006-3223(88)90038-8
- ALVES, G., LARSEN, J. P., EMRE, M., WENTZEL-LARSEN, T. & AARSLAND, D. 2006. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21, 1123-30. doi: 10.1002/mds.20897
- ALZAHIRANI, H. & VENNARI, A. 2015. Cognitive and neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: A systematic review. *J Neurol Sci*, 356, 32-44. doi: 10.1016/j.jns.2015.06.037
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5, 5th ed.* Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- ANANG, J. B., GAGNON, J. F., BERTRAND, J. A., ROMENETS, S. R., LATREILLE, V., PANISSET, M., MONTPLAISIR, J. & POSTUMA, R. B. 2014. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*, 83, 1253-60. doi: 10.1212/wnl.0000000000000842
- ANTAR, T., MORRIS, H. R., FAGHRI, F., LEONARD, H. L., NALLS, M. A., SINGLETON, A. B. & IWAKI, H. 2021. Longitudinal risk factors for

- developing depressive symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 429, 117615. doi: 10.1016/j.jns.2021.117615
- APOSTOLOVA, L. G., BEYER, M., GREEN, A. E., HWANG, K. S., MORRA, J. H., CHOU, Y. Y., AVEDISSIAN, C., AARSLAND, D., JANVIN, C. C., LARSEN, J. P., CUMMINGS, J. L. & THOMPSON, P. M. 2010. Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Mov Disord*, 25, 687-95. doi: 10.1002/mds.22799
- ARMSTRONG, M. J. & OKUN, M. S. 2020. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*, 323, 548-560. doi: 10.1001/jama.2019.22360
- ASTER, M., NEUBAUER, A. & HORN, R. 2006. *Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE). Deutschsprachige Bearbeitung und Adaptation des WAIS-III von David Wechsler*. Frankfurt: Hartcourt Test Services.
- ATKINSON, R. C. & SHIFFRIN, R. M. 1971. The control of short-term memory. *Sci Am*, 225, 82-90. doi: 10.1038/scientificamerican0871-82
- AYALA, A., TRIVIÑO-JUÁREZ, J. M., FORJAZ, M. J., RODRÍGUEZ-BLÁZQUEZ, C., ROJO-ABUIN, J. M. & MARTÍNEZ-MARTÍN, P. 2017. Parkinson's Disease Severity at 3 Years Can Be Predicted from Non-Motor Symptoms at Baseline. *Front Neurol*, 8, 551. doi: 10.3389/fneur.2017.00551
- BAIANO, C., BARONE, P., TROJANO, L. & SANTANGELO, G. 2020. Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Mov Disord*, 35, 45-54. doi: 10.1002/mds.27902
- BARONE, P. 2011. Treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 18 Suppl 1, 11-5. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03325.x
- BARONE, P., POEWE, W., ALBRECHT, S., DEBIEUVRE, C., MASSEY, D., RASCOL, O., TOLOSA, E. & WEINTRAUB, D. 2010. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 9, 573-80. doi: 10.1016/s1474-4422(10)70106-x
- BARONE, P., SANTANGELO, G., MORGANTE, L., ONOFRJ, M., MECO, G., ABBRUZZESE, G., BONUCCELLI, U., COSSU, G., PEZZOLI, G., STANZIONE, P., LOPIANO, L., ANTONINI, A. & TINAZZI, M. 2015. A randomized clinical trial to evaluate the effects of rasagiline on depressive symptoms in non-demented Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol*, 22, 1184-91. doi: 10.1111/ene.12724
- BECK, A. T., WARD, C. H., MENDELSON, M., MOCK, J. & ERBAUGH, J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-71. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- BECKER, S., BÄUMER, 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. doi: 10.1111/jnp.12173
- BECKER, S., BODE, M., BROCKMANN, K., GASSER, T., MICHAELIS, K., SOLBRIG, S., NUERK, H. C., SCHULTE, C., MAETZLER, W., ZIMMERMANN, M., BERG, D. & LIEPELT-SCARFONE, I. 2022a.

- Cognitive-Driven Activities of Daily Living Impairment as a Predictor for Dementia in Parkinson Disease: A Longitudinal Cohort Study. *Neurology*, 99, e2548-e2560. doi: 10.1212/wnl.0000000000201201
- BECKER, S., SOLBRIG, S., MICHAELIS, K., FAUST, B., BROCKMANN, K. & LIEPELT-SCARFONE, I. 2022b. Divergence Between Informant and Self-Ratings of Activities of Daily Living Impairments in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*, 14, 838674. doi: 10.3389/fnagi.2022.838674
- BEYLE, A., GLONNEGGER, H., CERFF, B., GRÄBER, 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. doi: 10.1371/journal.pone.0200990
- BIUNDO, R., WEIS, L., FACCHINI, S., FORMENTO-DOJOT, P., VALLELUNGA, A., PILLERI, M. & ANTONINI, A. 2014. Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism Relat Disord*, 20, 394-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.009
- BLANDINI, F., NAPPI, G., TASSORELLI, C. & MARTIGNONI, E. 2000. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, 62, 63-88. doi: 10.1016/s0301-0082(99)00067-2
- BOHNEN, N. I. & ALBIN, R. L. 2011. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res*, 221, 564-73. doi: 10.1016/j.bbr.2009.12.048
- BORGOHAIN, R., SZASZ, J., STANZIONE, P., MESHAM, C., BHATT, M. H., CHIRILINEAU, D., STOCCHI, F., LUCINI, V., GIULIANI, R., FORREST, E., RICE, P. & ANAND, R. 2014. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord*, 29, 1273-80. doi: 10.1002/mds.25961
- BORISOVSKAYA, A., BRYSON, W. C., BUCHHOLZ, J., SAMII, A. & BORSON, S. 2016. Electroconvulsive therapy for depression in Parkinson's disease: systematic review of evidence and recommendations. *Neurodegener Dis Manag*, 6, 161-76. doi: 10.2217/nmt-2016-0002
- BRAAK, H., DEL TREDICI, K., RÜB, U., DE VOS, R. A., JANSEN STEUR, E. N. & BRAAK, E. 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24, 197-211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9
- BRAAK, H., GHEBREMEDHIN, E., RÜB, U., BRATZKE, H. & DEL TREDICI, K. 2004. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, 318, 121-34. doi: 10.1007/s00441-004-0956-9
- BRAAK, H., RÜB, U., JANSEN STEUR, E. N., DEL TREDICI, K. & DE VOS, R. A. 2005. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology*, 64, 1404-10. doi: 10.1212/01.Wnl.0000158422.41380.82
- 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. doi: 10.1001/archneur.1989.00520450025014
- BUGALHO, P., LADEIRA, F., BARBOSA, R., MARTO, J. P., BORBINHA, C., DA CONCEIÇÃO, L., SALAVISA, M., SARAIVA, M., MEIRA, B. & FERNANDES, M. 2021. Progression in Parkinson's Disease: Variation in

- Motor and Non-motor Symptoms Severity and Predictors of Decline in Cognition, Motor Function, Disability, and Health-Related Quality of Life as Assessed by Two Different Methods. *Mov Disord Clin Pract*, 8, 885-895. doi: 10.1002/mdc3.13262
- 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. doi: 10.1212/01.wnl.0000306632.43729.24
- BYEON, H. 2020. Development of a depression in Parkinson's disease prediction model using machine learning. *World J Psychiatry*, 10, 234-244. doi: 10.5498/wjp.v10.i10.234
- 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.
- CALLEO, J. S., AMSPOKER, A. B., SARWAR, A. I., KUNIK, M. E., JANKOVIC, J., MARSH, L., YORK, M. & STANLEY, M. A. 2015. A Pilot Study of a Cognitive-Behavioral Treatment for Anxiety and Depression in Patients With Parkinson Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 28, 210-7. doi: 10.1177/0891988715588831
- CARBONE, F., DJAMSHIDIAN, A., SEPPI, K. & POEWE, W. 2019. Apomorphine for Parkinson's Disease: Efficacy and Safety of Current and New Formulations. *CNS Drugs*, 33, 905-918. doi: 10.1007/s40263-019-00661-Z
- CHAHINE, L. M., DOS SANTOS, C., FULLARD, M., SCORDIA, C., WEINTRAUB, D., ERUS, G., ROSENTHAL, L., DAVATZIKOS, C. & MCMILLAN, C. T. 2019. Modifiable vascular risk factors, white matter disease and cognition in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 26, 246-e18. doi: 10.1111/ene.13797
- CHAHINE, L. M., XIE, S. X., SIMUNI, T., TRAN, B., POSTUMA, R., AMARA, A., OERTEL, W. H., IRANZO, A., SCORDIA, C., FULLARD, M., LINDER, C., PURRI, R., DARIN, A., RENNERT, L., VIDENOVIC, A., DEL RIVA, P. & WEINTRAUB, D. 2016. Longitudinal changes in cognition in early Parkinson's disease patients with REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, 27, 102-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.03.006
- CHAUDHURI, K. R., HEALY, D. G. & SCHAPIRA, A. H. 2006a. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 5, 235-45. doi: 10.1016/s1474-4422(06)70373-8
- CHAUDHURI, K. R., MARTINEZ-MARTIN, P., SCHAPIRA, A. H., STOCCHI, F., SETHI, K., ODIN, P., BROWN, R. G., KOLLER, W., BARONE, P., MACPHEE, G., KELLY, L., RABEY, M., MACMAHON, D., THOMAS, S., ONDO, W., RYE, D., FORBES, A., TLUK, S., DHAWAN, V., BOWRON, A., WILLIAMS, A. J. & OLANOW, C. W. 2006b. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord*, 21, 916-23. doi: 10.1002/mds.20844

- CHRIST, J. B., FRUHMANN BERGER, M., RIEDL, E., PRAKASH, D., CSOTI, I., MOLT, W., GRÄBER, 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. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.11.004
- COHEN, J. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- COSTA, A., PEPPE, A., CARLESIMO, G. A., PASQUALETTI, P. & CALTAGIRONE, C. 2006. Major and minor depression in Parkinson's disease: a neuropsychological investigation. *Eur J Neurol*, 13, 972-80. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01406.x
- CUMMINGS, J. L. 1992. Depression and Parkinson's disease: A review. *The American Journal of Psychiatry*, 149, 443-454. doi: 10.1176/ajp.149.4.443
- DA SILVA, F. C., IOP, R. D. R., DE OLIVEIRA, L. C., BOLL, A. M., DE ALVARENGA, J. G. S., GUTIERRES FILHO, P. J. B., DE MELO, L., XAVIER, A. J. & DA SILVA, R. 2018. Effects of physical exercise programs on cognitive function in Parkinson's disease patients: A systematic review of randomized controlled trials of the last 10 years. *PLoS One*, 13, e0193113. doi: 10.1371/journal.pone.0193113
- DE LAU, L. M. & BRETELER, M. M. 2006. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5, 525-35. doi: 10.1016/s1474-4422(06)70471-9
- DE RENZI, E. & LUCCHELLI, F. 1988. Ideational apraxia. *Brain*, 111 (Pt 5), 1173-85. doi: 10.1093/brain/111.5.1173
- DEVOS, D., DUJARDIN, K., POIROT, I., MOREAU, C., COTTENCIN, O., THOMAS, P., DESTÉE, A., BORDET, R. & DEFEBVRE, L. 2008. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*, 23, 850-7. doi: 10.1002/mds.21966
- DICKSON, D. W. 2012. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2. doi: 10.1101/cshperspect.a009258
- DISSANAYAKA, N. N., SELLBACH, A., SILBURN, P. A., O'SULLIVAN, J. D., MARSH, R. & MELLICK, G. D. 2011. Factors associated with depression in Parkinson's disease. *J Affect Disord*, 132, 82-8. doi: 10.1016/j.jad.2011.01.021
- DOBKIN, R. D., MENZA, M., ALLEN, L. A., GARA, M. A., MARK, M. H., TIU, J., BIENFAIT, K. L. & FRIEDMAN, J. 2011. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry*, 168, 1066-74. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10111669
- 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. doi: 10.1002/mds.21844
- DUBOIS, B., TOLOSA, E., KATZENSCHLAGER, R., EMRE, M., LEES, A. J., SCHUMANN, G., POURCHER, E., GRAY, J., THOMAS, G., SWARTZ, J.,

- HSU, T. & MOLINE, M. L. 2012. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord*, 27, 1230-8. doi: 10.1002/mds.25098
- 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. doi: 10.1007/bf01485901
- EHRT, U., BROICH, K., LARSEN, J. P., BALLARD, C. & AARSLAND, D. 2010. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81, 160-5. doi: 10.1136/jnnp.2009.186239
- 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. doi: 10.1002/mds.21507
- FAHN, S. 1987. Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent developments in Parkinson's disease*, 153-163.
- FELDMANN, A., ILLES, Z., KOSZTOLANYI, P., ILLES, E., MIKE, A., KOVER, F., BALAS, I., KOVACS, N. & NAGY, F. 2008. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord*, 23, 42-6. doi: 10.1002/mds.21765
- FERREIRA, J. J., LEES, A., ROCHA, J. F., POEWE, W., RASCOL, O. & SOARES-DA-SILVA, P. 2016. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*, 15, 154-165. doi: 10.1016/s1474-4422(15)00336-1
- GALLAGHER, D. A. & SCHRAG, A. 2012. Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 46, 581-9. doi: 10.1016/j.nbd.2011.12.041
- GERLACH, M., REICHMANN, H., RIEDERER, P., DIETMAIER, O., GÖTZ, W., LAUX, G. & STORCH, A. 2007. Klinik. In: GERLACH, M., REICHMANN, H., RIEDERER, P., DIETMAIER, O., GÖTZ, W., LAUX, G. & STORCH, A. (Hrsg.) *Die Parkinson-Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie*. 4. Aufl. Vienna: Springer Vienna, 1-37.
- GHOSH, A., DAS, S., BEHERA, S. K., RAMAKRISHNAN, K., SELVARAJAN, S., KANDASAMY, P. & NAIR, N. S. 2020. Atomoxetine Does Not Improve Complex Attention in Idiopathic Parkinson's Disease Patients with Cognitive Deficits: A Meta-Analysis. *Parkinsons Dis*, 2020, 4853590. doi: 10.1155/2020/4853590
- GIOSSI, R., CARRARA, F., MAZZARI, M., LO RE, F., SENATORE, M., SCHICCHI, A., CORRÙ, F., FITTIPALDO, V. A., PANI, A., TRAMACERE, I., ELIA, A. E. & SCAGLIONE, F. 2021. Overall Efficacy and Safety of Safinamide in Parkinson's Disease: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Clin Drug Investig*, 41, 321-339. doi: 10.1007/s40261-021-01011-y

- GLASS, T. A., DE LEON, C. F., BASSUK, S. S. & BERKMAN, L. F. 2006. Social engagement and depressive symptoms in late life: longitudinal findings. *J Aging Health*, 18, 604-28. doi: 10.1177/0898264306291017
- GLONNEGGER, H., BEYLE, A., CERFF, B., GRÄBER, 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. doi: 10.3233/jad-160173
- GOETZ, C. G., FAHN, S., MARTINEZ-MARTIN, P., POEWE, W., SAMPAIO, C., STEBBINS, G. T., STERN, M. B., TILLEY, B. C., DODEL, R., DUBOIS, B., HOLLOWAY, R., JANKOVIC, J., KULISEVSKY, J., LANG, A. E., LEES, A., LEURGANS, S., LEWITT, P. A., NYENHUIS, D., OLANOW, C. W., RASCOL, O., SCHRAG, A., TERESI, J. A., VAN HILTEN, J. J. & LAPELLE, N. 2007. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*, 22, 41-7. doi: 10.1002/mds.21198
- 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. 2004. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*, 19, 1020-8. doi: 10.1002/mds.20213
- GOETZ, C. G., TILLEY, B. C., SHAFTMAN, S. R., STEBBINS, G. T., FAHN, S., MARTINEZ-MARTIN, P., POEWE, W., SAMPAIO, C., STERN, M. B., DODEL, R., DUBOIS, B., HOLLOWAY, R., JANKOVIC, J., KULISEVSKY, J., LANG, A. E., LEES, A., LEURGANS, S., LEWITT, P. A., NYENHUIS, D., OLANOW, C. W., RASCOL, O., SCHRAG, A., TERESI, J. A., VAN HILTEN, J. J. & LAPELLE, N. 2008. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 23, 2129-70. doi: 10.1002/mds.22340
- GOLDMAN, J. G., HOLDEN, S., OUYANG, B., BERNARD, B., GOETZ, C. G. & STEBBINS, G. T. 2015. Diagnosing PD-MCI by MDS Task Force criteria: how many and which neuropsychological tests? *Mov Disord*, 30, 402-6. doi: 10.1002/mds.26084
- HALLIDAY, G. M., LEVERENZ, J. B., SCHNEIDER, J. S. & ADLER, C. H. 2014. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 29, 634-50. doi: 10.1002/mds.25857
- HAMILTON, M. 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56
- HANGANU, A., DEGROOT, C., MONCHI, O., BEDETTI, C., MEJIA-CONSTAIN, B., LAFONTAINE, A. L., CHOUINARD, S. & BRUNEAU, M. A. 2014. Influence of depressive symptoms on dopaminergic treatment of Parkinson's disease. *Front Neurol*, 5, 188. doi: 10.3389/fneur.2014.00188
- HAUTZINGER, M., KELLER, F. & KÜHNER, C. 2006. *Beck Depressions-Inventar (BDI-II). Revision*. Frankfurt am Main: Harcourt Test Services.
- HE, Y., TIAN, Y., HAN, H., CUI, J., GE, X., QIN, Y., LUO, Y., BAI, W. & YU, H. 2021. The path linking disease severity and cognitive function with quality

- of life in Parkinson's disease: the mediating effect of activities of daily living and depression. *Health and Quality of Life Outcomes*, 19, 92. doi: 10.1186/s12955-021-01740-w
- HELY, M. A., REID, W. G., ADENA, M. A., HALLIDAY, G. M. & MORRIS, J. G. 2008. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, 23, 837-44. doi: 10.1002/mds.21956
- HINDMARCH, I., LEHFELD, H., DE JONGH, P. & ERZIGKEIT, H. 1998. The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dement Geriatr Cogn Disord*, 9 Suppl 2, 20-6. doi: 10.1159/000051195
- 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. doi: 10.1002/gps.4261
- HÖGLINGER, G., GERMAN PARKINSON'S GUIDELINES COMMITTEE & TRENKWALDER, C. 2024. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease (guideline of the German Society for Neurology). *Neurological Research and Practice*, 6, 30. doi: 10.1186/s42466-024-00325-4
- HÖGLINGER, G., TRENKWALDER, C. ET AL. 2023. Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie. In: DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE (Hrsg.) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. [Online] Verfügbar unter: <https://dgn.org/leitlinie/parkinson-krankheit> [Zugriff am: 17.03.2025]
- 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. doi: 10.1212/01.Wnl.0000165958.12724.0d
- HOOGLAND, J., BOEL, J. A., DE BIE, R. M. A., SCHMAND, B. A., GESKUS, R. B., DALRYMPLE-ALFORD, J. C., MARRAS, C., ADLER, C. H., WEINTRAUB, D., JUNQUE, C., PEDERSEN, K. F., MOLLENHAUER, B., GOLDMAN, J. G., TRÖSTER, A. I., BURN, D. J., LITVAN, I. & GEURTSSEN, G. J. 2019. Risk of Parkinson's disease dementia related to level I MDS PD-MCI. *Mov Disord*, 34, 430-435. doi: 10.1002/mds.27617
- HU, M. T., SZEWCZYK-KRÓLIKOWSKI, K., TOMLINSON, P., NITHI, K., ROLINSKI, M., MURRAY, C., TALBOT, K., EBMEIER, K. P., MACKAY, C. E. & BEN-SHLOMO, Y. 2014. Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort. *Mov Disord*, 29, 351-9. doi: 10.1002/mds.25748
- 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. doi: 10.1136/jnnp.55.3.181
- HUGHES, T. A., ROSS, H. F., MINDHAM, R. H. & SPOKES, E. G. 2004. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand*, 110, 118-23. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00292.x
- HURT, C. S., LANDAU, S., BURN, D. J., HINDLE, J. V., SAMUEL, M., WILSON, K. & BROWN, R. G. 2012. Cognition, coping, and outcome in Parkinson's disease. *Int Psychogeriatr*, 24, 1656-63. doi: 10.1017/s1041610212000749

- ISAACS, B. & KENNIE, A. T. 1973. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry*, 123, 467-70. doi: 10.1192/bjp.123.4.467
- ISHIHARA, L. & BRAYNE, C. 2006. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 113, 211-20. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00579.x
- JAJODIA, A. & BORDERS, A. 2011. Memory predicts changes in depressive symptoms in older adults: a bidirectional longitudinal analysis. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 66, 571-81. doi: 10.1093/geronb/gbr035
- JANKOVIC, J. 2008. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 368-76. doi: 10.1136/jnnp.2007.131045
- JANKOVIC, J. & KAPADIA, A. S. 2001. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 58, 1611-5. doi: 10.1001/archneur.58.10.1611
- JANKOVIC, J., MCDERMOTT, M., CARTER, J., GAUTHIER, S., GOETZ, C., GOLBE, L., HUBER, S., KOLLER, W., OLANOW, C., SHOULSON, I. & ET AL. 1990. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*, 40, 1529-34. doi: 10.1212/wnl.40.10.1529
- 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. doi: 10.1002/mds.20974
- JASINSKA-MYGA, B., PUTZKE, J. D., WIDER, C., WSZOLEK, Z. K. & UITTI, R. J. 2010. Depression in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*, 37, 61-6. doi: 10.1017/s0317167100009665
- JELLINGER, K. A. 1991. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol*, 14, 153-97. doi: 10.1007/bf03159935
- JELLINGER, K. A. 2000. Morphological substrates of mental dysfunction in Lewy body disease: an update. *J Neural Transm Suppl*, 59, 185-212. doi: 10.1007/978-3-7091-6781-6_21
- JOHNS, M. W. 1991. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14, 540-5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540
- JONES, J. D., KURNIADI, N. E., KUHN, T. P., SZYMKOWICZ, S. M., BUNCH, J. & RAHMANI, E. 2019. Depressive symptoms precede cognitive impairment in de novo Parkinson's disease patients: Analysis of the PPMI cohort. *Neuropsychology*, 33, 1111-1120. doi: 10.1037/neu0000583
- JONES, J. D., MANGAL, P., LAFO, J., OKUN, M. S. & BOWERS, D. 2016. Mood Differences Among Parkinson's Disease Patients With Mild Cognitive Impairment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 28, 211-6. doi: 10.1176/appi.neuropsych.15090221
- KALIA, L. V. & LANG, A. E. 2015. Parkinson's disease. *Lancet*, 386, 896-912. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61393-3
- KAPLAN, E., GOODGLASS, H. & WEINTRAUB, S. 1983. *The Boston naming test*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- KATZENSCHLAGER, R., ZIJLMANS, J., EVANS, A., WATT, H. & LEES, A. J. 2004. Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 1749-52. doi: 10.1136/jnnp.2003.035287

- KEHAGIA, A. A., BARKER, R. A. & ROBBINS, T. W. 2013. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis*, 11, 79-92. doi: 10.1159/000341998
- KEHAGIA, A. A., HOUSDEN, C. R., REGENTHAL, R., BARKER, R. A., MÜLLER, U., ROWE, J., SAHAKIAN, B. J. & ROBBINS, T. W. 2014. Targeting impulsivity in Parkinson's disease using atomoxetine. *Brain*, 137, 1986-97. doi: 10.1093/brain/awu117
- KEMPEN, G. I., STEVERINK, N., ORMEL, J. & DEEG, D. J. 1996. The assessment of ADL among frail elderly in an interview survey: self-report versus performance-based tests and determinants of discrepancies. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 51, P254-60. doi: 10.1093/geronb/51b.5.p254
- KHEDR, E. M., ABDELRAHMAN, A. A., ELSEROGY, Y., ZAKI, A. F. & GAMEA, A. 2020. Depression and anxiety among patients with Parkinson's disease: frequency, risk factors, and impact on quality of life. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 56, 116. doi: 10.1186/s41983-020-00253-5
- KIM, R., LEE, T. L., LEE, H., KO, D. K., JEON, B. & KANG, N. 2023. Effects of Exercise on Depressive Symptoms in Patients With Parkinson Disease: A Meta-analysis. *Neurology*, 100, e377-e387. doi: 10.1212/wnl.0000000000201453
- KLINGELHOEFER, L. & REICHMANN, H. 2017. Parkinson's disease as a multisystem disorder. *Journal of Neural Transmission*, 124, 709-713. doi: 10.1007/s00702-017-1692-0
- KOULI, A., TORSNEY, K. M. & KUAN, W. L. 2018. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: STOKER, T. B. & GREENLAND, J. C. (Hrsg.) *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Brisbane (AU): Codon Publications, 3-26.
- KULISEVSKY, J. 2000. Role of dopamine in learning and memory: implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging*, 16, 365-79. doi: 10.2165/00002512-200016050-00006
- KULISEVSKY, J., PAGONABARRAGA, J., PASCUAL-SEDANO, B., GARCÍA-SÁNCHEZ, C. & GIRONELL, A. 2008. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord*, 23, 1889-96. doi: 10.1002/mds.22246
- KWON, K. Y., PARK, S., KIM, R. O., LEE, E. J. & LEE, M. 2022. Associations of cognitive dysfunction with motor and non-motor symptoms in patients with de novo Parkinson's disease. *Sci Rep*, 12, 11461. doi: 10.1038/s41598-022-15630-8
- LAWRENCE, B. J., GASSON, N., KANE, R., BUCKS, R. S. & LOFTUS, A. M. 2014. Activities of daily living, depression, and quality of life in Parkinson's disease. *PLoS One*, 9, e102294. doi: 10.1371/journal.pone.0102294
- LAWTON, M. P. & BRODY, E. M. 1969. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9, 179-86.

- LEENTJENS, A. F., LOUSBERG, R. & VERHEY, F. R. 2002. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand*, 106, 196-201. doi: 10.1034/j.1600-0447.2002.02045.x
- LEVY, G., SCHUPF, N., TANG, M. X., COTE, L. J., LOUIS, E. D., MEJIA, H., STERN, Y. & MARDER, K. 2002. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 51, 722-9. doi: 10.1002/ana.10219
- LIEBERMAN, A. 2006. Depression in Parkinson's disease -- a review. *Acta Neurol Scand*, 113, 1-8. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00536.x
- LIEPELT-SCARFONE, I., FRUHMANN BERGER, M., PRAKASH, D., CSOTI, I., GRÄBER, 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. doi: 10.1371/journal.pone.0082902
- LITVAN, I., AARSLAND, D., ADLER, C. H., GOLDMAN, J. G., KULISEVSKY, J., MOLLENHAUER, B., RODRIGUEZ-OROZ, M. C., TRÖSTER, A. I. & WEINTRAUB, D. 2011. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*, 26, 1814-24. doi: 10.1002/mds.23823
- LITVAN, I., GOLDMAN, J. G., TRÖSTER, 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. doi: 10.1002/mds.24893
- LIU, A. K., CHANG, R. C., PEARCE, R. K. & GENTLEMAN, S. M. 2015. Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 129, 527-40. doi: 10.1007/s00401-015-1392-5
- MAGERKURTH, C., SCHNITZER, R. & BRAUNE, S. 2005. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res*, 15, 76-82. doi: 10.1007/s10286-005-0253-z
- MAK, M. K., WONG-YU, I. S., SHEN, X. & CHUNG, C. L. 2017. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 13, 689-703. doi: 10.1038/nrneurol.2017.128
- MALEK, N. 2019. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurol India*, 67, 968-978. doi: 10.4103/0028-3886.266268
- 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. doi: 10.1001/archneur.1995.00540310069018
- MARINUS, J., VISSER, M., VERWEY, N. A., VERHEY, F. R., MIDDELKOOP, H. A., STIGGELBOUT, A. M. & VAN HILTEN, J. J. 2003. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology*, 61, 1222-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000091864.39702.1c

- MARRAS, C. & LANG, A. 2013. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84, 409-15. doi: 10.1136/jnnp-2012-303455
- MARSH, L. 2013. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 13, 409. doi: 10.1007/s11910-013-0409-5
- MARSH, L., MCDONALD, W. M., CUMMINGS, J. & RAVINA, B. 2006. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord*, 21, 148-58. doi: 10.1002/mds.20723
- MARTINEZ-MARTIN, P., RODRIGUEZ-BLAZQUEZ, C., FORJAZ, M. J., FRADES-PAYO, B., AGÜERA-ORTIZ, L., WEINTRAUB, D., RIESCO, A., KURTIS, M. M. & CHAUDHURI, K. R. 2015. Neuropsychiatric symptoms and caregiver's burden in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 21, 629-34. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.03.024
- MARTINEZ-MARTIN, P., RODRIGUEZ-BLAZQUEZ, C., KURTIS, M. M. & CHAUDHURI, K. R. 2011. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26, 399-406. doi: 10.1002/mds.23462
- MATTIS, S. 1988. *Dementia rating scale: professional manual*. Psychological Assessment Resources, Incorporated.
- MCDONALD, W. M., HOLTZHEIMER, P. E., HABER, M., VITEK, J. L., MCWHORTER, K. & DELONG, M. 2006. Validity of the 30-item geriatric depression scale in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21, 1618-22. doi: 10.1002/mds.21023
- MENON, B., NAYAR, R., KUMAR, S., CHERKIL, S., VENKATACHALAM, A., SURENDRAN, K. & DEEPAK, K. S. 2015. Parkinson's Disease, Depression, and Quality-of-Life. *Indian J Psychol Med*, 37, 144-8. doi: 10.4103/0253-7176.155611
- MENZA, M., DOBKIN, R. D., MARIN, H., MARK, M. H., GARA, M., BUYSKE, S., BIENFAIT, K. & DICKE, A. 2009. The impact of treatment of depression on quality of life, disability and relapse in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24, 1325-32. doi: 10.1002/mds.22586
- MILLS, K. A., GREENE, M. C., DEZUBE, R., GOODSON, C., KARMARKAR, T. & PONTONE, G. M. 2018. Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 33, 642-651. doi: 10.1002/gps.4834
- MONASTERO, R., CICERO, C. E., BASCHI, R., DAVÌ, M., LUCA, A., RESTIVO, V., ZANGARA, C., FIERRO, B., ZAPPIA, M. & NICOLETTI, A. 2018. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the Parkinson's disease cognitive study (PACOS). *J Neurol*, 265, 1050-1058. doi: 10.1007/s00415-018-8800-4
- MONTGOMERY, S. A. & ASBERG, M. 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 134, 382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
- 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.

- MUMENTHALER, M. & MATTLE, H. 2008. Extrapiramidale Syndrome. *In*: MUMENTHALER, M. & MATTLE, H. (Hrsg.) *Neurologie*. 12. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 197-215.
- MUNHOZ, R. P., MORO, A., SILVEIRA-MORIYAMA, L. & TEIVE, H. A. 2015. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. *Arq Neuropsiquiatr*, 73, 454-62. doi: 10.1590/0004-282x20150029
- MUSLIMOVIC, D., POST, B., SPEELMAN, J. D. & SCHMAND, B. 2005. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65, 1239-45. doi: 10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95
- MUSLIMOVIĆ, D., SCHMAND, B., SPEELMAN, J. D. & DE HAAN, R. J. 2007. Course of cognitive decline in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*, 13, 920-32. doi: 10.1017/s1355617707071160
- NASREDDINE, Z. S., PHILLIPS, N. A., BÉDIRIAN, V., CHARBONNEAU, S., WHITEHEAD, V., COLLIN, I., CUMMINGS, J. L. & CHERTKOW, H. 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53, 695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- NÈGRE-PAGÈS, L., REGRAGUI, W., BOUHASSIRA, D., GRANDJEAN, H. & RASCOL, O. 2008. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord*, 23, 1361-9. doi: 10.1002/mds.22142
- NICOLETTI, A., LUCA, A., BASCHI, R., CICERO, C. E., MOSTILE, G., DAVÌ, M., PILATI, L., RESTIVO, V., ZAPPIA, M. & MONASTERO, R. 2019. Incidence of Mild Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease: The Parkinson's Disease Cognitive Impairment Study. *Front Aging Neurosci*, 11, 21. doi: 10.3389/fnagi.2019.00021
- NOE, E., MARDER, K., BELL, K. L., JACOBS, D. M., MANLY, J. J. & STERN, Y. 2004. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*, 19, 60-7. doi: 10.1002/mds.10633
- PAGONABARRAGA, J., KULISEVSKY, J., LLEBARIA, G., GARCÍA-SÁNCHEZ, C., PASCUAL-SEDANO, B. & GIRONELL, A. 2008. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23, 998-1005. doi: 10.1002/mds.22007
- PAHWA, R., STACY, M. A., FACTOR, S. A., LYONS, K. E., STOCCHI, F., HERSH, B. P., ELMER, L. W., TRUONG, D. D. & EARL, N. L. 2007. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology*, 68, 1108-15. doi: 10.1212/01.wnl.0000258660.74391.c1
- PÅLHAGEN, S. E., CARLSSON, M., CURMAN, E., WÅLINDER, J. & GRANÉRUS, A. K. 2008. Depressive illness in Parkinson's disease--indication of a more advanced and widespread neurodegenerative process? *Acta Neurol Scand*, 117, 295-304. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00986.x
- PAPAPETROPOULOS, S., ELLUL, J., ARGYRIOU, A. A., CHRONI, E. & LEKKA, N. P. 2006. The effect of depression on motor function and disease severity of Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*, 108, 465-9. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.08.002

- PARK, J. H., LEE, S. H., KIM, Y., PARK, S. W., BYEON, G. H. & JANG, J. W. 2020. Depressive symptoms are associated with worse cognitive prognosis in patients with newly diagnosed idiopathic Parkinson disease. *Psychogeriatrics*, 20, 880-890. doi: 10.1111/psyg.12601
- PARKINSON, J. 2002. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14, 223-36; discussion 222. doi: 10.1176/jnp.14.2.223
- PAULUS, W. & JELLINGER, K. 1991. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 50, 743-55. doi: 10.1097/00005072-199111000-00006
- PAUMIER, K. L., SIDEROWF, A. D., AUINGER, P., OAKES, D., MADHAVAN, L., ESPAY, A. J., REVILLA, F. J. & COLLIER, T. J. 2012. Tricyclic antidepressants delay the need for dopaminergic therapy in early Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27, 880-7. doi: 10.1002/mds.24978
- PEDERSEN, K. F., LARSEN, J. P., TYSNES, O. B. & ALVES, G. 2013. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*, 70, 580-6. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.2110
- PEDERSEN, K. F., LARSEN, J. P., TYSNES, O. B. & ALVES, G. 2017. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. *Neurology*, 88, 767-774. doi: 10.1212/wnl.0000000000003634
- PERAZA, L. R., NESBITT, D., LAWSON, R. A., DUNCAN, G. W., YARNALL, A. J., KHOO, T. K., KAISER, M., FIRBANK, M. J., O'BRIEN, J. T., BARKER, R. A., BROOKS, D. J., BURN, D. J. & TAYLOR, J.-P. 2017. Intra- and inter-network functional alterations in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*, 38, 1702-1715. doi: 10.1002/hbm.23499
- PETKUS, A. J., FILOTEO, J. V., SCHIEHSER, D. M., GOMEZ, M. E., HUI, J. S., JARRAHI, B., MCEWEN, S., JAKOWEC, M. W. & PETZINGER, G. M. 2020. Mild cognitive impairment, psychiatric symptoms, and executive functioning in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 35, 396-404. doi: 10.1002/gps.5255
- PETKUS, A. J., FILOTEO, J. V., SCHIEHSER, D. M., GOMEZ, M. E. & PETZINGER, G. 2019. Worse cognitive performance predicts increased anxiety and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: A bidirectional analysis. *Neuropsychology*, 33, 35-46. doi: 10.1037/neu0000498
- PETO, V., JENKINSON, C., FITZPATRICK, R. & GREENHALL, R. 1995. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res*, 4, 241-8. doi: 10.1007/bf02260863
- PFEFFER, R. I., KUROSAKI, T. T., HARRAH, C. H., JR., CHANCE, J. M. & FILOS, S. 1982. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*, 37, 323-9. doi: 10.1093/geronj/37.3.323
- PIROGOVSKY-TURK, E., MOORE, R. C., FILOTEO, J. V., LITVAN, I., SONG, D. D., LESSIG, S. L. & SCHIEHSER, D. M. 2017. Neuropsychiatric Predictors of Cognitive Decline in Parkinson Disease: A Longitudinal

- Study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 25, 279-289. doi: 10.1016/j.jagp.2016.10.004
- 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. doi: 10.1037/neu0000045
- PIRSICOVEANU, D., TUDORICA, V., ZAHARIA, C., ALBU, C., STANCA, D., STOVICEK, P. & PIRSCOVEANU, M. 2018. Relationship between cognitive decline and depression in patients with Parkinson's disease. *Romanian Journal of Neurology*, 17, 20-26. doi: 10.37897/RJN.2018.1.3
- POEWE, W. 2008. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 15 Suppl 1, 14-20. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x
- POLETTI, M., DE ROSA, A. & BONUCCELLI, U. 2012. Affective symptoms and cognitive functions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 317, 97-102. doi: 10.1016/j.jns.2012.02.022
- POSTUMA, R. B., AARSLAND, D., BARONE, P., BURN, D. J., HAWKES, C. H., OERTEL, W. & ZIEMSEN, T. 2012. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27, 617-26. doi: 10.1002/mds.24996
- 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. doi: 10.1002/mds.26424
- QIN, Z., ZHANG, L., SUN, F., FANG, X., MENG, C., TANNER, C. & CHAN, P. 2009. Health related quality of life in early Parkinson's disease: impact of motor and non-motor symptoms, results from Chinese levodopa exposed cohort. *Parkinsonism Relat Disord*, 15, 767-71. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.05.011
- RASCOL, O., FABBRI, M. & POEWE, W. 2021. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *Lancet Neurol*, 20, 1048-1056. doi: 10.1016/s1474-4422(21)00249-0
- REID, W. G., HELY, M. A., MORRIS, J. G., LOY, C. & HALLIDAY, G. M. 2011. Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82, 1033-7. doi: 10.1136/jnnp.2010.232678
- REIJNDERS, J. S., EHRT, U., WEBER, W. E., AARSLAND, D. & LEENTJENS, A. F. 2008. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23, 183-9; quiz 313. doi: 10.1002/mds.21803
- REITAN, R. M. 1992. *Trail Making Test: Manual for Administration and Scoring*. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- REMY, P., DODER, M., LEES, A., TURJANSKI, N. & BROOKS, D. 2005. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, 128, 1314-22. doi: 10.1093/brain/awh445

- REYNOLDS, G. O., OTTO, M. W., ELLIS, T. D. & CRONIN-GOLOMB, A. 2016. The Therapeutic Potential of Exercise to Improve Mood, Cognition, and Sleep in Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 31, 23-38. doi: 10.1002/mds.26484
- RIEDEL, O., KLOTSCHKE, J., SPOTTKE, A., DEUSCHL, G., FÖRSTL, H., HENN, F., HEUSER, I., OERTEL, W., REICHMANN, H., RIEDERER, P., TRENKWALDER, C., DODEL, R. & WITTCHEN, H. U. 2010. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol*, 257, 1073-82. doi: 10.1007/s00415-010-5465-z
- RITCHIE, K., GILHAM, C., LEDÉSER, B., TOUCHON, J. & KOTZKI, P.-O. 1999. Depressive illness, depressive symptomatology and regional cerebral blood flow in elderly people with sub-clinical cognitive impairment. *Age and ageing*, 28, 385-91. doi: 10.1093/ageing/28.4.385
- ROJO, A., AGUILAR, M., GAROLERA, M. T., CUBO, E., NAVAS, I. & QUINTANA, S. 2003. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism Relat Disord*, 10, 23-8. doi: 10.1016/s1353-8020(03)00067-1
- 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. doi: 10.1002/14651858.CD006504.pub2
- ROSEN, W. G., MOHS, R. C. & DAVIS, K. L. 1984. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 141, 1356-64. doi: 10.1176/ajp.141.11.1356
- SABBAGH, M. N., ADLER, C. H., LAHTI, T. J., CONNOR, D. J., VEDDERS, L., PETERSON, L. K., CAVINESS, J. N., SHILL, H. A., SUE, L. I., ZIABREVA, I., PERRY, E., BALLARD, C. G., AARSLAND, D., WALKER, D. G. & BEACH, T. G. 2009. Parkinson disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 23, 295-7. doi: 10.1097/WAD.0b013e31819c5ef4
- SAGNA, A., GALLO, J. J. & PONTONE, G. M. 2014. Systematic review of factors associated with depression and anxiety disorders among older adults with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 20, 708-15. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.03.020
- SANTANGELO, G., VITALE, C., PICILLO, M., MOCCIA, M., CUOCO, S., LONGO, K., PEZZELLA, D., DI GRAZIA, A., ERRO, R., PELLECCCHIA, M. T., AMBONI, M., TROJANO, L. & BARONE, P. 2015. Mild Cognitive Impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: A longitudinal prospective study. *Parkinsonism Relat Disord*, 21, 1219-26. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.08.024
- 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. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.04.020

- SCHAPIRA, A. H. V., CHAUDHURI, K. R. & JENNER, P. 2017. Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18, 435-450. doi: 10.1038/nrn.2017.62
- SCHRAG, A. 2006. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 248, 151-7. doi: 10.1016/j.jns.2006.05.030
- SCHRAG, A., BARONE, P., BROWN, R. G., LEENTJENS, A. F., MCDONALD, W. M., STARKSTEIN, S., WEINTRAUB, D., POEWE, W., RASCOL, O., SAMPAIO, C., STEBBINS, G. T. & GOETZ, C. G. 2007. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*, 22, 1077-92. doi: 10.1002/mds.21333
- SCHRAG, A., HORSFALL, L., WALTERS, K., NOYCE, A. & PETERSEN, I. 2015. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol*, 14, 57-64. doi: 10.1016/s1474-4422(14)70287-x
- SCHRAG, A., JAHANSHAHI, M. & QUINN, N. 2000. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69, 308-12. doi: 10.1136/jnnp.69.3.308
- SCHWAB, R. S. & ENGLAND, A. C. 1969. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. *Third Symposium on Parkinson's Disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 152-157.
- 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. doi: 10.1002/mds.20803
- SHULMAN, L. M., TABACK, R. L., RABINSTEIN, A. A. & WEINER, W. J. 2002. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 8, 193-7. doi: 10.1016/s1353-8020(01)00015-3
- SKORVANEK, M., MARTINEZ-MARTIN, P., KOVACS, N., RODRIGUEZ-VIOLANTE, M., CORVOL, J.-C., TABA, P., SEPPI, K., LEVIN, O., SCHRAG, A., FOLTYNIE, T., ALVAREZ-SANCHEZ, M., ARAKAKI, T., ASCHERMANN, Z., AVILES-OLMOS, I., BENCHETRIT, E., BENOIT, C., BERGARECHE-YARZA, A., CERVANTES-ARRIAGA, A., CHADE, A., CORMIER, F., DATIEVA, V., GALLAGHER, D. A., GARRETTO, N., GDOVINOVA, Z., GERSHANIK, O., GROFIK, M., HAN, V., HUANG, J., KADASTIK-EERME, L., KURTIS, M. M., MANGONE, G., MARTINEZ-CASTRILLO, J. C., MENDOZA-RODRIGUEZ, A., MINAR, M., MOORE, H. P., MULDMAA, M., MUELLER, C., PINTER, B., POEWE, W., RALLMANN, K., REITER, E., RODRIGUEZ-BLAZQUEZ, C., SINGER, C., TILLEY, B. C., VALKOVIC, P., GOETZ, C. G. & STEBBINS, G. T. 2017. Differences in MDS-UPDRS Scores Based on Hoehn and Yahr Stage and Disease Duration. *Mov Disord Clin Pract*, 4, 536-544. doi: 10.1002/mdc3.12476
- 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. doi: 10.1038/42166

- STANSLEY, B. J. & YAMAMOTO, B. K. 2014. Chronic L-dopa decreases serotonin neurons in a subregion of the dorsal raphe nucleus. *J Pharmacol Exp Ther*, 351, 440-7. doi: 10.1124/jpet.114.218966
- STANSLEY, B. J. & YAMAMOTO, B. K. 2015. L-Dopa and Brain Serotonin System Dysfunction. *Toxics*, 3, 75-88. doi: 10.3390/toxics3010075
- STARKSTEIN, S. E., MERELLO, M., JORGE, R., BROCKMAN, S., BRUCE, D., PETRACCA, G. & ROBINSON, R. G. 2008. A validation study of depressive syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23, 538-46. doi: 10.1002/mds.21866
- STARKSTEIN, S. E., PETRACCA, G., CHEMERINSKI, E., TESÓN, A., SABE, L., MERELLO, M. & LEIGUARDA, R. 1998. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord*, 13, 29-33. doi: 10.1002/mds.870130109
- STARKSTEIN, S. E., PREZIOSI, T. J., BERTHIER, M. L., BOLDUC, P. L., MAYBERG, H. S. & ROBINSON, R. G. 1989. Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*, 112 (Pt 5), 1141-53. doi: 10.1093/brain/112.5.1141
- STARKSTEIN, S. E., PREZIOSI, T. J., BOLDUC, P. L. & ROBINSON, R. G. 1990. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis*, 178, 27-31. doi: 10.1097/00005053-199001000-00005
- STERN, Y., MARDER, K., TANG, M. X. & MAYEUX, R. 1993. Antecedent clinical features associated with dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 43, 1690-2. doi: 10.1212/wnl.43.9.1690
- STORCH, A., SCHNEIDER, C., EBERSBACH, G., FUCHS, G., JOST, W. H., ODIN, P., REIFSCHNEIDER, G. & BAUER, M. 2010. [Depression in Parkinson's disease--Part 2: Therapy and management]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 78, 456-67. doi: 10.1055/s-0029-1245535
- STURM, W., WILLMES, K. & HORN, W. 1993. *Leistungsprüfsystem für 50 - 90jährige (LPS 50+)*. Göttingen: Hogrefe.
- SULZER, P., BÄUMER, A., HOANG, H. G., BECKER, S., LÖNNEKER, H. D., GRAESSEL, E. & LIEPELT-SCARFONE, I. 2020. Assessment of Cognitive-Driven Performance-Based Activities of Daily Living Dysfunction in Parkinson's Disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 26, 430-440. doi: 10.1017/s1355617719001322
- SUN, C. & ARMSTRONG, M. J. 2021. Treatment of Parkinson's Disease with Cognitive Impairment: Current Approaches and Future Directions. *Behav Sci (Basel)*, 11, 54. doi: 10.3390/bs11040054
- SWAN, G. E. & CARMELLI, D. 2002. Impaired olfaction predicts cognitive decline in nondemented older adults. *Neuroepidemiology*, 21, 58-67. doi: 10.1159/000048618
- SZETO, J. Y., MOWSZOWSKI, L., GILAT, M., WALTON, C. C., NAISMITH, S. L. & LEWIS, S. J. 2015. Assessing the utility of the Movement Disorder Society Task Force Level 1 diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 21, 31-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.10.020
- SZYMKOWICZ, S. M., DOTSON, V. M., JONES, J. D., OKUN, M. S. & BOWERS, D. 2018. Symptom Dimensions of Depression and Apathy and Their

- Relationship With Cognition in Parkinson's Disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 24, 269-282. doi: 10.1017/s1355617717001011
- TAKAMIYA, A., SEKI, M., KUDO, S., YOSHIZAKI, T., NAKAHARA, J., MIMURA, M. & KISHIMOTO, T. 2021. Electroconvulsive Therapy for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord*, 36, 50-58. doi: 10.1002/mds.28335
- TANDBERG, E., LARSEN, J. P., AARSLAND, D., LAAKE, K. & CUMMINGS, J. L. 1997. Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 54, 625-30. doi: 10.1001/archneur.1997.00550170097020
- TANDBERG, E., LARSEN, J. P. & KARLSEN, K. 1998. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 13, 895-9. doi: 10.1002/mds.870130606
- THOBOIS, S., PRANGE, S., SGAMBATO-FAURE, V., TREMBLAY, L. & BROUSSOLLE, E. 2017. Imaging the Etiology of Apathy, Anxiety, and Depression in Parkinson's Disease: Implication for Treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 17, 76. doi: 10.1007/s11910-017-0788-0
- THURSTONE, L. L. & THURSTONE, T. G. 1943. *Chicago tests of primary mental abilities*. Oxford, England: Science Research Associates.
- 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. doi: 10.1002/mds.23429
- TORBEEY, E., PACHANA, N. A. & DISSANAYAKA, N. N. 2015. Depression rating scales in Parkinson's disease: A critical review updating recent literature. *J Affect Disord*, 184, 216-24. doi: 10.1016/j.jad.2015.05.059
- TRÖSTER, A. I., PAOLO, A. M., LYONS, K. E., GLATT, S. L., HUBBLE, J. P. & KOLLER, W. C. 1995. The influence of depression on cognition in Parkinson's disease: a pattern of impairment distinguishable from Alzheimer's disease. *Neurology*, 45, 672-6. doi: 10.1212/wnl.45.4.672
- 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. doi: 10.1212/01.wnl.0000191565.11065.11
- VAN LAAR, T., DE DEYN, P. P., AARSLAND, D., BARONE, P. & GALVIN, J. E. 2011. Effects of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease dementia: a review of clinical data. *CNS Neurosci Ther*, 17, 428-41. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00166.x
- VISSER, M., LEENTJENS, A. F., MARINUS, J., STIGGELBOUT, A. M. & VAN HILTEN, J. J. 2006. Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21, 668-72. doi: 10.1002/mds.20792
- WEINTRAUB, D., HOOPS, S., SHEA, J. A., LYONS, K. E., PAHWA, R., DRIVER-DUNCKLEY, E. D., ADLER, C. H., POTENZA, M. N., MIYASAKI, J., SIDEROWF, A. D., DUDA, J. E., HURTIG, H. I., COLCHER, A., HORN, S. S., STERN, M. B. & VOON, V. 2009. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24, 1461-7. doi: 10.1002/mds.22571
- WEINTRAUB, D., MAVANDADI, S., MAMIKONYAN, E., SIDEROWF, A. D., DUDA, J. E., HURTIG, H. I., COLCHER, A., HORN, S. S., NAZEM, S.,

- TEN HAVE, T. R. & STERN, M. B. 2010. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology*, 75, 448-55. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ebdd79
- WEINTRAUB, D., MOBERG, P. J., DUDA, J. E., KATZ, I. R. & STERN, M. B. 2004. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc*, 52, 784-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52219.x
- WEINTRAUB, D., NEWBERG, A. B., CARY, M. S., SIDEROWF, A. D., MOBERG, P. J., KLEINER-FISMAN, G., DUDA, J. E., STERN, M. B., MOZLEY, D. & KATZ, I. R. 2005. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med*, 46, 227-32.
- WIESLI, D., MEYER, A., FUHR, P. & GSCHWANDTNER, U. 2017. Influence of Mild Cognitive Impairment, Depression, and Anxiety on the Quality of Life of Patients with Parkinson Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 7, 297-308. doi: 10.1159/000478849
- 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. doi: 10.1093/brain/awp245
- WOOTEN, G. F., CURRIE, L. J., BOVBJERG, V. E., LEE, J. K. & PATRIE, J. 2004. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 637-9. doi: 10.1136/jnnp.2003.020982
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 1993. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research*. Genève, Switzerland: World Health Organization.
- YARNALL, A. J., ROCHESTER, L. & BURN, D. J. 2013. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Age and Ageing*, 42, 567-76. doi: 10.1093/ageing/aft085
- YESAVAGE, J. A., BRINK, T. L., ROSE, T. L., LUM, O., HUANG, V., ADEY, M. & LEIRER, V. O. 1982. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*, 17, 37-49. doi: 10.1016/0022-3956(82)90033-4
- ZHU, K., VAN HILTEN, J. J. & MARINUS, J. 2016. Associated and predictive factors of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 263, 1215-1225. doi: 10.1007/s00415-016-8130-3
- ZHU, X., WANG, Y., LUO, Y., DING, R., SHI, Z. & HE, P. 2024. Bidirectional, longitudinal associations between depressive symptoms and IADL/ADL disability in older adults in China: a national cohort study. *BMC Geriatrics*, 24, 659. doi: 10.1186/s12877-024-05248-y
- ZIEMSEN, T. & REICHMANN, H. 2007. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 13, 323-32. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.12.014
- ZIGMOND, A. S. & SNAITH, R. P. 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67, 361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

Literaturverzeichnis

- ZULLI, C., SICA, M., DE MICCO, R., DEL PRETE, A., AMATO, M. R., TESSITORE, A., FERRARO, F. & ESPOSITO, P. 2016. Continuous intra jejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel by jejunal extension tube placement through percutaneous endoscopic gastrostomy for patients with advanced Parkinson's disease: a preliminary study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20, 2413-7.
- ZUNG, W. W. 1965. A SELF-RATING DEPRESSION SCALE. *Arch Gen Psychiatry*, 12, 63-70. doi: 10.1001/archpsyc.1965.01720310065008

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. Inga Liepelt-Scarfone durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch ebendiese.

Im Rahmen der Dissertation war die Promovendin von August 2018 bis September 2020 bei der Erhebung der klinischen und kognitiven Daten der Follow-Up-Kohorte im Rahmen der Studie „Cognitive-driven ADL impairment as a predictor for Parkinson’s disease dementia“ beteiligt. Sie vereinbarte und organisierte die Untersuchungstermine und führte die Erhebung der demografischen und klinischen Daten sowie die neuropsychologische Testung eigenständig durch. Durch die Promovendin erfolgte die Dateneingabe, anschließend wurden die Daten durch die Promovendin unter der Supervision von Prof. Dr. Inga Liepelt-Scarfone eigenständig ausgewertet.

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

Berlin, den 19.04.2025

Huong Giang Hoang

8. Anhang

Anhang A1: Anzahl fehlender Datenwerte in den einzelnen Variablen der Follow-Up-Kohorte (n = 170) bei Baseline und Follow-Up

Variable	Anzahl fehlender Werte	
	Baseline n = 170	Follow-Up n = 170
MDS-UPDRS-III	0	30
MDS-UPDRS-IV: Motorische Fluktuationen	2	30
Hoehn & Yahr Stadium	0	28
Motorischer Subtyp	1	29
LEDD	0	2
MoCA	0	6
PD-NMS	0	2
PDQ-39	0	5
ESS	0	4
QUIP	7	6
Wortliste Lernen (CERAD)	0	1
Wortliste Abrufen (CERAD)	0	1
Figuren Abrufen (CERAD)	0	1
Zahlen-Symbol-Test (WIE)	0	8
Buchstaben-Zahlen-Folge (WIE)	0	7
Verbale Flüssigkeit: Tiere (CERAD)	0	1
Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter (CERAD)	1	1
Trail Making Test Part B (CERAD)	2	6
Figuren Abzeichnen (CERAD)	0	1
Fragmentierte Wörter (LPS 50 +)	0	11
Boston Naming Test (CERAD)	0	1
Gemeinsamkeiten finden (WIE)	1	6

MDS-UPDRS: Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, LEDD: Levodopa-äquivalente Tagesdosis, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, PD-NMS: Parkinson's Nonmotor Symptoms Questionnaire, PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire, ESS: Epworth Sleepiness Scale, QUIP: Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease, CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, WIE: Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, LPS 50 +: Leistungsprüfsystem 50+

Anhang A2: Binär logistische Regressionsanalyse zur Differenzierung zwischen Follow-Up- vs. Drop-Out-Kohorte mit BDI-II-Gesamtwert als unabhängige Variable und Alter, Diagnosealter und LEDD als Kovariaten

Variable	Follow-Up-Kohorte Median (Range)	Drop-Out-Kohorte Median (Range)	Regr.- koef. B	Exp(B)	95%- KI	Wald	p- Wert
BDI-II-Gesamtwert	7 (0 – 36)	8.5 (0 – 27)	-0.01	0.99	0.95 – 1.03	0.36	0.55
Alter (Jahre)	64.94 (48.07 – 79.34)	69.82 (49 – 83)	-0.03	0.97	0.89 – 1.07	0.38	0.54
Diagnosealter (Jahre)	59.55 (39 – 77.63)	63.45 (36.43 – 80.25)	-0.03	0.98	0.90 – 1.06	0.33	0.56
LEDD (mg)	460 (0 – 1874)	565 (0 – 1966.50)	-0.001	1.00	0.998 – 1.00	2.95	0.09

BDI-II: Beck-Depressions-Inventar Revision, LEDD: Levodopa-äquivalente Tagesdosis, Regr.koef: Regressionskoeffizient. KI: Konfidenzintervall, mg: Milligramm

Anhang A3: Binär logistische Regressionsanalyse zur Differenzierung zwischen Follow-Up- vs. Drop-Out-Kohorte mit dem MoCA-Gesamtwert als unabhängige Variable und Alter, Diagnosealter und LEDD als Kovariaten

Variable	Follow-Up-Kohorte Median (Range)	Drop-Out-Kohorte Median (Range)	Regr.- koef. B	Exp(B)	95%- KI	Wald	p- Wert
MoCA-Gesamtwert	26 (16 – 30)	24 (14 – 30)	0.10	1.11	1.02 – 1.20	5.42	0.02
Alter (Jahre)	64.94 (48.07 – 79.34)	69.82 (49 – 83)	-0.001	1.00	0.91 – 1.10	0.001	0.98
Diagnosealter (Jahre)	59.55 (39 – 77.63)	63.45 (36.43 – 80.25)	-0.04	0.96	0.88 – 1.05	0.78	0.38
LEDD (mg)	460 (0 – 1874)	565 (0 – 1966.50)	-0.001	1.00	0.998 – 1.00	3.43	0.06

MoCA: Montreal Cognitive Assessment, LEDD: Levodopa-äquivalente Tagesdosis, Regr.koef: Regressionskoeffizient. KI: Konfidenzintervall, mg: Milligramm

Anhang A4: Binär logistische Regressionsanalyse zur Differenzierung zwischen den kognitiven Gruppen PD-NC vs. PD-MCI mit Erkrankungsdauer, MDS-UPDRS-III und LEDD als Kovariaten

Variable	PD-NC Median (Range)	PD-MCI Median (Range)	Regr.- koef. B	Exp(B)	95%- KI	Wald	p- Wert
BDI-II- Gesamtwert	7 (0 – 33)	6 (0 – 36)	-0.01	0.99	0.95 – 1.04	0.08	0.77
Erkrankungs- dauer (Jahre)	3.28 (0.11 – 13.37)	4.83 (0.01 – 20.64)	0.004	1.004	0.90 – 1.12	0.01	0.94
MDS- UPDRS-III- Gesamtwert	22 (4 – 52)	27 (5 – 58)	0.03	1.03	0.997 – 1.07	3.23	0.07
LEDD (mg)	390 (0–1874)	627 (0 – 1447.50)	0.001	1.001	1.00 – 1.002	1.94	0.16

BDI-II: Beck-Depressions-Inventar Revision, MDS-UPDRS: Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, LEDD: Levodopa-äquivalente Tagesdosis, PD-NC: Parkinson Erkrankung ohne kognitive Einschränkung, PD-MCI: Parkinson Erkrankung mit leichter kognitiver Einschränkung, Regr.koef: Regressionskoeffizient. KI: Konfidenzintervall, mg: Milligramm

Anhang A5: Vierfeldertafel zur Bestimmung des relativen Risikos für die Entwicklung einer mindestens leichten Depression (BDI \geq 14 Punkte) bei Follow-Up

Variable	BDI-II < 14 Punkte Follow-Up	BDI-II \geq 14 Punkte Follow-Up	Gesamt
PD-NC Baseline	73 (82 %)	16 (18 %)	89 (100 %)
PD-MCI Baseline	41 (80.4 %)	10 (19.6 %)	51 (100 %)
Gesamt	114	26	140

BDI-II: Beck-Depressions-Inventar Revision, PD-NC: Parkinson Erkrankung ohne kognitive Einschränkung, PD-MCI: Parkinson Erkrankung mit leichter kognitiver Einschränkung

Relatives Risiko:

$$\frac{10}{\frac{51}{16}} = 1.09$$

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen, die mich auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben, meinen Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. Thomas Gasser danke ich herzlich für die Überlassung des interessanten Themas und die Möglichkeit, in seiner Abteilung promovieren zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. Inga Liepelt-Scarfone für ihre herausragende Unterstützung und wertvolle Anleitung während der gesamten Doktorarbeit. Diese Arbeit wäre ohne ihre Geduld, ihre Begeisterung und ihr Vertrauen niemals möglich gewesen.

Ich danke außerdem dem gesamten Team der Arbeitsgruppe für die stets freundliche und angenehme Arbeitsatmosphäre.

Ebenso bedanke ich mich bei allen Patienten und Probanden, die an dieser Studie beteiligt waren.

Zuletzt bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung während des Studiums und während der Erstellung dieser Arbeit.