

Aus der Neurologischen Klinik,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. K. Fassbender

**Prognostische Aussagekraft der [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung  
auf die motorische und kognitive Funktion beim Morbus Parkinson**

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin***  
**der Medizinischen Fakultät**  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2012

vorgelegt von: Hanna Magdalena Hubbuch  
geb. am 18.12.1984 in München

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Abstract.....	4
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>7</b>
2.1 Pathologie und Klinik des Morbus Parkinson.....	7
2.2 Diagnose des Morbus Parkinson .....	11
2.3 Prognose des Morbus Parkinson.....	13
2.4 Zielsetzung.....	14
<b>3. Patienten und Methodik</b> .....	<b>15</b>
3.1 Patienten.....	15
3.2 Studienprotokoll .....	19
3.3 Klinische Testverfahren .....	19
3.3.1 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) .....	20
3.3.2 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) .	24
3.3.3 Demenz-Detektion-Test (DemTect-Test) .....	33
3.4 Zerebrales [ <sup>123</sup> I]-FP-CIT-SPECT (DATScan) .....	35
3.4.1 Datenerfassung .....	35
3.4.2 Datenauswertung .....	36
3.5 Statistik .....	39
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>40</b>
4.1 Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen des UPDRS-Tests .....	40
4.1.1 Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen des UPDRS-Tests zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung.....	40
4.1.2 Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen des UPDRS-Tests zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung .....	41
4.1.3 Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den klinischen Veränderungen im UPDRS-Test zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung .	44
4.2 Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen der CERAD-NP-Testbatterie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.....	45

4.3	Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen des DemTect-Tests zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.....	49
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>50</b>
5.1	Kritische Wertung der Fragestellung.....	50
5.2	Kritische Wertung der Methodik.....	51
5.2.1	Patienten .....	51
5.2.2	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) .....	52
5.2.3	CERAD-NP-Testbatterie und DemTect-Test als Testmethode für die Kognition .....	55
5.2.3.1	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) .....	55
5.2.3.2	Mini-Mental-State-Test (MMST) als Bestandteil der CERAD-NP-Testbatterie .....	58
5.2.3.3	Demenz-Detektion-Test (DemTect-Test).....	59
5.2.4	Messmethode des [ <sup>123</sup> I]-FP-CIT-SPECT (DATScan) .....	60
5.3	Kritische Wertung der Ergebnisse .....	62
5.3.1	Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen des UPDRS-Tests .....	62
5.3.1.1	Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen des UPDRS-Teil III .....	62
5.3.1.2	Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen der UPDRS-Teile I, II, IV, V und VI .....	66
5.3.2	Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen der kognitiven Testung.....	70
5.3.2.1	Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen der CERAD-NP-Testbatterie .....	70
5.3.2.2	Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen des DemTect-Tests .....	71
<b>6.</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>72</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>74</b>
<b>8.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>84</b>
<b>9.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>86</b>

<b>10. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>88</b>
<b>11. Publikation .....</b>	<b>89</b>
<b>12. Anhang .....</b>	<b>90</b>
12.1    Klinisch-diagnostische Kriterien der United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank .....	90
12.2    Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) .....	92
12.3    Demenz-Detektion-Test (DemTect-Test) .....	100
<b>Danksagung.....</b>	<b>102</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>103</b>

# 1. Zusammenfassung

## Einleitung

Das FP-CIT- (Fluoropropyl-2 $\beta$ -Carbomethoxy-3 $\beta$ -4-Iodophenyl-Nortropan) SPECT ist eine etablierte nuklearmedizinische Methode, um die klinische Diagnose des Morbus Parkinson zu untermauern. In dieser Studie wurde die mögliche prognostische Aussagekraft des [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT hinsichtlich der weiteren Entwicklung motorischer und kognitiver Symptome beim Morbus Parkinson untersucht.

## Patienten und Methodik

Bei der Eingangsuntersuchung in den Jahren 2002 bis 2006 wurde die Diagnose Morbus Parkinson gestellt, der Teil III (motorische Teil) des UPDRS-Tests (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) erhoben und eine [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung durchgeführt.

Gegenstand der hier vorgelegten Arbeit ist die Nachuntersuchung. Die Nachuntersuchung fand zwei bis sieben Jahre nach der Eingangsuntersuchung in den Jahren 2008 und 2009 statt. In der Nachuntersuchung wurden 29 Patienten mit Morbus Parkinson untersucht (17 Frauen, 12 Männer; Alter zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung  $61 \pm 9$  Jahre, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Sieben Patienten befanden sich im Hoehn und Yahr Stadium 1, zwölf Patienten im Stadium 2, sieben Patienten Stadium 3 und drei Patienten im Stadium 4. Kein Patient war im Stadium 5. Die Nachuntersuchung umfasste alle Teile (Teil I-VI) des UPDRS-Tests, die CERAD-NP-Testbatterie (einschließlich des Mini-Mental-States) und den DemTect-Test. Die nuklearmedizinische Testung mittels [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung wurde lediglich in der Eingangsuntersuchung durchgeführt.

Die klinischen Ergebnisse aus der Nachuntersuchung wurden mit den nuklearmedizinischen Daten der Eingangsuntersuchung korreliert, um die prognostische Aussagekraft der [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung hinsichtlich der Motorik und Kognition über ein Intervall von zwei bis sieben Jahren zu untersuchen.

## Ergebnisse

Sowohl in der Eingangsuntersuchung als auch in der Nachuntersuchung korrelierte die initiale striatale [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-Aufnahme signifikant mit dem klinischen Ausmaß der motorischen Kardinalsymptome Rigor und Hypokinese, nicht aber mit der Schwere des Ruhe- oder Haltetremors. Die Gesamtpunktzahl des motorischen Teils (= Teil III) des UPDRS-Tests korrelierte in der Eingangs- und Nachuntersuchung jeweils signifikant mit der initialen striatalen [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-Aufnahme. Keine signifikante Korrelation fand sich zwischen initialer striataler [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-Aufnahme und der klinischen Progression irgendeines motorischen Kardinalsymptoms, jeweils gebildet aus der Differenz der Testergebnisse des UPDRS Motor Score (Teil III) zwischen Nachuntersuchung und Eingangsuntersuchung.

Hinsichtlich der lediglich in der Nachuntersuchung ermittelten UPDRS-Teile I,II,IV,V und VI ergaben sich folgende Ergebnisse: Die initiale striatale [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-Aufnahme korrelierte signifikant mit dem UPDRS-Teil II (Aktivitäten des täglichen Lebens), dem UPDRS-Teil V (Hoehn und Yahr Stadium) und dem UPDRS-Teil VI (Schwab- und England-Skala). Keine signifikanten Ergebnisse fanden sich zwischen initialer striataler [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-Aufnahme und den UPDRS-Teilen I (kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung) und IV (Komplikationen der Behandlung).

Bezüglich der lediglich in der Nachuntersuchung durchgeführten kognitiven Testung wurden folgende Ergebnisse ermittelt: Die initiale striatale [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus korrelierte signifikant mit dem in der Nachuntersuchung ermittelten Testergebnis des Mini-Mental-State-Tests (integriert in die CERAD-NP-Testbatterie). Die ermittelten Korrelationen zwischen der initialen striatalen [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-Aufnahme und den Testergebnissen der weiteren Untertests der CERAD-NP-Testbatterie oder des DemTect-Tests ergaben keine signifikanten Korrelationen.

## Schlussfolgerung

Die präsynaptische nigrostriatale dopaminerge Degeneration, quantifiziert durch die [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-Aufnahme, korrelierte signifikant mit den motorischen Kardinalsymptomen Rigor und Hypokinese, nicht aber mit dem Schweregrad des

Tremors – jeweils klinisch-neurologisch untersucht in der Eingangsuntersuchung. Dieses Ergebnis ist aus früheren Studien bekannt.

Die Ergebnisse zeigen weiter, dass die [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung eine prognostische Aussage über die motorischen Kardinalsymptome Hypokinese und Rigor bei Morbus Parkinson in einer Zeitspanne von zwei bis sieben Jahren erlaubt.

Jedoch ist die [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung nicht in der Lage, die Geschwindigkeit der Progression von motorischen Symptomen bei Morbus Parkinson bezogen auf das Zeitintervall von zwei bis sieben Jahren vorauszusagen.

Außerdem erlauben die Ergebnisse der [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung eine prognostische Aussagekraft in einer Zeitspanne von zwei bis sieben Jahren hinsichtlich der ermittelten Testergebnissen des UPDRS-Teil II (Aktivitäten des täglichen Lebens) – als Indikator für die Einschränkungen der Parkinson Patienten im Alltag – zuzusprechen.

Auch hinsichtlich des Hoehn und Yahr Stadiums und der Schwab- und England-Skala – als Indikator für den Grad der Behinderung beim Morbus Parkinson – kann aufgrund der aktuellen Ergebnissen der [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung ein prognostischer Wert bezogen auf das Zeitintervall von zwei bis sieben Jahren zugesprochen werden.

Die [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung besitzt einen prognostischen Wert in einem Intervall von zwei bis sieben Jahren, bezogen auf die im Mini-Mental-State-Test (integriert in die CERAD-NP-Testbatterie) ermittelten kognitiven Fähigkeiten des Patientenkollektivs. Jedoch muss erwähnt werden, dass die kognitiven Fähigkeiten unseres Patientenkollektivs gemessen an den klinischen Testergebnissen der anderen Untertests der CERAD-NP-Testbatterie (außer dem MMST) oder den klinischen Testergebnissen des DemTect-Tests keine signifikante Korrelation mit der initialen striatalen [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-Aufnahme erreichten.

## 1.1 Abstract

### Background

FP-CIT (fluoropropyl-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -4-iodophenyl-nortropine) SPECT is a well-established nuclear medicine method to support the clinical diagnosis of Parkinson's disease (PD). In this study, we examined the prognostic value of [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT concerning the severity and progression of parkinsonian motor symptoms and severity of cognitive decline.

### Patients and Methods

At a baseline examination in the years 2002 up to 2006, patients were diagnosed as having Parkinson's disease, the part III (motor part) of the UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) was measured and a [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT study was performed.

The subject of the current study is the follow-up examination. The follow-up examination was conducted in the years 2008 and 2009, 2-7 years after the baseline examination. The follow-up study included 29 patients with Parkinson's disease (17 women, 12 males; age 61  $\pm$  9, always ascertained at the time of the follow-up examination, average value  $\pm$  standard deviation). Concerning the Hoehn and Yahr stages, which were ascertained during the follow-up examination, seven patients were at Hoehn and Yahr (H&Y) stage 1, twelve patients at H&Y stage 2, seven patients at H&Y stage 3, and three patients at H&Y stage 4. No patient was at H&Y stage 5. The follow-up examination contained the whole UPDRS test (part I-VI), CERAD-NP testing (including the Mini mental state test) and the DemTect test. The nuclear medicine diagnostics with [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT were only performed once during the baseline examination.

The clinical results of the follow-up examination were correlated to the baseline examination's nuclear medicine diagnostics to study the diagnostic meaningfulness of the [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT examination concerning motoric and cognition over the period between two to seven years.

## Results

At the baseline examination as well as at the follow-up examination the initial striatal [ $^{123}\text{I}$ ]-FP-CIT uptake correlated significantly with the clinical extent of the motor cardinal symptoms rigidity and hypokinesia, but not with the severity of the resting and postural tremor. The results of the current study suggest the same conclusion concerning the overall score achieved in the UPDRS motor Score (UPDRS part III): The overall score of the baseline examination as well as those from the follow-up examination correlated significantly with the initial striatal [ $^{123}\text{I}$ ]-FP-CIT uptake. There was no significant correlation between the initial striatal [ $^{123}\text{I}$ ]-FP-CIT uptake and the clinical progression of the motor symptoms (follow-up examination – baseline examination); neither between the [ $^{123}\text{I}$ ]-FP-CIT uptake and the differences of the single motor cardinal symptoms (rigidity and hypokinesia as well as resting tremor and postural tremor) from UPDRS part III, nor between the [ $^{123}\text{I}$ ]-FP-CIT uptake and the difference of the overall score achieved with the UPDRS Motor Score (UPDRS part III).

Concerning the UPDRS parts I, II, IV, V and VI, which were only measured during the follow-up examination, the current study yielded the following results: The initial striatal [ $^{123}\text{I}$ ]-FP-CIT uptake correlated significantly with UPDRS part II (activities in everyday life), the UPDRS part V (Hoehn and Yahr stages), and the UPDRS part VI (Schwab- and England scale). No significant results were found between the initial striatal [ $^{123}\text{I}$ ]-FP-CIT uptake and UPDRS part I (cognitive functions, behaviour, and mood) or the UPDRS part IV (treatment complications during the past week).

The following results from the cognitive testing were only contained at the follow-up examination: The initial striatal [ $^{123}\text{I}$ ]-FP-CIT uptake of the contralateral nucleus caudatus correlated significantly with the test results of the Mini Mental State Test ascertained during the follow-up examination (integrated with the CERAD-NP test schemes). The ascertained correlation between the initial striatal [ $^{123}\text{I}$ ]-FP-CIT uptake and the test results of the other subtests of the CERAD-NP testing or the DemTect tests, yielded no significant results.

## Conclusion

The presynaptic nigrostriatal dopamine related degeneration, quantified by the [<sup>123</sup>I]-FP-CIT uptake, correlates significantly with the motor cardinal symptoms rigidity and hypokinesia but not with the severity of the tremor at the baseline examination. This result is known from previous studies.

The results show furthermore that the initial [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT examination allows prognostic statements concerning the motor cardinal symptoms hypokinesia and rigidity of Parkinson's disease during a period of two to seven years.

However, the initial [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT examination cannot predict the speed of progression of the motor symptoms of Parkinson's disease, related to the period of two to seven years.

Moreover, the initial [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT examination makes it possible to attribute prognostic meaningfulness for the period between two and seven years to the ascertained test results of UPDRS part II (activities of daily life) as a limitation indicator of Parkinson's disease patients in everyday life.

Also, in view of the Hoehn and Yahr stages and the Schwab and England scale, – as indicators for the grades of disability with Parkinson's disease, – because of the current results the initial [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT examination can be attributed to the prognostic values for the period between two to seven years.

Related to the Mini Mental State Test, the initial [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT examination has a prognostic value for the ascertained cognitive abilities of the group of patients for the period of two to seven years (integrated with the CERAD-NP test scheme).

However, it has to be mentioned that the cognitive abilities of the patient group, measured with the clinical test results of the other CERAD-NP testing (except for MMST) or the clinical test results derived from the DemTect Tests, have no significant correlation with the initial striatal [<sup>123</sup>I]-FP-CIT uptake.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Pathologie und Klinik des Morbus Parkinson**

Der Morbus Parkinson wurde erstmals im Jahre 1817 von dem englischen Arzt James Parkinson in seinem Buch „An Essay on the Shaking Palsy“ beschrieben [72]. Etwa 50 Jahre später erweiterte Charcot die Beschreibung von James Parkinson bezüglich des Morbus Parkinson [21]. Charcot beschrieb 1872 das klinische Spektrum der Parkinson-Krankheit, hierbei stellte er schon die motorischen Dominanztypen, einen Tremordominanztyp und einen akinetisch-rigiden Typ fest. Darüber hinaus berichtete Charcot über autonome Funktionsstörungen und Schmerzen, welche den Morbus Parkinson begleiten können. Charcot führte den Begriff „Morbus Parkinson“ ein, anstelle der vorherigen „Schüttellähmung“ [21, 33].

Der Morbus Parkinson stellt mit jährlich 5-20 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer Erkrankung dar. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 60 Jahren, die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit dem Alter stark zu [30]. Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Prävalenz der Parkinson-Krankheit, sie liegt bei 60-Jährigen bei 0,2 % und bei über 80-Jährigen bei etwa 2,5 % [37].

Brissaud (1925) beschrieb erstmals morphologische Veränderungen an der Substantia nigra als pathoanatomisches Korrelat des Morbus Parkinson [18, 33]. Greenfield und Bosanquet nahmen 1953 die vollständige histopathologische Analyse des Morbus Parkinson und eine klare Abgrenzung von Hirnstammläsionen vor [33, 35]. Heute gilt der Nachweis intrazytoplasmatischer eosinophiler Einschlusskörperchen, der sogenannten Lewy-Körperchen, post mortem als histopathologischer Goldstandard für die Diagnose des Morbus Parkinson [35, 100].

Pathophysiologisch gesehen stellt der Dopaminmangel an den striatalen Dopaminrezeptoren die Grundlage für die Parkinson-Krankheit dar. Dieser Dopaminmangel beruht auf einer Degeneration dopaminbildender Zellen in der Pars compacta der Substantia nigra [37]. Ab einer Degeneration von etwa 60 % der dopaminergen Zellen in der Substantia nigra treten erste klinische motorische Symptome des Morbus Parkinson auf [8, 9].

Klinisch ist der Morbus Parkinson durch die motorischen Kardinalsymptome Akinese, Rigor und Tremor geprägt.

Der Rigor stellt sich im Zuge der klinisch-neurologischen Untersuchung als ein erhöhter Muskeltonus mit gleichförmigem wächsernem Dehnungswiderstand durch das passive Bewegen der Extremitäten dar. Der Rigor ist in Beugern und Streckern gleich stark ausgeprägt. Den Patienten ist es nicht möglich, die vom Rigor betroffenen Muskeln gänzlich zu entspannen.

Typischerweise findet man beim Morbus Parkinson einen Ruhetremor mit einer Frequenz von 4-6 Hz. Der Tremor nimmt unter emotionaler Anspannung zu. Bei willkürlicher Muskelaktivität der betroffenen Extremität nimmt der Tremor ab oder wird ganz unterdrückt. Ein höherfrequenter Halte- und Aktionstremor (6-12 Hz) kann bereits zu Erkrankungsbeginn des Morbus Parkinson auftreten oder im Verlauf hinzukommen.

Die Akinese beim Morbus Parkinson ist charakterisiert durch Schwierigkeiten, eine Bewegung zu initiieren. Weitere motorische Symptome sind die Bradykinese (Verlangsamung rhythmischer Bewegungen), Hypokinese (verminderte Amplitude von Bewegungen), kleinschrittiger Gang (*marche aux petits pas*) mit vermindertem Mitschwingen der Arme, Hypophonie, Hypomimie und Mikrographie [76]. Weiterhin kann eine Störung der posturalen Reflex mit Fallneigung nach vorne (Propulsion), zur Seite (Lateropulsion) oder nach hinten (Retropulsion) beobachtet werden.

Meist ist die motorische Symptomatik bei Morbus Parkinson zu Erkrankungsbeginn auf eine Körperhälfte begrenzt, im Verlauf der Erkrankung findet sich eine Ausbreitung auch auf die Extremitäten der Gegenseite.

Ein häufig vorkommendes Phänomen beim fortgeschrittenen Morbus Parkinson sind plötzlich auftretende, wenige Sekunden anhaltende Bewegungsblockaden (sogenanntes „Freezing“). Das Freezing spricht nur mäßig auf eine Therapie mit Levodopa an [22, 58]. Das „Freezing“ korreliert signifikant mit Einschränkungen der täglichen Aktivität, welche klinisch mit Hilfe des UPDRS-Teil II (Aktivität des täglichen Lebens) und des UPDRS-Teil VI (Schwab- und England-Skala) quantifiziert werden können [93].

Der Morbus Parkinson geht häufig mit nicht-motorischen Komplikationen – vorrangig Demenz, Depression und psychotischen Symptomen – einher [79].

Die Depression wird häufig schon zu Beginn der Erkrankung beobachtet. Die Depression wird hierbei nicht als Reaktion auf die beginnende motorische Symptomatik und der damit verbundenen Behinderung aufgefasst [37]. Visuelle Halluzinationen, Apathie, Angst und Schlafstörungen sind häufig auftretende neuropsychiatrische Symptome bei Morbus Parkinson [3]. Ebenfalls werden sensorische Beeinträchtigungen im Sinne einer Störung des Geruchsinnes und vegetative Dysregulation, vor allem des Blutdruckes und der Blasenentleerung, beim Morbus Parkinson beobachtet [92]. Die nicht-motorischen Symptome stellen die stärksten langfristige Probleme für Patienten mit Morbus Parkinson dar, weil sie sich nicht durch eine L-Dopa-Therapie verbessern lassen [38].

Auf die Demenz beim Morbus Parkinson möchte ich genauer eingehen, da in der hier vorliegenden Studie die klinisch-neurologische Untersuchung der Kognition – neben der Motorik – eine zentrale Rolle spielt: kognitive Störungen und Demenz gehören zu den häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen des Morbus Parkinson [3]. Die Entwicklung einer Demenz im Krankheitsverlauf stellt für die Patienten eine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität dar und bedeutet für die Angehörigen eine große Belastung [3, 99, 107]. Außerdem führt beim Morbus Parkinson oft die Demenz und nicht die motorische Beeinträchtigung dazu, dass die Patienten nicht mehr zu Hause betreut werden können und eine Heimeinweisung notwendig wird [99, 107]. Die Entwicklung einer Demenz oder auch Depression im Verlauf der Erkrankung sind prädiktive Faktoren für einen ungünstigen Krankheitsverlauf des Morbus Parkinson [47, 107].

Früh auftretende Halluzinationen und die akinetisch-rigide Verlaufsform des Morbus Parkinson gehen mit einem erhöhten Risiko einher, an einer Demenz im Verlauf des Morbus Parkinson zu erkranken [1, 107]. Auch ein fortgeschrittenes Lebensalter gilt in verschiedenen Studien als Risikofaktor der demenziellen Entwicklung bei Morbus Parkinson [46, 57, 79, 92]. Das Risiko, eine Demenz bei Morbus Parkinson (= Parkinson-Demenz) zu entwickeln, steigt mit einer starken Ausprägung der motorischen Symptomatik, einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium und einer langen Erkrankungsdauer des Morbus Parkinson [16, 46, 57, 79].

Bei der Parkinson-Demenz treten die kognitiven Defizite definitionsgemäß mindestens ein Jahr nach den ersten motorischen Symptomen auf. Wenn die kognitiven Defizite weniger als ein Jahr nach oder gar vor den ersten motorischen

Parkinson-Symptomen auftreten, wird von einer Lewykörperchen-Demenz gesprochen [63, 99, 107]. Der Unterschied zwischen Parkinson- und Lewykörperchen-Demenz liegt also lediglich in der zeitlichen Abfolge der extrapyramidal-motorischen Symptome und der kognitiven Symptome [99, 107].

In verschiedenen Studien wurden unterschiedliche Angaben über die Prävalenz der Parkinson-Demenz publiziert. Aarsland et al. berichteten 2003 über eine acht Jahres Prävalenz von 78 % [1]. Timmermann et al. (2010) dagegen ermittelten eine Prävalenz von etwa 26 % nach acht Krankheitsjahren, im 17. Krankheitsjahr stieg sie bis auf 78 % an [99]. Hely et al. (2008) ermittelten eine Prävalenz von 83 % nach einem Krankheitsverlauf von zwanzig Jahren [39]. Im Jahre 2005 überprüften Aarsland und Kollegen verschiedene bisher veröffentlichte Studien zur Prävalenz der Demenz bei Morbus Parkinson, hierbei kamen sie zu dem Ergebnis, dass zwischen 24 und 31 % aller Patienten mit Morbus Parkinson von einer Demenz betroffen sind [2].

Riedel et al. stellten 2008 fest, dass die Schätzung der Prävalenz maßgeblich von der verwendeten klinischen Methode zur Diagnostik der Demenz bei Morbus Parkinson abhängt. 873 Patienten mit Morbus Parkinson wurden mittels Mini-Mental-State-Test (MMST), Uhrentest (CDT = Clock Drawing Test) und dem PANDA-Test (Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment) untersucht. Die Prävalenz für eine Demenz im untersuchten Patientenkollektiv ergab 17,5 % bei Anwendung des MMST, 41,8 % bei Anwendung des CDT und 43,6 % bei Anwendung des PANDA-Tests. 28,6 % der Patienten erfüllten die DSM IV Kriterien für Demenz [79].

Insgesamt haben Patienten mit Morbus Parkinson ein 4-6-mal erhöhtes Demenzrisiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung [25, 99].

Typisch für die Parkinson-Demenz sind Störungen der Aufmerksamkeit, von exekutiven Funktionen, von visuell-konstruktiven Funktionen und Störungen des Gedächtnisabrufs [32, 99]. Nicht selten treten zusätzlich psychotische Symptome – wie Wahn oder optische Halluzinationen – auf [107].

Auch bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigungen (MCI = Mild Cognitive Impairment) und Morbus Parkinson findet man das gleiche kognitive Ausfallprofil, mit Störungen der Aufmerksamkeit, der exekutiven und visuell-konstruktiven Funktionen und Störungen des Gedächtnisabrufs [4].

## 2.2 Diagnose des Morbus Parkinson

Die Diagnose des Morbus Parkinson erfolgt nach klinischen Kriterien. Hierfür werden üblicherweise die „United Kingdom Parkinson’s disease society brain bank clinical diagnostic criteria“ (kurz: „UK-Brain-Bank-Kriterien“) herangezogen [44].

Die „UK-Brain-Bank-Kriterien“ beruhen auf drei Schritten. Im ersten Schritt muss die Diagnose eines Parkinsonsyndroms gestellt werden; was eine Bradykinese mit mindestens einem der folgenden Symptome Rigor, 4-6/s-Ruhetremor oder posturale Instabilität voraussetzt. Der zweite Schritt beinhaltet verschiedene Ausschlusskriterien für einen Morbus Parkinson. Im dritten Schritt werden Kriterien genannt, welche die Diagnose Morbus Parkinson bestätigen. Mindestens drei dieser insgesamt acht supportiven Kriterien müssen für die definitive Diagnose Morbus Parkinson erfüllt werden ([44], Anhang 12.1 Klinisch-diagnostische Kriterien der United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank).

Der L-Dopa-Test (beziehungsweise der seltener in der klinischen Praxis durchgeführte Apomorphin Test) dient der Frage, ob sich ein Symptom auf die L-Dopa-Gabe verbessern lässt und damit auf einer nigrostriatalen Funktionsstörung beruht. Dieser spezielle neurologische Funktionstest kann zum einen als Frühdiagnose des Morbus Parkinson eingesetzt werden, zum anderen aber auch im Verlauf der Erkrankung, wenn atypische Symptome auftreten [37].

Die Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) wurde ursprünglich 1987 von Fahn et al. entwickelt [26]. Der UPDRS-Test stellt mittlerweile aufgrund der hohen Reliabilität und Validität den am meisten verbreiteten klinischen Test zur Quantifizierung von Parkinsonsymptomen da [31, 77]. Neben der aktuellen Parkinsonsymptomatik erfasst der UPDRS-Test auch den Grad der Behinderung mithilfe des Hoehn und Yahr Stadiums und der Schwab- und England-Skala [77] (Anhang 12.2 Unified Parkinson’s Disease Rating Scale [UPDRS]).

Apparative nuklearmedizinische Untersuchungen ermöglichen eine in vivo-Darstellung und Quantifizierung verschiedener, beim Morbus Parkinson betroffener Rezeptoren und Transmittersysteme. Sie stützen die klinische Diagnose des Morbus Parkinson und werden für wissenschaftliche Fragestellungen eingesetzt.

Zu diesen nuklearmedizinischen Untersuchungen zählen die Darstellung der präsynaptischen Dopamintransporter (DAT) mittels [<sup>123</sup>I]-β-CIT-oder [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT und die Darstellung der postsynaptischen D2-Rezeptoren mittels IBZM-SPECT, wobei die Markierung mit dem Benzamid [<sup>123</sup>I] IBZM oder selten mit [<sup>123</sup>I] Epidepidol erfolgt [6]. Die Indikation für die IBZM-SPECT-Untersuchung ist die Differenzierung zwischen idiopathischem Parkinsonsyndrom und atypischem Parkinsonsyndromen. Patienten mit atypischem Parkinsonsyndrom zeigen eine verminderte striatale IBZM-Bindung [6]. Neben den beschriebenen nuklearmedizinischen Methoden zur Darstellung der Funktion des zerebralen dopaminergen Systems existiert mit der MIBG-Szintigraphie eine nuklearmedizinische Methode zur Erfassung der Funktion peripherer sympathischer Neuronen. Beim Morbus Parkinson sind vor allem die myokardialen sympathischen Neuronen von der Lewy-Körperchen-Degeneration betroffen. Sie führt zu einer Minderanreicherung von MIBG (**M**eta-**I**odo-**B**enzyl-**G**uanidin) im Myokard [17, 81, 109].

Genauer möchte ich auf die [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung eingehen, da diese zentraler Bestandteil der hier vorliegenden Studie ist: der radioaktiv mit [<sup>123</sup>I] markierte Tracer FP-CIT (**F**luoropropyl-2β-**C**arbomethoxy-3β-4-**I**odophenyl-Nortropan) bindet mit hoher Affinität an präsynaptische Dopamin-Reuptake-Transporter, welche vor allem im Striatum lokalisiert sind. Die Funktion der Dopamin-Reuptake-Transporter besteht darin, das in den synaptischen Spalt ausgeschüttete Dopamin nach Stimulation postsynaptischer Rezeptoren wieder in die präsynaptische Zelle zurückzutransportieren und damit das Dopamin wieder zur Verfügung zu stellen, um erneut in den synaptischen Spalt ausgeschüttet werden zu können. Pathophysiologisch sind beim Morbus Parkinson die präsynaptische Dopaminsynthese und, durch verminderte Dichte der nigrostriatalen Dopamin-Reuptake-Transporter, die Wiederaufnahme des Dopamins in die präsynaptische Zelle reduziert. Die Untersuchung mittels [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT objektiviert das verminderte Vorkommen der präsynaptischen Dopamin-Reuptake-Transporter [10, 87]. Für die Diagnosestellung eines Morbus Parkinson weist das [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT eine hohe Sensitivität auf [10, 90].

Im klinischen Alltag ist das [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT besonders geeignet für die Diagnosesicherung eines Parkinsonsyndroms in differentialdiagnostisch schwierigen

Fällen, insbesondere für die Differenzierung zwischen dem tremordominanten Morbus Parkinson und dem essentiellen Tremor. Patienten mit essentiellen Tremor weisen, im Gegensatz zu Patienten mit Morbus Parkinson, eine regelrechte [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-Anreicherung auf [10].

### **2.3 Prognose des Morbus Parkinson**

Der klinische Verlauf und die Mortalität des Morbus Parkinson wurde von Hoehn und Yahr untersucht [41]. Hoehn und Yahr (1967) verfolgten 802 Patienten mit Morbus Parkinson über einen Zeitraum von 15 Jahren. Etwa ein Viertel der Patienten, welche die Diagnose Morbus Parkinson maximal fünf Jahre hatten, waren bereits schwer behindert oder verstorben. Diese Zahl erhöhte sich nach einem Zeitintervall von fünf bis neun Jahren auf zwei Drittel der Patienten und nach zehn bis 14 Jahren auf über 80 %. Bei Patienten mit Tremor als initialem Symptom verlief die Progression des Morbus Parkinson – zu mindestens in den ersten zehn Jahren – langsamer als bei Patienten mit Rigor oder Akinese als initialem Symptom. Es konnten keine Zusammenhänge zwischen der Progression des Morbus Parkinson und dem Geschlecht der Patienten, dem Alter bei Beginn der Erkrankung, schweren Infektionen, positiver Familienanamnese für Morbus Parkinson oder anderen neurologischen Erkrankungen gefunden werden [41].

Die Mortalität ist bei Parkinson Patienten um das 3-Fache gegenüber einem Normkollektiv gleichen Alters und Geschlechts erhöht. Das relative Streberisiko ist für Männer niedriger als für Frauen, außerdem für Patienten mit Tremor als initialem Syndrom niedriger als für Patienten mit Rigor oder Akinese als initialem Symptom [41].

Auch Post et al. ermittelten 2007 klinische Parameter, die mit einer ungünstigen Prognose hinsichtlich des Morbus Parkinson einhergehen. Ungünstig auf den Krankheitsverlauf hinsichtlich der motorischen Symptome und des künftigen Behinderungsgrads wirken sich der akinetisch-rigide Typ, eine Demenz, eine Einstufung auf der Schwab- und England-Skala < 70 %, ein hohes Lebensalter, ein niedriger UPDRS Motor Score (Teil III), eine starke posturale Instabilität, eine Depression und eine symmetrische Erkrankung zu Beginn des Morbus Parkinson aus [75].

Neuere Lehrmeinungen bestätigen die Ergebnisse der zitierten Studien hinsichtlich der Progression des Morbus Parkinson: eine durchgehend rasche Progredienz wird überwiegend bei akinetischer Symptomatik – häufig zusätzlich mit Demenz – beobachtet [37].

Neben den klinischen Parametern, die eine prognostische Aussage hinsichtlich des Fortschrittes des Morbus Parkinson erlauben, existiert bisher keine apparative Methode, die eine prognostische Aussagekraft besitzt.

## **2.4 Zielsetzung**

Die vorliegende Dissertation soll die prognostische Aussagekraft der [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung hinsichtlich Kognition und Motorik beim Morbus Parkinson in einer Zeitspanne von zwei bis sieben Jahren evaluieren. Weiter untersucht sie die prognostische Wertigkeit der [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung auf die Geschwindigkeit der Verschlechterung von motorischen Symptomen bei Morbus Parkinson – bezogen auf das gleiche Zeitintervall von zwei bis sieben Jahren.

### **3. Patienten und Methodik**

#### **3.1 Patienten**

In die Studie wurden 29 Patienten mit Morbus Parkinson (17 Frauen, zwölf Männer) eingeschlossen, die eine Eingangsuntersuchung und eine Nachuntersuchung durchliefen (vgl. 3.2 Studienprotokoll). Zur Diagnose des Morbus Parkinson wurden die „United Kingdom Parkinson’s disease society brain bank clinical diagnostic criteria“ (kurz: „UK-Brain-Bank-Kriterien“) herangezogen ([44], Anhang 12.1 Klinisch-diagnostische Kriterien der United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank). Die Diagnose wurde von zwei unabhängigen Neurologen zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung gestellt und in zwei Folgeuntersuchungen sechs und zwölf Monate später überprüft. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung betrug das Alter der Patienten 47-74 Jahre ( $61 \pm 9$  Jahre, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; Median 61 Jahre).

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war die Teilnahme an einer FP-CIT-SPECT-Untersuchung zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung. Patienten, bei denen die FP-CIT-Aufnahme beim FP-CIT-SPECT durch eine aktuelle oder frühere Erkrankung oder Medikamenteneinnahme beeinflusst werden könnte, nahmen an der Studie nicht teil. Mindestens 3 Tage vor der FP-CIT-SPECT-Untersuchung mussten die zur Antiparkinsontherapie eingesetzten MAO B-Hemmer Selegilin und Rasagilin abgesetzt werden, da Interaktionen des Selegilins beziehungsweise Rasagilins oder ihrer Metabolite mit dem FP-CIT am Dopamintransporter beschrieben worden sind [56]. Es gibt keine Hinweise auf eine Beeinflussung der zerebralen FP-CIT-Anreicherung durch andere Antiparkinson-Medikamente, so dass diese während der Untersuchung weiterhin eingenommen wurden [36, 48, 56, 83, 97].

Die Patienten wurden vor der Untersuchung aufgeklärt und gaben bei der Eingangsuntersuchung ihr schriftliches Einverständnis in die FP-CIT-SPECT-Untersuchung.

Während der Nachuntersuchung befanden sich sieben Patienten im Hoehn und Yahr Stadium 1 (=einseitige Erkrankung, leichtestes Stadium der Erkrankung), zwölf

Patienten im Hoehn und Yahr Stadium 2 (= beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung), sieben Patienten im Hoehn und Yahr Stadium 3 (= leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung mit Gleichgewichtsstörung, körperlich unabhängig) und drei Patienten im Hoehn und Yahr Stadium 4 (= starke Behinderung; kann noch ohne Hilfe laufen und stehen). Kein Patient befand sich im Hoehn und Yahr Stadium 5 (= ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig, schwerstes Stadium der Erkrankung). Detaillierte Informationen zu den einzelnen Patienten können den Tabellen 1 und 2 entnommen werden, wobei das Alter und das Erkrankungsstadium der Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ermittelt wurden [41].

<b>Anzahl Patientenkollektiv gesamt</b>	n = 29
<b>Frauen</b>	n = 17
<b>Männer</b>	n = 12
<b>Alter</b>	61 ± 9
<b>Hoehn und Yahr Stadium 1</b>	7
<b>Hoehn und Yahr Stadium 2</b>	12
<b>Hoehn und Yahr Stadium 3</b>	7
<b>Hoehn und Yahr Stadium 4</b>	3

*Tabelle 1:* Daten des Patientenkollektivs im Überblick

	<b>Initialen</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter</b>	<b>Parkinsonstyp</b>	<b>H &amp; Y</b>	<b>Eingangs- unter- suchung</b>	<b>Nach- unter- suchung</b>
<b>1</b>	H.B.	männlich	61	Rechts betonter Äquivalenztyp	2	2003	2008
<b>2</b>	M.B.	weiblich	47	Rechts betonter hypokinetisch-rigider Dominanztyp	2	2006	2008
<b>3</b>	E.D.	männlich	69	Rechts betonter Tremordominanztyp	2,5	2005	2008
<b>4</b>	W.D.	männlich	51	Rechts betonter hypokinetisch-rigider Dominanztyp	1,5	2004	2008
<b>5</b>	S.D.	weiblich	47	Links betonter Tremordominanztyp	2	2003	2008
<b>6</b>	J.D.	männlich	51	Rechts betonter Äquivalenztyp	2	2005	2008
<b>7</b>	F-R.F.	männlich	70	Keine Seitenbetonung Äquivalenztyp	3	2003	2008
<b>8</b>	H.F.	männlich	57	Rechts betonter Äquivalenztyp	1,5	2004	2009
<b>9</b>	M.G.	weiblich	68	Keine Seitenbetonung hypokinetisch-rigider Dominanztyp	4	2006	2008
<b>10</b>	A.G.	weiblich	72	Keine Seitenbetonung hypokinetisch-rigider Dominanztyp	3	2002	2008
<b>11</b>	W.H.	männlich	69	Rechts betonter Äquivalenztyp	1,5	2002	2008
<b>12</b>	M.H.	weiblich	55	Links betonter hypokinetisch-rigider Dominanztyp	2	2006	2008
<b>13</b>	J.H.	männlich	55	Rechts betonter Tremordominanztyp	3	2005	2008
<b>14</b>	K.K.	männlich	71	Links betonter hypokinetisch-rigider Dominanztyp	2	2003	2008
<b>15</b>	H.K.	weiblich	53	Rechts betonter hypokinetisch-rigider Dominanztyp	3	2004	2008

	<b>Initialen</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter</b>	<b>Parkinsonstyp</b>	<b>H &amp; Y</b>	<b>Eingangs- unter- suchung</b>	<b>Nach- unter- suchung</b>
<b>16</b>	B.K.	männlich	54	Rechts betonter hypokinetisch-rigider Dominanztyp	2,5	2003	2008
<b>17</b>	E.M.	weiblich	50	Rechts betonter Äquivalenztyp	2	2006	2008
<b>18</b>	U.M.	weiblich	58	Rechts betonter Äquivalenztyp	3	2004	2008
<b>19</b>	H.M.	weiblich	63	Rechts betonter hypokinetisch-rigider Dominanztyp	2	2003	2008
<b>20</b>	R-D.N.	männlich	66	Rechts betonter hypokinetisch-rigider Dominanztyp	1,5	2003	2008
<b>21</b>	R.P.	männlich	48	Rechts betonter Tremordominanztyp	1,5	2003	2008
<b>22</b>	G.R.	männlich	54	Rechts betonter Äquivalenztyp	2,5	2003	2009
<b>23</b>	M.R.	männlich	73	Rechts betonter Äquivalenztyp	4	2003	2008
<b>24</b>	R.S.	weiblich	74	Rechts betonter Tremordominanztyp	3	2006	2008
<b>25</b>	K.S.	weiblich	64	Rechts betonter hypokinetisch-rigider Dominanztyp	1	2006	2008
<b>26</b>	R.W.	männlich	71	Links betonter hypokinetisch-rigider Dominanztyp	2,5	2004	2008
<b>27</b>	G.W.	weiblich	67	Keine Seitenbetonung Tremordominanztyp	1,5	2006	2008
<b>28</b>	J.Z.	männlich	59	Links betonter hypokinetisch-rigider Dominanztyp	3	2005	2008
<b>29</b>	V.Z.	männlich	64	Links betonter Äquivalenztyp	4	2005	2008

*Tabelle 2: 29 Patienten mit Initialen, Geschlecht, motorischer Typ der Parkinson Erkrankung, Alter und Hoehn und Yahr Stadium (H & Y) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, Zeitpunkt der Eingangs- und Nachuntersuchung*

### **3.2 Studienprotokoll**

Alle Patienten durchliefen zwei Untersuchungen, eine Eingangsuntersuchung und eine Nachuntersuchung. Die Eingangsuntersuchung fand zwischen 2002 und 2006 statt. Sie beinhaltete eine klinische Untersuchung (Teil III der Unified Parkinson's Disease Rating Scale [UPDRS-Test]) und eine nuklearmedizinische Untersuchung mittels FP-CIT-SPECT. Die Nachuntersuchung erfolgte – mindestens zwei Jahre nach der Eingangsuntersuchung – zwischen Juni 2008 und Februar 2009. Gegenstand der hier vorliegenden Studie ist die Nachuntersuchung. Diese umfasste ausschließlich klinische Tests (Teil I-VI des UPDRS-Tests, CERAD-NP-Testbatterie und DemTect-Test). Ein zweites FP-CIT-SPECT fand bei der Nachuntersuchung nicht mehr statt. Zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung lagen mindestens zwei Jahre (methodische Vorgabe) und maximal sieben Jahre. Während des Zeitraumes zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung befanden sich die Patienten in regelmäßiger ambulanter Betreuung durch die Neurologische Universitätsklinik Homburg/Saar.

Mit dem Vergleich der klinischen Befunde aus der Nachuntersuchung mit den Ergebnissen der FP-CIT-SPECT-Untersuchung zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung wurde überprüft, ob die FP-CIT-SPECT-Untersuchung eine prognostische Aussage über die weitere Entwicklung der kognitiven und motorischen Fähigkeiten in einem Zeitintervall von zwei bis sieben Jahren beim Morbus Parkinson ermöglicht.

### **3.3 Klinische Testverfahren**

In der Eingangsuntersuchung wurde ausschließlich der Teil III (motorischer Teil) des UPDRS-Tests angewandt. In der Nachuntersuchung wurden die Teile I-VI des UPDRS-Tests, der DemTect-Test und die CERAD-NP-Testbatterie durchgeführt. Diese klinischen Testverfahren werden im Folgenden ausführlicher erläutert.

Das Patientenkollektiv bestand aus Patientinnen und Patienten (vgl. 3.1 Patienten). Für die folgende Beschreibung der klinischen Tests ist darauf hinzuweisen, dass ausschließlich von Patienten in der männlichen Form die Rede ist, da zur

Vereinfachung und aus Gründen der Übersichtlichkeit darauf verzichtet wird, explizit die weibliche und männliche Form zu nennen.

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

Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale [26] quantifiziert mögliche kognitive und motorische Defizite, Einschränkungen im alltäglichen Leben, motorische Spätkomplikationen bei langjähriger Erkrankung und das Krankheitsstadium bei Patienten mit Morbus Parkinson. Aufgrund seiner hohen Reliabilität und Validität repräsentiert der UPDRS-Test heute den am meisten eingesetzten klinischen Test zur Quantifizierung von Parkinsonsymptomen [77]. Der UPDRS-Test dient im klinischen Alltag als Hilfe für die Diagnostik, Behandlungsplanung und Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit Morbus Parkinson. Der Test besteht aus den Patienten gestellten Fragen in Form eines Interviews sowie einer klinischen Untersuchung zur Prüfung der motorischen Funktionen. Im Folgenden werden die insgesamt sechs Teile des UPDRS-Tests (Teil I bis VI) kurz erläutert (Anhang 12.2 Unified Parkinson's Disease Rating Scale [UPDRS]):

#### I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

Der erste Teil prüft die kognitive Funktion, das Verhalten und die Stimmung des Patienten in vier Unterpunkten (Unterpunkt 1 bis 4 des UPDRS-Tests). Hierbei wird der Patient auf mögliche intellektuelle Einschränkungen, Denkstörungen, depressive Symptome und ihren Antrieb hin befragt.

#### II. Aktivitäten des täglichen Lebens

Der zweite Teil des UPDRS-Tests besteht aus insgesamt 13 Unterpunkten, in welchen der Patient auf seine Aktivität im täglichen Leben befragt wird (Unterpunkt 5 bis 17 des UPDRS-Tests). Im Einzelnen wird hier gefragt nach Sprache, Handschrift, Störungen des Schluckens und der Speichelsekretion, Schwierigkeiten beim Schneiden von Speisen beziehungsweise Schwierigkeiten, mit Utensilien umzugehen, mögliche Probleme beim Anziehen und Durchführen der Hygiene und Schwierigkeiten beim Umdrehen im Bett, eventuelle Stürze, mögliches Erstarren beim Gehen und Schwierigkeiten beim Laufen. Der Tremor wird in diesem Punkt

hinsichtlich der subjektiven Einschränkungen von Aktivitäten, die der Patient durch diesen empfindet, bewertet. Ebenfalls wird der Patient zu sensorischen Beschwerden infolge des Parkinsonismus befragt.

### III. Motorische Untersuchung

Der dritte Teil umfasst 14 Unterpunkte zur Prüfung der Motorik (Unterpunkt 18 bis 31 des UPDRS-Tests). Dabei werden in einer klinischen Untersuchung motorische Symptome untersucht. Die Reliabilität und Reproduzierbarkeit der motorischen Untersuchung wird als sehr gut bewertet, weshalb der UPDRS-Teil III heute als bester Test zur Quantifizierung motorischer Parkinsonsymptome gilt. Die Test-Retest-Reliabilität wird als hervorragend angegeben, wobei sie für die einzelnen Unterpunkte etwas schlechter als für den Summenscore ist [86]. Die Interrater-Reliabilität wurde ebenfalls als zufriedenstellend bewertet [78].

Der Teil III (motorischer Teil) des UPDRS-Tests wird in folgende Unterpunkte unterteilt: Sprache, Gesichtsausdruck, Ruhetremor (Gesicht, Hände und Füße), Aktions- oder Haltetremor der Hände, Rigor (Nacken, Arme und Beine), Fingergeschicklichkeit (Fingerklopfen), Handbewegungen (Öffnen und Schließen der Hände), rasch wechselnde Bewegungen der Hände (Pronations- und Supinationsbewegungen), Agilität der Beine, Aufstehen vom Stuhl, Körperhaltung, Gang, Haltungsstabilität und Brady- und Hypokinese des Körpers.

### IV. Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)

Der vierte Teil befasst sich in elf Unterpunkten (Unterpunkte 32 bis 42 des UPDRS-Tests) mit den motorischen Spätkomplikationen der fortgeschrittenen Parkinson-Erkrankung, fällt also in frühen Stadien der Erkrankung nicht ins Gewicht. Bei diesen motorischen Spätkomplikationen handelt es sich im Einzelnen um Dyskinesien und motorische Fluktuationen. Außerdem werden nicht-motorische Komplikationen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen, Schlafstörungen und orthostatische Symptome erfragt.

## V. Modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr

Mit der Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr ist es möglich, den Patienten hinsichtlich seines Behinderungsgrades aufgrund des Morbus Parkinson in insgesamt fünf Stadien einzuteilen. Stadium 0 bedeutet, dass der Patient keine Anzeichen der Erkrankung zeigt. Beim Stadium 5 dagegen ist der Patient ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig [41].

## VI. Modifizierte Schwab- und England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens

Die Schwab- und England-Skala ist in 10%-Schritten gestaffelt (0% bis 100%). Sie soll dem Untersuchenden die Einteilung hinsichtlich Leistungen von Aktivitäten des täglichen Lebens der Patienten mit Morbus Parkinson vereinfachen. Dabei bedeutet 100% einen völlig unabhängigen Patienten (kann sämtliche Verrichtungen ohne Verlangsamung, Schwierigkeiten oder Behinderungen ausführen, nimmt keine Schwierigkeiten im Alltag wahr), wogegen 0 % einen bettlägerigen Patienten (vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasen- und Stuhlentleerung sind ausgefallen) anzeigt [85].

Die Durchführung des gesamten UPDRS-Tests dauert je nach Fähigkeit des Patienten hinsichtlich der Geschwindigkeit der präzisen Beantwortung der einzelnen Fragen und des Umsetzens der motorischen Aufgaben ca. 30 bis 45 Minuten.

## Auswertung

Alle Items der Teile I-III des UPDRS-Tests sowie die meisten Items des Teils IV des UPDRS-Tests werden nach einer Vier-Punkt-Ordinalskala vergeben: 0 Punkte stellen immer die niedrigste beziehungsweise keine Beeinträchtigung dar (zum Beispiel keine intellektuelle Beeinträchtigung oder normale Sprache), 4 Punkte bedeuten die größtmögliche Beeinträchtigung (zum Beispiel schwerer Gedächtnisverlust oder unverständliche Sprache). Somit werden bei schwerster Symptomatik im Teil I (kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung) 16 Punkte vergeben, im Teil II (Aktivität des täglichen Lebens) 52 Punkte und im Teil III 108 Punkte.

Im Teil IV (Komplikationen der Behandlung) gibt es ebenfalls Fragen mit der dargestellten Bewertungsskala von 0 bis 4 Punkten. Darüber hinaus werden im Teil IV dem Patienten jedoch auch Fragen gestellt, bei denen es nur die Antwortmöglichkeiten „ja“ (1 Punkt) beziehungsweise „nein“ (0 Punkte) gibt. Dazu zählen die folgenden Unterpunkte: Auftreten von Dystonie am frühen Morgen, Möglichkeit der Voraussage von „Off“-Perioden zum Beispiel zeitlich nach einer Medikamenteneinnahme, Vorhersehbarkeit von „Off“-Perioden zeitlich nach einer Medikamenteneinnahme, plötzliches Auftreten von „Off“-Perioden (zum Beispiel innerhalb von Sekunden), Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen, Schlafstörungen und orthostatische Symptome. Insgesamt gibt es im Teil IV 23 Punkte für die größtmöglichen Komplikationen bei der Behandlung zu vergeben.

In den Teilen V und VI werden keine Punkte vergeben, sondern der Patient wird lediglich in sein entsprechendes Stadium der Hoehn und Yahr Stadien und der Schwab- und England-Skala eingeteilt.

Im gesamten UPDRS Test sind maximal 199 Punkte möglich. 199 Punkte bedeuten dabei das klinisch schlechteste Ergebnis, 0 Punkte entspricht keiner Behinderung.

Mittels des Teil III (motorischer Teil des UPDRS) werden die motorischen Symptome des Morbus Parkinson Hypokinese, Rigor, Ruhetremor und Haltetremor, quantifiziert. Der Ruhetremor ergibt sich aus dem UPDRS-Item 20 (Ruhetremor), der Haltetremor aus dem UPDRS-Item 21 (Aktions- oder Haltetremor), der Rigor aus dem UPDRS-Item 22 (Rigor) und die Hypokinese aus der Summe der UPDRS-Items 18 (Sprache), 19 (Gesichtsausdruck), 27 (Aufstehen vom Stuhl), 28 (Körperhaltung), 29 (Gang) und 31 (Bradykinese und Hypokinese des Körpers). In dieser Arbeit wurde die Schwere der Kardinalsymptome und die Gesamtpunktzahl des UPDRS-Tests Teil III – jeweils ermittelt in Eingangs- und Nachuntersuchung – mit den nuklearmedizinischen Ergebnissen des initialen FP-CIT-SPECT korreliert. In der Nachuntersuchung wurden weiter folgende Ergebnisse des UPDRS-Tests mit der initialen striatalen FP-CIT-Aufnahme korreliert: die Gesamtpunktzahl aus den jeweiligen UPDRS-Teilen I, II und IV, das Hoehn und Yahr Stadium (UPDRS-Test Teil V) und der Wert auf der Schwab- und England-Skala (UPDRS-Test Teil VI).

Im nächsten Schritt wurden Differenzen zwischen den Ergebnissen des UPDRS-Teil III der Nachuntersuchung und den Ergebnissen des UPDRS-Teil III der Eingangsuntersuchung ( $\Delta$ UPDRS-Teil III = UPDRS-Teil III [Nachuntersuchung] –

UPDRS-Teil III [Eingangsuntersuchung]) berechnet.  $\Delta$ UPDRS-Teil III als ein Maß für den Progress der motorischen Symptome wurde dann mit der initialen striatalen FP-CIT-Aufnahme korreliert. Für die weiteren erhobenen klinischen Parameter des UPDRS-Tests (Teil I, II, IV, V und VI), den DemTect-Test und die CERAD-NP-Testbatterie war dies nicht möglich, da diese Parameter bei der Eingangsuntersuchung nicht regelhaft erhoben wurden.

### **3.3.2 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)**

CERAD steht für Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, welches 1986 vom National Institute of Aging (NIA) in den Vereinigten Staaten gegründet wurde, um die Verfahren für die Bewertung und Diagnose von Patienten mit Alzheimer-Krankheit (AD) zu standardisieren [43]. Mit der neuropsychologischen Testbatterie (CERAD-NP-Testbatterie) wurde eine standardisierte Methode zur Erfassung klinischer und neuropsychologischer Symptome bei dementiellen Syndromen geschaffen. Die CERAD-NP-Testbatterie ermöglicht, bisher unterschiedliche Untersuchungsansätze zu vereinheitlichen und somit Forschungsergebnisse besser miteinander vergleichen zu können [40].

Nachdem die CERAD-NP-Testbatterie zunächst bei der Demenz vom Alzheimerstyp zum Einsatz kam, wurde ihr klinischer Einsatzbereich dann auch auf den Morbus Parkinson ausgedehnt und etabliert [94].

Die CERAD-NP-Testbatterie erfasst kognitive Beeinträchtigungen, indem sie Verschlechterungen der Sprache, des Gedächtnisses, der Praxie und der Orientierung bei Probanden aufdeckt [66, 105, 106]. Die CERAD-NP-Testbatterie weist eine gute Auswertungsobjektivität, Validität, Interrater- (Übereinstimmung der Ergebnisse bei derselben Testperson bei unterschiedlichen Versuchsleitern) und Test-Retest-Reliabilität (gleiche Ergebnisse bei Wiederholung eines Testes am selben Probanden) auf [66, 67, 104]. Somit stellt die CERAD-NP-Testbatterie ein geeignetes Verfahren zur neuropsychologischen Quantifizierung kognitiver Defizite dar.

Die Memory Clinic des Universitätsspitals Basel, Schweiz, entwickelte die autorisierte deutschsprachige Version der neuropsychologischen Testbatterie CERAD (CERAD-

NP-Testbatterie) [95]. Diese wurde an einer Normstichprobe von 614 gesunden älteren Probanden normiert [96].

Im Jahre 2002 wurde von Aebi in einer multizentrischen Validierungsstudie belegt, dass mit der deutschsprachigen Version der CERAD-NP-Testbatterie ein sehr zuverlässiges Verfahren zur Abklärung der Frage nach dem Vorliegen einer Demenz bereits in einem frühen Stadium besteht. Somit ist die CERAD-NP-Testbatterie ein geeignetes Verfahren für die Demenzabklärung auch im deutschsprachigen Raum, und zwar nicht nur für die Frühdiagnose von Alzheimer-Demenz, sondern auch für die generelle Frühdiagnose von Demenzerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie [5].

Die CERAD-Testbatterie ist in mehrere Untereinheiten gegliedert: Mini-Mental-State-Test, Wortflüssigkeit (=verbale Flüssigkeit), Modifizierter Boston Naming Test, Figuren Abzeichnen (=konstruktive Praxis) und Figuren Abrufen (=konstruktive Praxis Abrufen), außerdem Lernen, Abrufen und Wiedererkennen einer Wortliste. Im Folgenden werden die acht verschiedenen Aufgaben des CERAD-Tests beschrieben (die autorisierte deutschsprachige Version der CERAD-NP-Testbatterie ist auf der Internetseite der Memory Clinic Universitätsspital Basel, <http://www.memoryclinic.ch> einsehbar, deshalb wurde auf eine separate Aufführung im Anhang verzichtet [64]):

### 1. Verbale Flüssigkeit [49]

Im ersten Untertest (verbale Flüssigkeit) werden die verbale Produktionsfähigkeit, die exekutiven Funktionen, die kognitive Flexibilität und das semantische Gedächtnis der Patienten untersucht. Der Patient wird aufgefordert, möglichst viele Wörter, die zu einer bestimmten Kategorie (hier: Wörter, die zur Kategorie Tier gehören) aufzuzählen. Die Bearbeitungszeit dieses Tests ist auf 60 Sekunden begrenzt. Die Gesamtpunktzahl für diese Aufgabe ergibt sich aus der Anzahl aller korrekten Tiernennungen. Die maximale Punktzahl ist somit unbegrenzt.

### 2. Modifizierter Boston Naming Test [51]

Im Modifizierten Boston Naming Test soll der Patient 15 Objekte (je fünf häufige, mittelhäufige und weniger häufige Items, unterschieden nach der Häufigkeiten ihres Auftretens in der amerikanischen Sprache) erkennen, die ihm jeweils als Zeichnungen vorgelegt werden. Getestet werden die visuelle Wahrnehmung, die

Wortfindung und -benennung. Diese Kurzform des Boston Naming Test wurde dem Original Boston Naming Test entnommen, der 60 Strichzeichnungen beinhaltet. Pro Bild wird dem Patienten eine Antwortzeit von zehn Sekunden eingeräumt. Die Summe aller korrekten Bezeichnungen ergibt den Gesamtwert (maximale Punktzahl: 15) für diesen Test.

### 3. Mini-Mental-State-Test [28]

Der Mini-Mental-State-Test (MMST oder MMSE= Mini-Mental-State-Examination) ist ein im klinischen Alltag weitverbreitetes Screeningverfahren zur Bewertung der kognitiven Funktionen beim Patienten und zur quantitativen Abschätzung der Schwere bei kognitiven Defiziten [28]. Im Unterschied zum Original-MMST wird in der dritten Aufgabe anstatt der seriellen Subtraktionsaufgabe („100-7“), die Aufgabe gestellt, ein Wort (hier „PREIS“) rückwärts zu buchstabieren. Getestet werden die Orientierung, die Merkfähigkeit, die Konzentrationsfähigkeit, die Sprache und die konstruktive Praxis der Probanden.

Im ersten Unterpunkt des Testes wird das zeitliche und räumliche Orientierungsvermögen mit zehn standardisierten Fragen, wie z. B. „ Welches Jahr haben wir?“ oder „ An welchen Ort befinden wir uns hier?“, getestet. Hierbei wird ein Punkt für jede richtige Antwort vergeben (bei insgesamt zehn Fragen sind maximal zehn Punkte zu erreichen).

Im zweiten Unterpunkt werden dem Patienten drei Wörter (hier: Zitrone, Schlüssel und Ball) genannt, die durch den Patienten nachgesprochen werden sollen. Um die Erinnerungsfähigkeit zu prüfen, wird der Patient aufgefordert, sich die drei Wörter zu merken, um diese zu einem späteren Zeitpunkt im Test reproduzieren zu können. Für das einmalige richtige Nachsprechen der drei Wörter gibt es jeweils einen Punkt.

Der dritte Unterpunkt des Tests besteht darin, das Wort „PREIS“ einmal vorwärts und einmal rückwärts zu buchstabieren. Dieser Untertest prüft die Aufmerksamkeit und die Konzentrationsfähigkeit des Patienten. Punkte werden nur für richtig rückwärts buchstabierte Buchstaben vergeben, bei korrekter Anzahl der Buchstaben in der richtigen Reihenfolge sind somit insgesamt fünf Punkte zu erreichen. Je ein Fehler wird berechnet, wenn durch den Patienten ein Buchstabe ausgelassen, eine

Transposition der Buchstaben vorgenommen, ein neuer Buchstabe eingefügt oder ein Buchstabe fehlplaziert wird.

Im vierten Unterpunkt wird der Patient aufgefordert, die drei Wörter zu nennen, welche er sich im zweiten Unterpunkt des Testes merken sollte. Für jedes richtig reproduzierte Wort gibt es jeweils einen Punkt.

Im fünften Unterpunkt wird der Patienten aufgefordert, Gegenstände zu benennen (hier: eine Armbanduhr und einen Bleistift). Es gibt jeweils einen Punkt für das richtige Erkennen der zwei Gegenstände.

Im sechsten Unterpunkt soll der Patient einen vorgegebenen Satz (hier: „BITTE KEIN WENN UND ABER“) nachsprechen. Es ist nur ein Versuch erlaubt, beim erstmaligen richtigen Nachsprechen wird ein Punkt vergeben.

Der siebte Unterpunkt besteht darin, etwas auf einem Blatt Papier zu lesen (hier: „SCHLIESSEN SIE IHRE AUGEN“) und es auszuführen. Wenn der Patient die Augen schließt, wird diese Aufgabe als richtig bewertet und ein Punkt vergeben.

Im achten Unterpunkt wird der Patient aufgefordert, eine Handlung in richtiger Reihenfolge auszuführen (hier: „Ich werde Ihnen ein Blatt Papier geben. Wenn ich es Ihnen gebe, nehmen Sie es bitte mit der rechten Hand, falten Sie es mit beiden Händen und legen es dann auf Ihren Schoß.“). Es wird jeweils ein Punkt für das korrekte Ergreifen des Blattes mit der rechten Hand, das Falten des Blattes mit beiden Händen und das Legen des Blattes auf den Schoß vergeben.

Im neunten Unterpunkt wird der Patienten aufgefordert, einen vollständigen Satz auf das vorher gefaltete Papier zu schreiben. Der Satz wird nicht vorgegeben, er soll vom Patienten spontan ausgedacht und niedergeschrieben werden. Wenn der Satz einen Sinn ergibt, ein Subjekt und ein Prädikat enthält, wird die Aufgabe als richtig gewertet und ein Punkt vergeben.

Im zehnten und letzten Unterpunkt des Mini-Mental-State-Tests wird dem Patienten eine Zeichnung aus sich zwei überlappenden Fünfecken gezeigt. Der Patient wird aufgefordert, die Figur abzuzeichnen. Die Aufgabe wird mit einem Punkt als richtig gewertet, wenn die zwei sich überlappenden Fünfecke ein Viereck bilden und alle Ecken der Fünfecke vorhanden sind.

Insgesamt beträgt die zu erreichende Gesamtpunktzahl beim in der CERAD-NP-Testbatterie integrierten Mini-Mental-State-Test 30 Punkte.

#### 4. Wortliste Lernen [80]

Der vierte Untertest des CERAD-Tests beinhaltet das Lernen einer Wortliste. Hierbei wird das verbale Gedächtnis (unmittelbare Merk- und Lernfähigkeit von neuen, nicht assoziierten verbalen Informationen) geprüft. Dem Patienten werden im Abstand von zwei Sekunden zehn Wörter gezeigt, die er einzeln vorlesen muss. Danach wird der Patient aufgefordert, sich an möglichst viele Wörter zu erinnern, wobei die Reihenfolge der genannten Wörter keine Rolle spielt. Für das Erinnern der Worte hat der Patient maximal 90 Sekunden Zeit. Insgesamt gibt es bei diesem Untertest drei Durchgänge mit jeweils einer Wortliste. Die Begriffe in den einzelnen Wortlisten sind immer die gleichen, jedoch werden dem Patienten die Wörter in jeweils unterschiedlicher Reihenfolge präsentiert. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Summe der richtig reproduzierten Wörter aus allen drei Wortlisten. Außerdem werden Intrusionen (vom Patienten genannte Wörter, die nicht in der Wortliste vorkamen), falls vorhanden, pro Durchgang vermerkt.

#### 5. Figuren Abzeichnen (=konstruktive Praxis)

Der fünfte Untertest besteht darin, die konstruktive Praxis (visuokonstruktive Fähigkeiten) zu testen. Hierzu soll der Patient vier einfache geometrische Figuren [80] abzeichnen. Die vier Figuren nehmen in ihrem Schweregrad zu (hier: 1. Kreis, 2. Rhombus, 3. sich überschneidende Rechtecke, 4. Würfel). Für jede abzuzeichnende Figur hat der Patient maximal zwei Minuten Zeit. Mehrere Versuche sowie Verbesserungen sind erlaubt. Insgesamt gibt es bei diesem Untertest elf Punkte zu erreichen: beim Kreis gibt es zwei Punkte, einen für einen geschlossenen Kreis (Lücken  $\leq 3$  mm sind erlaubt) und einen für eine annähernde kreisförmige Form. Beim Rhombus kann der Patient insgesamt drei Punkte erreichen. Dazu müssen vier Seiten vorhanden, die Linien geschlossen (Lücken  $\leq 3$  mm sind erlaubt) und alle Seiten müssen ungefähr gleich lang sein. Die sich überschneidenden Rechtecke ergeben insgesamt zwei Punkte, wenn beide Figuren vier Seiten aufweisen und die Rechtecke dem Original ähneln. Der komplexe Würfel ergibt vier Punkte: je einen Punkt für eine dreidimensionale Form, eine korrekt orientierte Frontseite, korrekt gezeichnete inneren Linien und parallel ausgerichtete, gegenüberliegende Seiten.

## 6. Wortliste Abrufen

Im sechsten Untertest, Wortliste Abrufen, wird das verbale Gedächtnis auf eine verzögerte verbale Merkfähigkeit und freie Reproduktion getestet. Dem Patienten werden insgesamt 90 Sekunden Zeit gegeben, um nochmals so viele Wörter wie möglich aus dem Untertest 4 (Wortliste Lernen) zu erinnern. Die Summe der korrekt erinnerten Wörter ergibt in diesem Untertest den Punktwert (maximal zehn Punkte), die vom Patienten genannten Intrusionen werden notiert.

## 7. Wortliste Wiedererkennen

Im siebten Untertest (Wortliste Wiedererkennen) wird das verbale Gedächtnis auf verzögerte verbale Merkfähigkeit, Rekognition und Abruf- versus Speicherdefizite getestet. Hierzu werden dem Patienten 20 auf Karten geschriebene Wörter gezeigt, von denen bereits zehn in der Wortliste des vierten Untertest vorkamen. Der Patient wird aufgefordert, bei der Präsentation der 20 Wörter jeweils mit „ja“ zu antworten, wenn er das Wort aus früheren Listen kennt und mit „nein“, falls ihm das Wort aus der früheren Liste nicht bekannt vorkam. Es gibt insgesamt zehn Punkte für richtige „ja“ Antworten und zehn Punkte für richtige „nein“ Antworten.

Für die Auswertung wird die Diskriminabilität in % berechnet, hierfür wurde folgende Formel verwendet (der höchste zu erreichende Punktwert beträgt 100 %):

$$\text{Diskriminabilität (\%)} = \frac{\text{Richtig JA} + \text{Richtig NEIN}}{20} * 100$$

## 8. Figuren Abrufen (=konstruktive Praxis Abrufen)

Beim achten Untertest wird getestet, ob sich der Patient aus dem Gedächtnis an die im fünften Untertest abgezeichneten vier Zeichnungen (Kreis, Rhombus, Rechtecke und Würfel) und an die Zeichnung aus dem Mini-Mental-State-Test (sich überschneidende Fünfecke) erinnern kann. Damit wird das nonverbale Gedächtnis auf verzögerte figurale Merkfähigkeit und freie Reproduktion getestet. Weiter wird notiert, ob sich der Patient von sich aus erinnert oder ob neutrale Gedächtnisstützen (Erinnern mit „Cue“) wie z. B. „Erinnern Sie sich noch an andere Figuren?“ erforderlich sind.

Die Punkte für die vier Zeichnungen aus dem fünften Untertest werden wie oben beschrieben vergeben (vgl. Untertest 5). Bei der Zeichnung aus dem MMST (sich überschneidende Fünfecke) gibt es bei richtiger Ausführung insgesamt drei Punkte: einen Punkt für zwei fünfseitige Figuren, einen Punkt, wenn sich diese überschneiden und einen Punkt, wenn der sich überschneidende Teil eine Figur mit vier Seiten bildet. Insgesamt sind bei diesem Untertest 14 Punkte erreichbar.

Über die Ergebnisse der einzelnen Untertests hinaus können folgende Werte berechnet werden:

#### Intrusionen

Die Gesamtpunktzahl für vom Patienten genannten Intrusionen setzt sich zum einen aus genannten Intrusionen im Abschnitt Wortliste Lernen und zum anderen aus genannten Intrusionen im späteren Abrufen der Wortliste zusammen.

#### Wortliste-Savings (in %)

Die Savings-Wortliste ist der Quotient der richtig genannten Wörter aus der Wortliste Abrufen und der Punktzahl aus der Wortliste Lernen (3. Durchgang) x Faktor 100.

$$\text{Savings-Wortliste (\%)} = \frac{\text{Wortliste Abrufen}}{\text{Wortliste Lernen (3. Durchgang)}} * 100$$

Die Savings-Wortliste wird in Prozent angegeben und stellt einen Wert für das Behalten von Informationen dar. In ihr wird dargelegt, wie viel Prozent der richtig genannten Wörter der Wortliste Lernen 3. Durchgang vom Patienten in der Wortliste Abrufen erinnert beziehungsweise behalten wurden.

### Konstruktive Praxis-Savings (in %)

Wie auch in der Savings-Wortliste wird hier ein Wert für das Behalten von Informationen ermittelt und folgendermaßen berechnet:

$$\text{Savings-Figuren (\%)} = \frac{\text{Figuren Abrufen}}{\text{Figuren Abzeichnen}} * 100$$

### Durchführung der CERAD-NP-Testbatterie

Die Durchführung der CERAD-NP-Testbatterie dauert je nach zu untersuchendem Patient ungefähr 30 bis 45 Minuten. Folgende allgemeine Instruktionen sind bei der Durchführung der CERAD-NP-Testbatterie zu beachten: alle CERAD-Aufgaben werden in ihrer entsprechenden Reihenfolge durchgeführt: 1. verbale Flüssigkeiten, 2. Modifizierter Boston Naming Test, 3. Mini-Mental-State-Test, 4. Wortliste Lernen, 5. Figuren Abzeichnen (=konstruktive Praxis), 6. Wortliste Abrufen, 7. Wortliste Wiedererkennen, 8. Figuren Abrufen (=konstruktive Praxis Abrufen). Der Versuchsleiter sollte den Patienten ermutigen, die jeweiligen Aufgaben zu beenden, ohne die Testsituation in eine für den Patienten belastende Situation zu überführen. Auch ein positives Feedback wird gegeben, ohne dass der Patient dabei Auskunft über die Ergebnisse bekommt.

### Auswertung des CERAD-Tests

Die Testleistung in der neuropsychologischen Testbatterie CERAD (CERAD-NP-Testbatterie) ist abhängig von soziodemografischen Faktoren wie Alter, Bildung und Geschlecht [59, 105]. Die Ausbildungsjahre der Patienten werden aus den Schuljahren und den Jahren der ersten Berufsausbildung (zum Beispiel Studium oder Lehre) ermittelt. Bei den Schuljahren werden die Jahre berechnet, die man jeweils für einen bestimmten Schultyp (zum Beispiel 13 Jahre für die gymnasiale Laufbahn) benötigt, die Wiederholung einer Klasse wird nicht zur Ausbildung gezählt. In Bezug auf ein Studium wird die Regelstudienzeit und nicht die Anzahl der tatsächlich studierten Semester genommen. Berufliche Weiterbildungen und Zusatzqualifikationen werden nicht zur Ausbildung gerechnet.

Die als Testergebnisse zuerst ermittelten Rohdaten (zum Beispiel die Summe der korrekt erinnerten Wörter in der „Wortliste Abrufen“) schließen die Variablen

Geschlecht, Alter und Ausbildungsjahre nicht mit ein. Deswegen wird für jeden Patienten ein individueller z-Wert (Standardwert) ermittelt, der nach Alter (50 bis maximal 95 Lebensjahre), Geschlecht und Ausbildungsstand (sieben bis maximal 20 Ausbildungsjahre) korrigiert wird und der den einfachen Vergleich der Leistungen des Patienten mit der Normstichprobe ermöglicht. Erst durch diesen Vergleich kann eine Aussage darüber gemacht werden, ob der Patient überdurchschnittliche, durchschnittliche oder unterdurchschnittliche Ergebnisse in der Testbatterie erreicht hat. Für die deutschsprachige Normierung wurden verschiedene Regressionsmodelle berechnet. Unter Hinzunahme der PRESS (Predicted Residual Sum of Squares)-Statistik wurden die Regressionsmodelle ermittelt, die den Einfluss soziodemografischer Faktoren wie Alter, Bildung und Geschlecht am besten darstellen [14]. Für die mit der CERAD-NP-Testbatterie getesteten Patienten wird mit nachfolgender Formel ein z-Wert für die einzelnen Untertests ermittelt:

$$z = \frac{\text{(transformierter) Rohwert} - \text{Vorhersage}}{Se}$$

Se

Die Vorhersage korrigiert den Einfluss der soziodemografischen Faktoren und Se stellt die Standardabweichung der Residuen des Regressionsmodells dar.

Mit dem ermittelten z-Wert lässt sich die Leistung eines getesteten Patienten in den einzelnen Untertests der CERAD-NP-Testbatterie mit den Leistungen, die aufgrund von Alter, Geschlecht und Ausbildung von ihm erwartet werden, vergleichen. Der z-Wert gibt dabei an, wie weit der zu untersuchende Patient in einer Aufgabe von der Normpopulation abweicht: ein z-Wert von z. B. + 1.0 würde bedeuten, dass die Leistung des entsprechenden Patienten eine Standardabweichung über dem Mittel der Normpopulation liegt, ein z-Wert von z. B. - 2.0 bedeutet eine Leistung zwei Standardabweichungen unter dem Durchschnitt, ein z-Wert von 0.0 würde dem Mittelwert der Normpopulation entsprechen.

Der Patient mit seinen Initialen, seinen soziodemografischen Variablen und seinen Testergebnissen (Rohwerte) in den einzelnen Unterpunkten wird in ein von der Memory Clinic des Universitätsspitals Basel, Schweiz, entwickeltes Computerprogramm eingegeben und der jeweilige z-Wert wird ermittelt [64]. Es wird

jeweils ein z-Wert für die Untertests verbale Flüssigkeit, Modifizierter Boston Naming Test, MMST, Wortliste Lernen, Wortliste Abrufen, Intrusionen, Wortliste-Savings, Diskriminabilität, konstruktive Praxis, konstruktive Praxis Abrufen und konstruktive Praxis-Savings gebildet. Der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ermittelte z-Wert wurde in einem nächsten Schritt mit der initialen striatalen FP-CIT-Aufnahme korreliert.

### **3.3.3 Demenz-Detektion-Test (DemTect-Test)**

Der DemTect (Demenz-Detektion)-Test [52] ist ein sensitiver kognitiver Screening-Test zur Früherkennung der Demenz. Hierin ist er mit einer Sensitivität von 80 %-100 % dem weitverbreiteten MMST überlegen [50]. Die Durchführung des DemTect-Tests benötigt wenig Zeit, insgesamt acht bis zehn Minuten. Der DemTect-Test besteht aus insgesamt fünf Aufgaben mit dem Ziel, die kognitiven Funktionen verbales Gedächtnis, Wortflüssigkeit, intellektuelle Flexibilität und Aufmerksamkeit zu testen, (Anhang 12.3 Demenz-Detektion-Test [DemTect-Test]):

#### 1. Wortliste

Die erste Aufgabe besteht aus zwei identischen Wortlisten mit zehn Wörtern. Die erste Liste wird dem Patienten vorgelesen und der Patient muss im Anschluss möglichst viele Wörter wiederholen. Mit der zweiten Liste wird genauso verfahren. Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt bei dieser Aufgabe 20 Punkte für 20 korrekt reproduzierte Wörter.

#### 2. Zahlen Umwandeln

In dieser Aufgabe wird der Patient aufgefordert, Ziffern in Worte umzuwandeln und umgekehrt (z.B. die Ziffer „5“ in das Wort „fünf“). Jede korrekte Umwandlung ergibt einen Punkt, maximal können vier Punkte erreicht werden.

### 3. Supermarktaufgabe

In der dritten Aufgabe wird der Patient aufgefordert, in einer Minute so viele Dinge wie möglich aufzuzählen, die man in einem Supermarkt einkaufen kann (maximal 30 zu nennende Begriffe ergeben bei dieser Aufgabe maximal 30 zu erreichende Punkte).

### 4. Zahlenfolge rückwärts

In dieser Aufgabe werden dem Patienten Zahlenfolgen genannt, die er in entgegengesetzter Richtung wiedergeben soll (z. B. 7-2 in 2-7). Es stehen fünf Zahlenreihen zur Verfügung, die in ihrer Länge zunehmen (zwei bis zu sechs Ziffern). Kann der Patient eine Zahlenfolge nicht rückwärts wiedergeben, wird ein erneuter Versuch mit der gleichen Anzahl von Ziffern, jedoch mit anderen Zahlen, gestartet. Gelingt dem Patienten dies erneut nicht, wird die Aufgabe abgebrochen. Gewertet wird die Anzahl der Zahlen in der längsten, korrekt rückwärts wiederholten Folge (maximal sechs Punkte für die richtig rückwärts wiedergegebene Zahlenreihe aus sechs Ziffern).

### 5. Erneute Abfrage der Wortliste

Bei der letzten Aufgabe wird der Patient aufgefordert, sich an die Wortliste vom Anfang des Tests erneut zu erinnern. Die Anzahl der richtig erinnerten Worte ergibt den Punktwert (maximal zehn).

### Auswertung

Die im Test aus den einzelnen Aufgaben ermittelten Rohwerte werden unter Berücksichtigung des Alters (getrennt nach unter und über 60-jährigen Patienten) transformiert. Das endgültige Testergebnis für den DemTect-Test ergibt sich aus der Summe der jeweils umkodierten Punkte der Einzelaufgaben, sodass man die Testergebnisse unabhängig vom Alter miteinander vergleichen kann. Die Skala der transformierten Daten reicht von 0 bis maximal 18 Punkte und ist dabei nicht nur unabhängig von der altersentsprechenden Abnahme der kognitiven Leistung, sondern auch vom Ausbildungsstand. Ergebnisse ab 13 Punkten sprechen für eine

altersgemäße kognitive Leistung, ein Testwert zwischen neun und 12 Punkten spricht für eine leichte kognitive Beeinträchtigung und ein Ergebnis kleiner oder gleich acht Punkten für einen Demenzverdacht [50].

Um die Korrelation zwischen dem DemTect-Test zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und der initialen striatalen FP-CIT-Anreicherung zu berechnen, wurde die vom Patienten erreichte Gesamtpunktzahl der transformierten Punkte des DemTect-Tests herangezogen.

### **3.4 Zerebrales [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT (DATScan)**

Während der Eingangsuntersuchung erfolgte ein zerebrales [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT (vgl. 2.2 Diagnose des Morbus Parkinson). Die nuklearmedizinischen Befunde des [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT wurden mit den klinischen Befunden aus der UPDRS-Testung, der CERAD-NP-Testbatterie und dem DemTect-Test korreliert.

#### **3.4.1 Datenerfassung**

Die zerebrale SPECT-Bildgebung wurde mittels einer Dreikopf-Gamma-Kamera (MS 3, Siemens Multispect, Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) ausgeführt, die mit niederenergetischen, hochauflösenden Kollimatoren ausgerüstet war. Diese nutzten ein 20 %-Energiefenster, das auf 159 keV-Photo-Peak des [<sup>123</sup>I] zentriert war. Die Systemauflösung für [<sup>123</sup>I] betrug 7.5 mm volle Breite bei halbem Maximum (FWHM) in 10 cm Distanz.

Zur Vorbereitung der Patienten auf die Untersuchung musste die Jodaufnahme der Schilddrüse mit Natriumperchlorat-(®Irenat-)Tropfen blockiert werden, um eine Aufnahme des radioaktiven Markers [<sup>123</sup>I] durch die Schilddrüse zu verhindern. Diese medikamentöse Blockade wurde drei Tage vor Untersuchung begonnen und bis drei Tage nach der Untersuchung fortgesetzt.

Das Bindungsmaximum wird beim [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT drei bis sechs Stunden nach Tracerapplikation erreicht. Daher wurden vier Stunden nach der intravenösen Gabe von [<sup>123</sup>I]-FP-CIT (185 ± 10 MBq, spezifische Aktivität: 580-1040 GBq/mg, Datscan®,

Amersham Cygne, Braunschweig, Deutschland) die zerebralen SPECT-Aufnahmen angefertigt. Dabei wurden 120 Projektionen in 3°-Schritten über 50 Sekunden je Bild in einer 128 x 128-Matrix aufgezeichnet. Die transaxialen Aufnahmen wurden wiederhergestellt unter Anwendung eines sich wiederholenden Algorithmus (OSEM, sechs Subsets, vier Wiederholungen) mit konturbasierter Schwächungskorrektur ( $\mu=0.1/\text{cm}$ ) und Filterung nach der Rekonstruktion (Butterworth 4. Ordnung, Cutoff 1.0/cm).

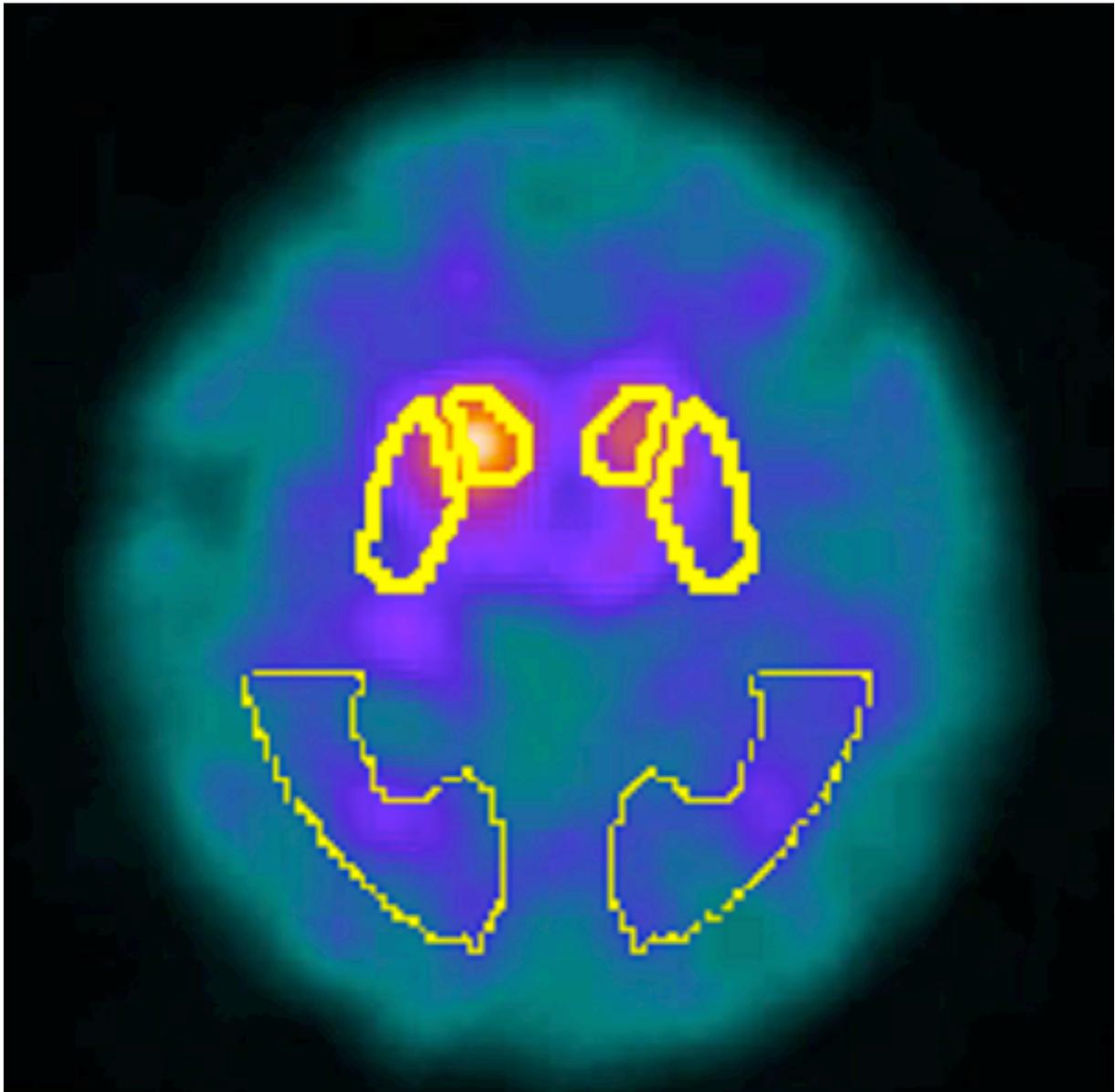
### 3.4.2 Datenauswertung

Die Registrierung und die semiquantitative Analyse erfolgten mit einer Workstation (HERMES, Nuclear Diagnostics, Stockholm, Schweden) und der Software BRASS (Nuclear Diagnostics, Stockholm, Schweden). Mittels ROI-(Regions of Interest-) Technik wurde die Anreicherung des  $^{123}\text{I}$  in Putamen, Nucleus caudatus und Okzipitallappen semiquantitativ untersucht und anschließend mit einer Kontrollgruppe verglichen. Zur Quantifizierung der striatalen  $^{123}\text{I}$ -Anreicherung wurden Quotienten herangezogen: berechnet wurden jeweils die Quotienten aus  $^{123}\text{I}$ -Anreicherung im Putamen geteilt durch  $^{123}\text{I}$ -Anreicherung im Okzipitallappen beziehungsweise aus  $^{123}\text{I}$ -Anreicherung im Nucleus caudatus geteilt durch  $^{123}\text{I}$ -Anreicherung im Okzipitallappen. Diese Quotienten gingen in der vorliegenden Arbeit als Befunde des  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT in die Berechnung der Korrelationen ein. In der klinikinternen Kontrollgruppe befanden sich 19 altersgematchte gesunde Probanden ohne aktuelle oder frühere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen (Alter 38-76 Jahre,  $60 \pm 11$  Jahre, Mittelwert [MW]  $\pm$  Standardabweichung [SD]). Der Quotient [ $^{123}\text{I}$ -Anreicherung in das rechte Putamen /  $^{123}\text{I}$ -Anreicherung in den Okzipitallappen] betrug bei diesen gesunden Probanden,  $3.44 \pm 0.35$  (MW  $\pm$  SD). Hieraus errechnete sich ein unterer Normwert (MW - 2 SD) für das rechte Putamen von 2.74.

Entsprechend wurde verfahren, um den unteren Normwert für das linke Putamen ( $3.52 \pm 0.36$ , MW  $\pm$  SD) von 2.80, den unteren Normwert für den rechten Nucleus caudatus ( $3.67 \pm 0.36$ ) von 2.95 und den unteren Normwert für den linken Nucleus caudatus ( $3.67 \pm 0.37$ ) von 2.93 zu ermitteln. Als pathologisch wurde die  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-Anreicherung in Putamen oder Nucleus caudatus definiert, wenn entweder einer

dieser genannten Normwerte unterschritten wurde oder wenn die Seitendifferenz zwischen beiden Putamina oder beiden Nuclei caudati den Wert  $\Delta 0.15$  (MW + 2 SD) überschritt. Die klinischen Untersuchungen in Eingangs- und Nachuntersuchung und das [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT in der Eingangsuntersuchung wurden von voneinander unabhängigen Untersuchern durchgeführt, welche gegenüber den jeweils anderen Untersuchungen geblindet waren.

Die nachfolgende Abbildung zeigt beispielhaft eine [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Aufnahme eines an Morbus Parkinson erkrankten Patienten. Die striatale Dopamintransporterdichte ist deutlich reduziert.



*Abbildung 1:* [ $^{123}\text{I}$ ]-FP-CIT-SPECT eines 66 Jahre alten Patienten mit Morbus Parkinson; akinetisch-rigidier Dominanztyp  
Mit freundlicher Genehmigung von Herrn PD Dr. J. Spiegel  
Quelle: Spiegel JC 2007 [89]

### 3.5 Statistik

Die Statistik wurde mittels der Software Origin pro® (Version 8G, Northampton, Wellesley Hills, Massachusetts, USA) bearbeitet. Ermittelt wurden die Korrelationen zwischen nuklearmedizinischen Daten einerseits und klinischen Parametern andererseits. Bei einem p-Wert  $< 0,05$  wurden die Ergebnisse als signifikant angesehen.

Für die Wahl des statistischen Verfahrens war entscheidend, ob die Daten parametrisch (= normal verteilt) oder nicht parametrisch (= nicht normal verteilt) waren.

Der UPDRS-Test und seine Unterpunkte beruhen auf einer Vier-Punkt-Ordinalskala und sind daher nicht parametrisch. Auch der in der klinischen Nachuntersuchung verwendete DemTect-Test besteht aus nicht parametrischen Daten. Wenn eine Korrelation mit nicht parametrischen (= nicht normal verteilten) Daten berechnet wurde, wurde die Korrelation nach Spearman (Spearman`s correlation) angewandt.

Die Korrelation zwischen den einzelnen CERAD-Items und dem [ $^{123}\text{I}$ ]-FP-CIT-SPECT dagegen wurde mittels Korrelationskoeffizient nach Pearson (Pearson`s correlation) bestimmt, da die Daten normalverteilt waren.

Zur Berechnung der Korrelation zwischen klinischen Parametern aus Eingangs- und Nachuntersuchung und dem initialen FP-CIT-SPECT wurde die FP-CIT-Aufnahme in das Putamen bzw. den Nucleus caudatus kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Körperseite herangezogen. Bei keiner klinisch eindeutigen Seitenbetonung, also weder rechts noch links betontem Erkrankungstyp, wurde die niedrigere FP-CIT-Aufnahme verwendet.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen des UPDRS-Tests**

#### **4.1.1 Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen des UPDRS-Tests zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung**

Bei der Eingangsuntersuchung wurde nur der Teil III (motorischer Teil) des UPDRS-Tests untersucht. Da auch das FP-CIT-SPECT in der Eingangsuntersuchung erfolgte, fanden UPDRS-Erhebung und FP-CIT-SPECT zum gleichen Zeitpunkt statt. Über alle 29 Patienten betrachtet korrelierte die FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen nicht signifikant mit der Gesamtpunktzahl im Teil III (motorischen Teil) des UPDRS-Tests ( $r = -0,327$ ;  $p = 0,083$ ; Korrelation nach Spearman). Die FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Nucleus caudatus hingegen korrelierte signifikant mit der Gesamtpunktzahl im UPDRS-Test Teil III ( $r = -0,412$ ;  $p = 0,026$ ). Dies bedeutet in anderen Worten, dass mit stärkerer motorischer Einschränkung – dokumentiert durch den UPDRS-Teil III – die FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Nucleus caudatus geringer ausfiel.

Der UPDRS-Teil III ermöglicht nicht nur eine Einschätzung der motorischen Parkinson-Symptome in ihrer Gesamtheit. Durch Auswahl einzelner UPDRS-Items können auch die einzelnen motorischen Kardinalsymptome – Hypokinese, Rigor, Ruhetremor, Haltetremor – des Morbus Parkinson quantifiziert werden (vgl. 3.3.1 UPDRS).

Über alle 29 Patienten betrachtet korrelierte die FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen (= Putamen kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite) signifikant mit dem klinischen Ausmaß der Hypokinese, nicht jedoch mit der Schwere des Ruhetremors, des Haltetremors oder des Rigors (jeweils Punktzahl des betreffenden UPDRS-Items; Tabelle 3).

<b>berechnete Korrelationen</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Ruhetremor versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,24661	0,19716
Haltetremor versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,27835	0,14371
Rigor versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,33448	0,07615
Hypokinese versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,58945	0,00076

*Tabelle 3:* Korrelationen zwischen der initialen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen und der Schwere der motorischen Kardinalsymptome aus der Eingangsuntersuchung, deren klinische Schwere mittels UPDRS-Teil III quantifiziert wurde (Korrelation nach Spearman)

Über alle 29 Patienten betrachtet korrelierte die FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Nucleus caudatus signifikant mit dem klinischen Ausmaß des Rigors und der Hypokinese, nicht aber mit der Schwere des Haltetremors oder des Ruhetremors zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung (Tabelle 4).

<b>berechnete Korrelationen</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Ruhetremor versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	-0,26371	0,16689
Haltetremor versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	-0,34883	0,06365
Rigor versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	-0,43975	0,01699
Hypokinese versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	-0,56281	0,00148

*Tabelle 4:* Korrelationen zwischen der initialen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Nucleus caudatus und der Schwere der motorischen Kardinalsymptomen aus der Eingangsuntersuchung, deren klinische Schwere mittels UPDRS-Teil III quantifiziert wurde (Korrelation nach Spearman)

#### **4.1.2 Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen des UPDRS-Tests zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung**

Im Gegensatz zur Eingangsuntersuchung, bei der nur Teil III (motorischer Teil) des UPDRS-Tests untersucht wurde, wurden in der Nachuntersuchung 2-7 Jahre nach der Eingangsuntersuchung alle Teile des UPDRS (UPDRS I – UPDRS VI) erhoben. Im Folgenden werden nun die Befunde des FP-CIT-SPECT bei der

Eingangsuntersuchung mit den Befunden des UPDRS-Tests 2-7 Jahre später korreliert.

Die FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen korrelierte signifikant mit den erreichten Punktzahlen aus Teil II des UPDRS-Tests (= Aktivitäten des täglichen Lebens), Teil III des UPDRS-Tests (= motorischer Teil), Teil V des UPDRS-Tests (= Hoehn und Yahr Stadium), Teil VI des UPDRS-Tests (= Schwab- und England-Skala) und der Gesamtpunktzahl aus allen Teilen des UPDRS-Tests (Tabelle 5).

Keine signifikante Korrelation fand sich zwischen der FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen und erreichten Punktzahlen aus Teil I des UPDRS-Tests (= kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung) oder Teil IV des UPDRS-Tests (= Komplikationen der Behandlung in der vergangenen Woche; Tabelle 5).

<b>berechnete Korrelationen</b>	<b>R</b>	<b>p</b>
UPDRS I versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	0,08856	0,64778
UPDRS II versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,49099	0,00684
UPDRS III versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,46927	0,01022
UPDRS IV versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,20012	0,29796
UPDRS V (Hoehn und Yahr) versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,51219	0,0045
UPDRS VI (Schwab und England) versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	0,46279	0,01147
UPDRS Gesamtwert versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,47786	0,00875

*Tabelle 5:* Korrelationen zwischen der initialen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen und den UPDRS-Teilen I bis VI aus der Nachuntersuchung (Korrelation nach Spearman)

Die FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Nucleus caudatus korrelierte signifikant mit dem UPDRS-Test Teil II (= Aktivitäten des täglichen Lebens), Teil III (= motorischer Teil), Teil V (Hoehn und Yahr Stadium), Teil VI (Schwab- und England-Skala) und dem Gesamtwert des UPDRS-Tests, nicht jedoch mit dem UPDRS-Test Teil I (= kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung) oder Teil IV (= Komplikationen der Behandlung in der vergangenen Woche; Tabelle 6).

<b>berechnete Korrelationen</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
UPDRS I versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	-0,01193	0,95101
UPDRS II versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	-0,47815	0,0087
UPDRS III versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	-0,47705	0,00888
UPDRS IV versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	-0,16172	0,40195
UPDRS V (Hoehn und Yahr) versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	-0,54059	0,00247
UPDRS VI (Schwab und England) versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	0,4939	0,00647
UPDRS Gesamtwert versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	-0,48218	0,00808

*Tabelle 6:* Korrelationen zwischen der initialen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Nucleus caudatus und den UPDRS-Teilen I bis VI aus der Nachuntersuchung (Korrelation nach Spearman)

Die initiale striatale FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen (in der Eingangsuntersuchung) korrelierte signifikant mit dem klinischen Ausmaß des Rigors ( $r = -0,379$ ,  $p = 0,042$ ) und der Hypokinese ( $r = -0,487$ ,  $p = 0,007$ ), nicht jedoch mit der Schwere des Ruhetremors ( $r = -0,170$ ,  $p = 0,379$ ) oder des Haltetremors ( $r = -0,243$ ,  $p = 0,205$ ) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich für die initiale striatale FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Nucleus caudatus, welche signifikant mit der klinischen Schwere des Rigors ( $r = -0,413$ ,  $p = 0,026$ ) und der Hypokinese ( $r = -0,533$ ,  $p = 0,003$ ), nicht aber mit dem Ruhetremor ( $r = -0,146$ ,  $p = 0,451$ ) oder dem Haltetremor ( $r = -0,295$ ,  $p = 0,120$ ) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung korrelierte.

#### **4.1.3 Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den klinischen Veränderungen im UPDRS-Test zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung**

Der UPDRS-Teil III (motorische Teil) wurde sowohl in der Eingangs- als auch in der Nachuntersuchung durch den gleichen Untersucher erhoben, was eine direkte Verlaufskontrolle des UPDRS-Teil III und damit der motorischen Kardinalsymptome ermöglicht. Die Änderung der klinischen Testergebnisse des UPDRS-Teil III ( $\Delta\text{UPDRS III} = \text{UPDRS III [Nachuntersuchung]} - \text{UPDRS III [Eingangsuntersuchung]}$ ) korrelierte nicht mit der initialen striatalen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen oder Nucleus caudatus. Auch die Änderung der einzelnen Kardinalsymptome (z. B.  $\Delta\text{Rigor} = \text{Rigor [Nachuntersuchung]} - \text{Rigor [Eingangsuntersuchung]}$ ) korrelierte nicht mit der initialen striatalen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen oder Nucleus caudatus (Tabelle 7).

<b>berechnete Korrelationen</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
ΔUPDRS III versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,1333	0,4906
ΔRuhetremor versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	0,19762	0,30415
ΔHaltetremor versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	0,11023	0,56921
ΔRigor versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,16415	0,39483
ΔHypokinese versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,03423	0,86007
ΔUPDRS III versus FP-CIT- Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	-0,058	0,76507
ΔRuhetremor versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	0,25204	0,18717
ΔHaltetremor versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	0,15673	0,41685
ΔRigor versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	-0,16399	0,39531
ΔHypokinese versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	-0,18066	0,34833

*Tabelle 7:* Korrelationen zwischen der initialen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen/ Nucleus caudatus und der Differenz der Gesamtpunktzahl des UPDRS-Tests Teil III (= motorischer Teil) beziehungsweise der Differenz der Schwere der motorischen Kardinalsymptome des UPDRS-Tests Teil III jeweils aus der Nachuntersuchung abzüglich der Eingangsuntersuchung (Korrelation nach Spearman)

#### **4.2 Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen der CERAD-NP-Testbatterie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung**

Bei der CERAD-NP-Testbatterie ist zu beachten, dass ein Patient aus dem Patientenkollektiv von insgesamt 29 Patienten zum Zeitpunkt der Testung der CERAD-NP-Testbatterie nicht zeichnen konnte (wegen einer Operation der Hand). Daher beziehen sich die vier Untertests, in denen die Patienten unter anderem oder ausschließlich zeichnen mussten (MMST, Figuren Zeichnen, Figuren Abrufen und Savings-Figuren), lediglich auf 28 Patienten. Für die Korrelation der Ergebnisse der CERAD-NP-Testbatterie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mit der initialen FP-CIT-SPECT-Untersuchung wurden die z-Werte verwendet (vgl. 3.3.2 CERAD).

Über alle 29 Patienten betrachtet korrelierte die FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen nicht signifikant mit den erreichten Punktzahlen aus den Untertests der CERAD-NP-Testbatterie (verbale Flüssigkeiten, Modifizierter Boston Naming Test, Wortliste Lernen, Wortliste Abrufen, Wortliste Wiedererkennen [entspricht der Diskriminabilität]) und den aus mehreren Unterpunkten berechneten Skalen der CERAD-NP-Testbatterie (vgl. 3.3.2 CERAD), Intrusionen und Savings-Wortliste (Tabelle 8). Auch die bei 28 Patienten betrachteten Korrelationen zwischen der FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen und den erreichten Punktzahlen aus den Untertests MMST, Figuren Abzeichnen, Figuren Abrufen beziehungsweise der aus mehreren Unterpunkten berechneten Skala Savings-Figuren, zeigten keine signifikanten Werte (Tabelle 9).

<b>berechnete Korrelationen</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Verbale Flüssigkeiten versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,02928	0,88016
Boston Naming Test versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,09223	0,63419
Wortliste Lernen versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	0,07403	0,70273
Wortliste Abrufen versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,14848	0,44209
Savings-Wortliste versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,13837	0,47409
Diskriminabilität versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,06277	0,74633
Intrusionen versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	0,05578	0,7738

*Tabelle 8:* Korrelationen zwischen der initialen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen und den Unterpunkten der CERAD-NP-Testbatterie der Nachuntersuchung (betrachtet über 29 Patienten, Korrelation nach Pearson)

<b>berechnete Korrelationen</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
MMST versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	0,35489	0,06387
Figuren Abzeichnen versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	0,01201	0,95165
Figuren Abrufen versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,27432	0,15776
Savings-Figuren versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen	-0,3309	0,08544

*Tabelle 9:* Korrelationen zwischen der initialen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen und den Unterpunkten der CERAD-NP-Testbatterie der Nachuntersuchung (betrachtet über 28 Patienten, Korrelation nach Pearson)

Über alle 29 Patienten betrachtet korrelierte die FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Nucleus caudatus nicht signifikant mit den erreichten Punktzahlen aus den Untertests der CERAD-NP-Testbatterie (verbale Flüssigkeiten, Modifizierter Boston Naming Test, Wortliste Lernen, Wortliste Abrufen, Wortliste Wiedererkennen [entspricht der Diskriminabilität]) und den aus mehreren Unterpunkten berechneten Skalen der CERAD-NP-Testbatterie (vgl. 3.3.2 CERAD), Intrusionen und Savings-Wortliste (Tabelle 10).

Über die lediglich 28 Patienten betrachtet korrelierte die FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Nucleus caudatus signifikant mit der erreichten Punktzahl aus dem Untertest MMST (Tabelle 11), nicht aber mit den erreichten Punktzahlen aus den Untertests Figuren Abzeichnen und Figuren Abrufen beziehungsweise mit der aus mehreren Unterpunkten berechneten Skala Savings-Figuren (Tabelle 11).

<b>berechnete Korrelationen</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
verbale Flüssigkeiten versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	-0,05652	0,7709
Boston Naming Test versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	0,18965	0,32446
Wortliste Lernen versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	0,15153	0,43266
Wortliste Abrufen versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	-0,14772	0,44444
Savings-Wortliste versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	-0,15977	0,40773
Diskriminabilität versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	0,17562	0,36216
Intrusionen versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	0,1481	0,44325

*Tabelle 10:* Korrelationen zwischen der initialen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Nucleus caudatus und den Unterpunkten der CERAD-NP-Testbatterie der Nachuntersuchung (betrachtet über 29 Patienten, Korrelation nach Pearson)

<b>berechnete Korrelationen</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
MMST versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	0,53655	0,00325
Figuren Abzeichnen versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	0,19281	0,3256
Figuren Abrufen versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	-0,01802	0,92747
Savings-Figuren versus FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus	-0,11304	0,56684

*Tabelle 11:* Korrelationen zwischen der initialen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Nucleus caudatus und den Unterpunkten der CERAD-NP-Testbatterie der Nachuntersuchung (betrachtet über 28 Patienten, Korrelation nach Pearson)

#### **4.3 Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen des DemTect-Tests zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung**

Aus den insgesamt 29 Patienten wurde ebenfalls der besagte Patient herausgenommen (vgl. 4.2 Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen der CERAD-NP-Testbatterie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung), da für diesen die Aufgabe „Zahlen Umwandeln“ nicht zu lösen war. Über die verbliebenen 28 Patienten korrelierte (Korrelation nach Spearman) die erreichte transformierte Gesamtpunktzahl aus dem DemTect-Test (vgl. 3.3.3 DemTect-Test) nicht mit der FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen ( $r = 0,302$ ;  $p = 0,118$ ) oder im kontralateralen Nucleus caudatus ( $r = 0,289$ ;  $p = 0,135$ ).

## 5. Diskussion

### 5.1 Kritische Wertung der Fragestellung

Frühere Arbeiten zeigen, dass gewisse klinische Stigmata mit einer günstigeren oder ungünstigeren Prognose hinsichtlich des klinischen Verlaufs bei Morbus Parkinson einhergehen: Post et al. trugen 2007 in einer ausführlichen Literaturrecherche 27 Studien zusammen, deren Studienprotokoll sowohl eine Eingangsuntersuchung als auch eine Nachuntersuchung (mit einem Abstand von mindestens sechs Monaten zur Eingangsuntersuchung) umfasste, um Veränderungen der motorischen Beeinträchtigung, Behinderung oder der Lebensqualität bei Patienten mit Morbus Parkinson zu untersuchen. Folgende Ergebnisse wurden hinsichtlich der prognostischen Faktoren für das Fortschreiten des Morbus Parkinsons ermittelt: Ein niedriger UPDRS Motor Score (Teil III) in der Eingangsuntersuchung, eine vorliegende Demenz und eine Einstufung auf der Schwab- und England-Skala < 70 % gelten als prognostisch ungünstig für zukünftige motorische Beeinträchtigungen. Außerdem wirken ein hohes Lebensalter, eine starke posturale Instabilität, eine Depression, der akinetisch-rigide Dominanztyp und eine symmetrische Erkrankung in der Eingangsuntersuchung als prognostisch ungünstig auf den künftigen Behinderungsgrad. Es wurden keine prognostischen Faktoren gefunden, welche die künftige Lebensqualität von Parkinson-Patienten als ungünstig beziehungsweise günstig einstufen können [75].

Die FP-CIT-SPECT-Untersuchung kann die klinische Diagnosestellung des Morbus Parkinson in differentialdiagnostisch schwierigen Fällen unterstützen [12]. Aus früheren Studien ist bekannt, dass die FP-CIT-SPECT-Untersuchung eine hohe Sensitivität für die Diagnose Morbus Parkinson besitzt [10, 12, 88, 90]. Die Überprüfung der Sensitivität der FP-CIT-SPECT-Untersuchung, bezogen auf die Diagnose Morbus Parkinson, ist aufgrund der zahlreichen früheren Studien nicht Aufgabe der aktuellen Studie.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist vielmehr, die prognostische Aussagekraft der FP-CIT-SPECT-Untersuchung auf die Motorik (erhoben anhand des UPDRS Motor Score [Teil III]) und die Kognition (erhoben durch die CERAD-NP-Testbatterie und durch

den DemTect-Test) bei Morbus Parkinson – bezogen auf ein Zeitintervall von zwei bis sieben Jahren – zu ermitteln.

Ein weiteres Ziel der hier vorliegenden Studie stellt die Untersuchung des prognostischen Wertes der FP-CIT-SPECT-Untersuchung auf die Geschwindigkeit der Progression hinsichtlich motorischer Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson bezogen auf den weiteren klinischen Verlauf (zwei bis sieben Jahre) dar.

Die prognostische Aussagekraft bezüglich des weiteren Verlaufs der Parkinson-Krankheit in einem gewissen zeitlichen Intervall der FP-CIT-SPECT-Untersuchung ist bisher wissenschaftlich noch kaum untersucht worden. Basierend auf einer ausgiebigen Literaturrecherche existiert nur eine Studie nach Djaldetti et al. (2009), welche die prognostische Aussagekraft der FP-CIT-SPECT-Untersuchung hinsichtlich der motorischen Entwicklung bei Morbus Parkinson, erhoben durch den UPDRS Motor Score (Teil III), in einer Zeitspanne von 12 bis 15 Monaten untersucht [23]. Es konnten keine Studien gefunden werden, welche die prognostische Aussagekraft der FP-CIT-SPECT-Untersuchung hinsichtlich der Kognition evaluierten. Es schien daher sinnvoll aufgrund der spärlichen Literatur zur prognostischen Wertigkeit der FP-CIT-SPECT-Untersuchung hinsichtlich Motorik und Kognition bei Morbus Parkinson, diese Thematik in der aktuellen Studie zu untersuchen. Hinsichtlich der vorliegenden Studie ist kritisch anzumerken, dass das Patientenkollektiv, bedingt durch die Einschlusskriterien für die klinische und nuklearmedizinische Testung, relativ klein ist (n= 29 Patienten).

## **5.2 Kritische Wertung der Methodik**

### **5.2.1 Patienten**

Voraussetzung für den Einschluss der Patienten in die vorliegende Studie war die Diagnose Morbus Parkinson, die nach den „United Kingdom Parkinson’s disease society brain bank clinical diagnostic criteria“ (kurz: „UK-Brain-Bank-Kriterien“) gestellt wurde ([44], Anhang 12.1 Klinisch-diagnostische Kriterien der United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank). Die „UK-Brain-Bank-Kriterien“ stellen international gültige klinische Diagnosekriterien für den Morbus Parkinson dar.

Grundlage für diese Kriterien ist eine neuropathologische Studie, welche klinische Symptome zu Lebzeiten der Patienten mit neuropathologischen Befunden (diagnostischer Goldstandard) post mortem korrelierte [44].

Auch unter Verwendung der „UK-Brain-Bank-Kriterien“ wurde keine Sensitivität von 100 %, sondern nur von 91 % (72 von 79 Patienten) erreicht. Bei sieben Patienten, welche gemäß neuropathologischem Goldstandard an einem Morbus Parkinson erkrankt waren, wurde also intra vitam auch unter konsequenter Anwendung der „UK-Brain-Bank-Kriterien“ kein Morbus Parkinson diagnostiziert [45].

Umgekehrt erfüllt ein geringer Anteil der zu Lebzeiten als Morbus Parkinson – mittels der UK-Brain-Bank-Kriterien – diagnostizierten Patienten post mortem nicht die histopathologischen Kriterien eines Morbus Parkinson. Aus diesem Grund könnte in der vorliegenden Studie bei einem geringen Anteil der Patienten aus dem Kollektiv kein nach neuropathologischem Goldstandard wirklicher Morbus Parkinson bestehen. Jedoch wurde versucht, dieses geringe Risiko der „Fehldiagnose Morbus Parkinson“ durch das jeweilige Untersuchen von zwei unabhängigen Neurologen, sowohl in der Eingangsuntersuchung als auch in der Nachuntersuchung, und die ständige Betreuung der Patienten durch die neurologische Ambulanz des Universitätsklinikum Saarlandes/Homburg in der Zeitspanne zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung weitestgehend zu minimieren.

Hinsichtlich unseres Patientenkollektivs ist weiter zu beachten, dass das mittlere Alter von 60,7 Jahren mit einer Standardabweichung von 8,7 für ein Patientenkollektiv mit Morbus Parkinson relativ jung ist. Dies bringt den Vorteil mit sich, dass diese Patienten im Vergleich zu einem älteren Patientenkollektiv an weniger Begleiterkrankungen leiden und damit auch weniger Begleitmedikation einnehmen, was die klinischen Befunde beeinflussen könnte.

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

Der UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)-Test [26] wurde in der Nachuntersuchung und in der Eingangsuntersuchung durchgeführt. Ziel war es, die Schwere der klinischen Symptomatik der Patienten zu quantifizieren. Um die prognostische Aussagekraft des FP-CIT-SPECT auf die Symptomatik bei Morbus

Parkinson zu untersuchen, wurden in der hier vorliegenden Studie die Patienten in der Nachuntersuchung erneut klinisch untersucht. Hierbei wurde in der Nachuntersuchung der UPDRS-Test nicht nur im Hinblick auf die Motorik (Teil III des UPDRS-Tests) untersucht, sondern jeder der sechs Teile (Teil I-VI des UPDRS-Tests) wurde getrennt erhoben und ausgewertet. Die Auswertung der einzelnen UPDRS-Teile ist sinnvoll, da neben den motorischen Symptomen auch die weitere Symptomatik beim Morbus Parkinson erfasst wird.

Aufgrund der hohen Reliabilität repräsentiert der UPDRS-Test den heute am meisten eingesetzten Score zur Quantifizierung von Parkinson-Symptomen [29, 31, 61, 62]. Die Entwicklung – speziell des motorischen Teils des UPDRS-Tests (Teil III) – basiert unter anderem auf früheren motorischen Scores, zum Beispiel auf dem Columbia-Score [24, 60] und dem Webster-Score [103].

Siderowf et al. (2002) untersuchten die Test-Retest-Reliabilität (Intrarater-Reliabilität) des UPDRS-Tests an 404 Patienten (Hoehn und Yahr  $\leq 3$ , Alter mindestens 35 Jahre), wobei die Test-Retest-Reliabilität unter Verwendung des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (intraclass correlation coefficient = ICC) geschätzt wurde [86]. Nach Fleiss (1986) wurde bei einem ICC von kleiner 0,4 von einer schlechten, bei einem ICC von 0,4 bis 0,75 von einer mittleren bis guten und bei einem ICC von über 0,75 von einer sehr guten Reliabilität ausgegangen [27]. Der Gesamtpunktzahl des UPDRS-Tests (ICC 0,92), den Teilen II (ICC 0,85) und III (ICC 0,90) wurde eine hervorragende Test-Retest-Reliabilität zugesprochen. Dagegen erzielte der Teil I mit einem ICC von 0,74 eine etwas geringere Test-Retest-Reliabilität. Dies könnte nach Siderowf et al. (2002) zum einen an einer relativ geringen Anzahl von Items, die den Teil I repräsentieren, und zum anderen an der relativ schmalen Bandbreite der Antwortmöglichkeiten der einzelnen Items liegen [86].

Die Interrater-Reliabilität des UPDRS-Test Teil III wurde als zufriedenstellend bewertet. Dadurch erlaubt der UPDRS-Test eine gute Reproduzierbarkeit in der Quantifizierung motorischer Parkinson-Symptome [78]. Richards et al. (1994) ermittelten Unterschiede in den einzelnen Items, die den Teil III repräsentieren: so erlangten alternierende Bewegungen, Ruhetremor, Aufstehen vom Stuhl und Gang eine gute bis sehr gute Interrater-Reliabilität, während Aktionstremor, Rigor, Haltung, Haltungsstabilität und Bradykinese eine moderate Interrater-Reliabilität erlangten. Eine schlechtere Übereinstimmung wurde dagegen für die Items Sprache und

Gesichtsausdruck ermittelt. Jedoch beschrieben Richards et al. (1994), dass das gewählte Patientenkollektiv relativ gering hinsichtlich der extrapyramidalen motorischen Symptomen betroffen war, weswegen ein automatisches Übertragen der Ergebnisse auf schwerer betroffene Patienten nicht zwangsläufig die gleichen Ergebnisse hervorbringen würde. Ursächlich für die schlechte oder moderate Übereinstimmung hinsichtlich Sprache, Gesichtsausdruck, Haltung und Bradykinese sahen Richards et al. (1994) die schwere Differenzierung zwischen eindeutiger Anomalie aufgrund der Erkrankung und « normaler Alterserscheinung » speziell bei älteren Patienten. Diese Unklarheiten über die Unterscheidung zwischen « normal » und « abnormal » können die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern beeinträchtigen. Es könnte daher nach Richards et al. (1994) sinnvoll sein, die Kriterien streng zu standardisieren, so dass ein Score von 1 (milder Grad der Beeinträchtigung) eindeutig eine Anomalie darstellt [78].

Um den Unterschieden der einzelnen Teile des UPDRS-Tests bezüglich der Test-Retest-Reliabilität (Intrarater-Reliabilität) und den Unterschieden der Interrater-Reliabilität hinsichtlich des Teil III gerecht zu werden, wurden in der vorliegende Studie alle Teile des UPDRS-Tests (lediglich in der Nachuntersuchung) und die einzelnen motorischen Kardinalsymptome des Morbus Parkinson (Eingangsuntersuchung und Nachuntersuchung) einzeln ausgewertet und mit der initialen FP-CIT-Aufnahme korreliert.

Dem motorischen Teil (Teil III) wurde in der vorliegenden Arbeit eine zentrale Rolle zugeordnet. Dies zeigt sich in der einzelnen Auswertung und Korrelation der motorischen Kardinalsymptome sowohl in der Eingangsuntersuchung als auch in der Nachuntersuchung. Es war daher möglich, eine Differenz der ermittelten Daten und damit einen „Delta-Wert zwischen Nachuntersuchung und Eingangsuntersuchung“ zu bilden, welcher die „Geschwindigkeit des Fortschrittes der motorischen Symptome“ der Patienten in einem Zeitraum von mindestens zwei bis maximal sieben Jahren anzeigt. Auch in der wissenschaftlichen und klinischen Arbeit spielt der motorische Teil des UPDRS-Tests (Teil III) eine wichtige Rolle und wurde in verschiedenen Studien evaluiert [13, 74, 91]. Stebbins et al. (1998) untersuchten die Faktorenstruktur und die interne Konsistenz des Teil III an einer Stichprobe von 294 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom und bestätigten, dass der Teil III des

UPDRS-Tests eine valide und reliable Testmethode zur Beurteilung des Schweregrads von motorischen Parkinson-Symptomen darstellt [91].

### **5.2.3 CERAD-NP-Testbatterie und DemTect-Test als Testmethode für die Kognition**

Die Demenzabklärung spielt beim Morbus Parkinson eine wichtige Rolle. Die Demenz bei Morbus Parkinson liegt im Bereich von 3-4 % und stellt damit nur einen geringen Teil demenzieller Erkrankungen dar [2]. Das Risiko, eine Demenz zu entwickeln, ist für Patienten mit Morbus Parkinson gegenüber der Allgemeinbevölkerung um das bis zu 6-Fache erhöht [25]. Aarsland und Kollegen (2005) überprüften systematisch Ergebnisse aus zwölf Studien zur Prävalenz der Parkinson-Demenz und aus 24 Studien zur Untersuchung der Prävalenz aller Demenzsubtypen und fanden heraus, dass zwischen 24 % und 31 % aller Patienten mit Morbus Parkinson an einer Demenz leiden [2]. Um dieser Tatsache gerecht zu werden, wurden zwei Tests, die allgemein der Demenzabklärung dienen – die neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP mit integriertem Mini-Mental-State-Test und der DemTect-Test – in die Studie aufgenommen. Die Ergebnisse der CERAD-NP-Testbatterie und des DemTect-Tests wurden mit den nuklearmedizinischen Daten der Eingangsuntersuchung korreliert, um die prognostische Aussagekraft des FP-CIT-SPECT auch auf die Kognition hin zu testen.

#### **5.2.3.1 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)**

Die CERAD-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) [43] stellt ein weit verbreitetes und gut etabliertes Testverfahren für die Diagnostik der Alzheimer-Krankheit dar [20, 54]. Sie erfasst kognitive Defizite hinsichtlich Gedächtnis, Sprache, Praxie und Orientierung, die typischerweise im Verlauf einer Alzheimer-Demenz beeinträchtigt sind [59, 106]. Die meisten Untertests konzentrieren sich auf kognitive Leistungen im Gedächtnisbereich, da die

Feststellung von Gedächtnisdefiziten für die Diagnose einer sich entwickelnden demenziellen Erkrankung maßgeblich ist [59].

Der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP wurde in den USA eine gute Auswertungsobjektivität und Validität sowie eine hervorragende Interrater- und Test-Retest-Reliabilität zugesprochen [66, 67, 104]. Neben den genannten Gütekriterien erfüllt die CERAD-NP-Testbatterie die Anforderungen, die an einen Demenztest gestellt werden [110]. Im Einzelnen heißt das, dass möglichst alle kognitiven Bereiche erfasst werden, wobei das Gedächtnis speziell gewichtet werden sollte. Außerdem sollte ein Demenztest eine Aussage über die Lernfähigkeit, das episodische Gedächtnis und die Wiedererkennungslleistung machen können [110].

Die Entscheidung, die CERAD-NP-Testbatterie mit in die hier vorliegende Studie aufzunehmen, beruht auf mehreren Studien, welche eine hohe und reliable Aussagekraft der CERAD-NP-Testbatterie auch bei nicht Alzheimer-assoziierten Demenzen belegten [5, 54, 59, 82]. Damit war es möglich, Patienten mit Morbus Parkinson – mithilfe der CERAD-NP-Testbatterie in der Nachuntersuchung – auf mögliche kognitive Defizite hin zu untersuchen und in einem zweiten Schritt die Testergebnisse mit den Daten der Nuklearmedizin der Eingangsuntersuchung zu korrelieren mit dem Ziel, die prognostische Aussagekraft des FP-CIT-SPECT hinsichtlich der Kognition zu testen.

König et al. (2007) werteten retrospektiv die Daten von 400 neuropsychologisch untersuchten Patienten. Dabei waren sowohl alle CERAD-Subtests als auch die gesamte CERAD-NP-Testbatterie signifikante Prädiktoren für das Vorliegen einer Demenz. Das in der Studie verwendete Patientenkollektiv umfasste Alzheimer-Patienten und Patienten mit Demenzen anderer Ätiologie. Die Reliabilität der CERAD-NP-Testbatterie für dieses „gemischte“ Patientenkollektiv wurde als gut bewertet, so dass König et al. (2007) in der CERAD-Testbatterie ein gutes Screeninginstrument zur allgemeinen Demenzdiagnostik sahen und damit die Anwendung der CERAD-Testbatterie nicht nur bei der Diagnostik der Alzheimer-Krankheit sinnvoll ist [54].

Die Validierungsstudie von Aebi (2002) zeigte, dass sich in der Unterscheidung zwischen gesunden älteren Personen und Patienten mit Demenzen unterschiedlicher Ätiologien (Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz, gemischte Demenz, frontotemporale Degeneration, Lewy-Körper-Demenz) eine Sensitivität von 87 % und

einer Spezifität von 97 % ergab. Dieses Ergebnis von Aebi zeigt, dass die CERAD-NP-Testbatterie neben der Frühdiagnose von Alzheimer-Demenz auch für die Diagnose einer Demenz anderer Ätiologie sinnvoll ist. Hierbei stellte Aebi klar, dass die CERAD-NP-Testbatterie nicht für die Differenzialdiagnose von Demenzen unterschiedlicher Ätiologie geeignet ist. Die Patienten können nicht anhand ihrer Testleistungen in der CERAD-NP-Testbatterie einer bestimmten Demenzform zugeordnet werden, da sich in uni- und multivarianten Analysen der CERAD-NP-Testleistungen sehr ähnliche Testwerte ergaben, unabhängig davon, ob der Patient an einer Alzheimer, vaskulären oder einer gemischten Demenz leidet. Somit wiesen die drei Diagnosegruppen – Alzheimer Demenz, vaskuläre Demenz und gemischte Demenz – keine charakteristischen Ausfallprofile in den CERAD-NP-Testwerten auf [5]. Auch andere Studien wiesen darauf hin, dass die CERAD-NP-Testbatterie nicht als alleiniges differenzialdiagnostisches Untersuchungsverfahren zur Unterscheidung bezüglich des Vorliegens einer bestimmten Demenzform geeignet ist [66, 73, 101].

Zur Abklärung von kognitiven Störungen bei Morbus Parkinson wurden in einer Studie nach Tedrus et al. (2009) 32 an Morbus Parkinson erkrankte Patienten (Durchschnittsalter: 67,2 Jahre) mit einer Kontrollgruppe ähnlichen Alters und Bildungsstandes verglichen. Unter anderem wurde die Kognition mit der CERAD-NP-Testbatterie geprüft. Dabei zeigten die Patienten mit Morbus Parkinson verglichen mit der Kontrollgruppe eine schwächere Leistung in der Testbatterie [94].

In der CERAD-NP-Testbatterie wird der z-Wert in einem Altersbereich vom 50. bis zum 95. Lebensjahr korrigiert (vgl. 3.3.2 CERAD). In der hier vorliegenden Studie wurde ein Patientenkollektiv aufgenommen, das hinsichtlich der Altersspanne jedoch zwischen 47 und 74 Jahren liegt. Drei in diese Studie eingeschlossene Patienten waren zum Zeitpunkt der Durchführung der CERAD-NP-Testbatterie unter 50 Jahre alt, wofür die CERAD-NP-Testbatterie streng genommen nicht ausgelegt ist, da der z-Wert eben erst ab einem Alter von mindestens 50 Jahren normiert ist. Damit fielen drei Patienten aus dem Testrahmen, da sie außerhalb des Normbereichs lagen und die Richtigkeit der folgenden Auswertung nicht garantiert werden konnte.

### **5.2.3.2 Mini-Mental-State-Test (MMST) als Bestandteil der CERAD-NP-Testbatterie**

Der Mini-Mental-State-Test (MMST, [28]) ist Bestandteil der CERAD-NP-Testbatterie. Der MMST ist ein weit verbreitetes Screening-Instrument für die Diagnostik von kognitiven Beeinträchtigungen bei Patienten [28, 65]. Folstein et al. (1975) sahen im MMST ein valides und reliables Testverfahren für die Diagnostik kognitiver Defizite. Er trennt zuverlässig Patienten mit kognitiven Störungen von gesunden Probanden. Außerdem bestätigten die Autoren dem MMST eine gute Interrater- und Intrarater-Reliabilität [28].

Molloy and Standish (1997) bemerkten kritisch, dass zum einen unzureichende Leitlinien für die Anwendung des MMST bestehen und zum anderen keine Zeitangabe gegeben ist, in der die Antwort des Probanden zu erwarten ist. Durch diese ungenauen Vorgaben sind variable Resultate zwischen verschiedenen Untersuchern möglich, was die Reliabilität des Testes herabsetzt. Molloy and Standish schlugen vor, durch standardisierende Leitlinien für die Durchführung die Intrarater- und Interrater-Reliabilität zu verbessern [65].

Wenzel et al. (2006) bewerteten den MMST als ein geeignetes Untersuchungsverfahren für die Diagnostik von kognitiven Defiziten auch beim Morbus Parkinson. Bei einem Testergebnis zwischen 21 und 26 Punkte im MMST wird zur Ergänzung der DemTect-Test oder Uhrentest empfohlen [107]. Kritisch ist jedoch zu beachten, dass eine verminderte Punktzahl im MMST beim Morbus Parkinson nicht zwangsläufig an einer kognitiven Einschränkung liegen muss. Das Lösen einzelner Untertests, wie zum Beispiel die Schreibaufgabe oder das Falten von Papier, können durch die beim Morbus Parkinson bestehenden motorische Symptome eingeschränkt sein [107].

### **5.2.3.3 Demenz-Detektion-Test (DemTect-Test)**

Der DemTect (Demenz-Detektion)-Test [52] stellt ein sensitives Verfahren zur Diagnostik von Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen dar [50, 52]. Er weist eine gute Sensitivität und Spezifität für die Diagnose der Demenz auf und ist daher für die breite Anwendung als Demenz-Screening-Instrument geeignet [55]. Außerdem ist er schnell und einfach anzuwenden und mit einer hohen Akzeptanz durch die Patienten gekennzeichnet [55]. Der DemTect-Test ist kein Bestandteil der CERAD-NP-Testbatterie. Verschiedene Studien zeigen, dass der DemTect-Test dem weitverbreiteten MMST hinsichtlich der Sensitivität überlegen ist [50, 53]. Die Sensitivität dieses Tests liegt mit 97,6 % höher als die des Mini-Mental-State-Tests mit 46,3 % [53]. Um der höheren Sensitivität des DemTect-Tests gegenüber dem MMST gerecht zu werden, wurde der DemTect-Test ergänzend zum Mini-Mental-State-Test in die Nachuntersuchung aufgenommen und in einem zweiten Schritt mit den Daten der Nuklearmedizin aus der Eingangsuntersuchung korreliert. So konnte nicht nur mithilfe der CERAD-NP-Testbatterie einschließlich des Mini-Mental-State-Tests, sondern auch durch den DemTect-Test die prognostische Aussagekraft der FP-CIT-SPECT-Untersuchung hinsichtlich der Kognition getestet werden.

Anders als beim MMST können die visuell-konstruktiven Fähigkeiten der Patienten im DemTect-Test nicht beurteilt werden. Gerade für Demenz bei Morbus Parkinson sind räumlich-visuellen Störungen neben exekutiven Störungen und psychotischen Symptomen typisch [107]. Auch deswegen ist es durchaus sinnvoll, den MMST (in der hier vorliegenden Studie integriert in der CERAD-NP-Testbatterie) mit dem DemTect-Test zu kombinieren. Außerdem ist zu beachten, dass beim DemTect-Test im Gegensatz zum MMST der Parameter Geschwindigkeit beim Lösen einzelner Aufgaben eine Rolle spielt. Bei Patienten mit Morbus Parkinson kann eine begrenzte Zeit das Lösen von Aufgaben durchaus limitieren.

#### 5.2.4 Messmethode des [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT (DATScan)

Um die nuklearmedizinischen Daten der Eingangsuntersuchung zu erheben, wurde ein zerebrales [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT durchgeführt. Das FP-CIT (Fluoropropyl-2β-Carbomethoxy-3β-4-Iodophenyl-Nortropan) stellt einen radioaktiv markierten [<sup>123</sup>I] Liganden dar, der mit einer hohen Affinität an den präsynaptischen Dopamintransporter (DAT) bindet. Aufgrund der günstigen Kinetik mit rascher und hochaffiner Bindung ( $K_i = 3,1 \text{ nM}$ ) an die DAT drei bis sechs Stunden nach intravenöser Gabe wird der Ligand [<sup>123</sup>I]-FP-CIT heute bevorzugt als Tracer eingesetzt [15]. Beim Morbus Parkinson ist die Dichte der vor allem im Striatum lokalisierten präsynaptischen Dopamin-Reuptake-Transporter (DAT), die das Dopamin aus dem synaptischen Spalt in die präsynaptische Zellen zurücktransportieren, vermindert [98]. Das verminderte Vorkommen des DAT lässt sich mittels des zerebralen [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT darstellen [10, 87]. Dementsprechend ist auch die striatale [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-Aufnahme bei Patienten mit Morbus Parkinson deutlich niedriger als bei Gesunden [12, 15, 108]. Die [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung ist anderen DAT-darstellenden Untersuchungen wie beispielsweise dem Beta-( $\beta$ )-CIT-SPECT aufgrund der hohen und spezifischen Affinität des Liganden [<sup>123</sup>I]-FP-CIT an die DAT überlegen [34, 68, 69].

Für die Diagnose eines Morbus Parkinson besitzt die [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung eine hohe Sensitivität [10, 12, 88, 90] und Reliabilität [15]. Die [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung wird bei differentialdiagnostischen unklaren Fällen, insbesondere der Differenzierung zwischen Morbus Parkinson und essentiellen Tremor, eingesetzt [10]; Benamer et al. (2003) kamen in ihrer [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Studie bei Patienten mit leichtem Morbus Parkinson und Patienten mit Tremorerkrankungen zu dem Ergebnis, dass Bradykinese und Rigor eine signifikante Assoziation mit einer pathologischen [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung zeigten, nicht jedoch der Ruhetremor. Bradykinese und ein weiteres Kriterium (Rigor, 4-6/s-Ruhetremor oder posturale Instabilität) der UK-Brain-Bank-Kriterien entsprachen in über 90 % der Fällen einer abnormen [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung. Die [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung kann somit für die Unterscheidung von Patienten mit milden Bewegungsstörungen in solche mit und ohne nigrostriatales dopaminerges Defizit nützlich sein. Diese Unterscheidung ist besonders wichtig, wenn Bradykinese

und Rigor klinisch nicht definitiv nachweisbar sind. Hierbei kann das Vorhandensein eines nigrostriatalen dopaminergen Defizits in der [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung dabei helfen, die Diagnose Morbus Parkinson in differenzialdiagnostisch schwierigen Fragen zu unterstützen [12].

In einer früheren Studien von Benamer et al. (2000b) wurde bei 41 Patienten mit Morbus Parkinson und [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung die klinischen Symptome anhand des UPDRS Scores quantifiziert. Benamer et al. kamen im Jahre 2000 wie in ihrer Studie von 2003 zu dem Ergebnis, dass die Bradykinese, nicht aber der Tremor signifikant mit den nuklearmedizinischen Daten korreliert. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass der Tremor nicht auf einer Störung des Dopamin-Transporter-Systems beruht. Außerdem zeigte die Studie von Benamer et al. (2000b), dass die spezifische [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-Aufnahme signifikant mit der Schwere der Erkrankung (ermittelt durch den UPDRS Score) und der Krankheitsdauer korreliert [11]. Spiegel et al. (2007a) bestätigten die Ergebnisse von Benamer et al, dass die [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-Aufnahme signifikant mit der Schwere der Bradykinese ( $p < 0,01$ ) und des Rigors ( $p < 0,01$ ), nicht aber mit der Schwere des Ruhe- oder Haltetremors ( $p > 0,05$ ) korreliert. Die fehlende Korrelation zwischen striataler FP-CIT-Aufnahme und Tremor lässt darauf schließen, dass der Parkinson-Tremor nicht allein auf Defiziten des dopaminergen Systems basiert [90]. Auch frühere Fluorodopa-PET Studien beschreiben eine signifikante Korrelation zwischen dem nigrostriatalen dopaminergen Defizit und dem klinischen Ausmaß der Hypokinese beziehungsweise des Rigors, nicht jedoch mit dem klinischen Ausmaß des Tremors [70, 102].

Das räumliche Auflösungsvermögen der [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung ist begrenzt, vergleichbar mit dem bei anderen zerebralen SPECT-Verfahren. Deswegen erfolgte keine eingehende Untersuchung der Substrukturen des Nucleus caudatus oder des Putamens (zum Beispiel gesonderte Darstellung des anterioren und posterioren Putamen), um dadurch Partialvolumeneffekte zu vermeiden.

Hinsichtlich der Medikation unseres Patientenkollektivs ist zu beachten, dass der Monoaminoxidase (MAO) B Inhibitor Selegilin vor der [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung abgesetzt wurden mit dem Ziel, eine Interaktion des Selegilins und seinen Metaboliten mit dem [<sup>123</sup>I]-FP-CIT am präsynaptischen Dopamintransporter (DAT) zu vermeiden. Selegilin wird unter anderem zu Amphetamin abgebaut.

Letzteres induziert eine direkte Freisetzung von Dopamin aus präsynaptischen Terminalen [7]. Durch Injektionen von Amphetamin konnte in experimentellen Studien ein bis zu 6-facher Anstieg des intrazerebralen Dopamin-Spiegels erreicht werden [19, 71]. Laruelle et al. (1993) fanden heraus, dass Injektionen von Amphetamin eine dosisabhängige Verdrängung des [<sup>123</sup>I]-FP-CIT am DAT im Striatum verursachen können [56]. Amphetamin ist auch ein direkter Inhibitor der Dopamin-Reuptake-Transporter und damit der Dopamin-Aufnahme [42]. Auch Rasagilin, ebenfalls ein MAO-B Inhibitor, wurde in dieser Studie von keinem Patienten während der [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT Untersuchung eingenommen.

Andere Antiparkinson-Medikamente, außer MAO-B Inhibitoren, konnten die Patienten während der Studie durchgehend einnehmen. In mehreren Studien wurden keine Effekte hinsichtlich Interaktionen weiterer Antiparkinson-Medikamente mit dem [<sup>123</sup>I]-FP-CIT am DAT während der [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung festgestellt [36, 48, 56, 83, 97]. Laruelle et al. (1993) untersuchten speziell die Auswirkung auf die zerebrale [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-Anreicherung unter der Gabe von L-Dopa. Der erreichte Plasmaspiegel von L-Dopa war hierbei höher als der Plasmaspiegel, welcher im therapeutischen Bereich bei mit L-Dopa behandelten Parkinson-Patienten erreicht wird. Es wurden keine Veränderungen der striatalen [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-Anreicherungen unter L-Dopa-Gabe beobachtet. Dies zeigt, dass die [<sup>123</sup>I]-FP-CIT-SPECT-Untersuchung nicht durch die Gabe von L-Dopa verfälscht wird [56].

### **5.3 Kritische Wertung der Ergebnisse**

#### **5.3.1 Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen des UPDRS-Tests**

##### **5.3.1.1 Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen des UPDRS-Teil III**

Diese Studie ist die erste, die untersuchte, ob das FP-CIT-SPECT eine Aussage über den weiteren Verlauf der Parkinson-Erkrankung – über eine Periode von zwei bis sieben Jahren – erlaubt. Die Zeitspanne scheint ausreichend lang zu sein,

nachdem eine vorhergehende Studie zeigte, dass die motorischen Symptome der Parkinson-Erkrankung innerhalb von vier Jahren relevant zunehmen [84]. An dieser Stelle sollte noch erwähnt werden, dass das Ziel der hier beschriebenen Studie nicht die Überprüfung der klinischen Sensitivität und Spezifität der FP-CIT-SPECT-Untersuchung bezüglich der Diagnose Morbus Parkinson war. Aus diesem Grund umfasste die Studie nur Patienten, deren Diagnose Morbus Parkinson auch in der Nachuntersuchung bestätigt wurde.

### Ergebnisse der Eingangsuntersuchung

In der Eingangsuntersuchung erfolgte neben dem FP-CIT-SPECT auch eine erste Erhebung des motorischen Teil (Teil III) des UPDRS-Tests, mit dessen Hilfe die motorischen Kardinalsymptome des Morbus Parkinson quantifiziert wurden. Die striatale FP-CIT-Aufnahme korrelierte signifikant mit der klinischen Intensität der Hypokinese und des Rigors, nicht aber mit dem klinischen Ausmaß von Ruhe- oder Haltetremor. Diese Ergebnisse sind aus früheren Studien bekannt [11, 12, 90]. Die fehlende Korrelation zwischen striataler FP-CIT-Aufnahme und Tremor deutet daraufhin, dass weitere neuronale Systeme neben dem nigrostriatalen dopaminergen System zur Generierung des Tremors beim Morbus Parkinson beitragen [11, 12, 90]. Hinsichtlich des Rigors ist zu beachten, dass dieser in der aktuellen Studie – im Gegensatz zu vorhergehenden Studien [11, 12, 90] – lediglich mit der FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus signifikant korrelierte. Die Korrelation des Rigors mit der FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen lieferte dagegen kein signifikantes Ergebnis ( $p= 0,07615$ ). Auch die Korrelation zwischen der im UPDRS Motor Score (UPDRS-Teil III) der Eingangsuntersuchung erreichten Gesamtpunktzahl und der striatalen FP-CIT-Aufnahme lieferte nur ein signifikantes Ergebnis bei Betrachtung der FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus, nicht dagegen im kontralateralen Putamen ( $p= 0,08321$ ).

### Ergebnisse der Nachuntersuchung

Die Nachuntersuchung fand zwei bis sieben Jahre nach der initialen FP-CIT-SPECT-Untersuchung statt. Die folgenden Korrelationen zwischen initialer striataler FP-CIT-Aufnahme und klinisch-motorischen Kardinalsymptomen in der Nachuntersuchung

wurden unter der Fragestellung ermittelt, ob die FP-CIT-SPECT-Untersuchung eine Prognose über die motorischen Kardinalsymptome zwei bis sieben Jahren später erlaubt. Das klinische Ausmaß sowohl der Hypokinese als auch des Rigors korrelierten weiterhin signifikant mit der damaligen striatalen FP-CIT-Aufnahme zwei bis sieben Jahre zuvor. Bei der Nachuntersuchung lieferte, im Gegensatz zur Eingangsuntersuchung, die Korrelation zwischen Rigor und initialer striataler FP-CIT-Aufnahme auch im kontralateralen Putamen ein signifikantes Ergebnis ( $p= 0,04244$ ). Dagegen fand sich – analog zum UPDRS-Test Teil III aus der Eingangsuntersuchung – keine signifikante Korrelation zwischen initialer striataler FP-CIT-Aufnahme und dem klinischen Ausmaß des Ruhe- oder Haltetremors. Die Korrelation zwischen der im UPDRS Motor Score (UPDRS Teil III) der Nachuntersuchung erreichten Gesamtpunktzahl und der initialen striatalen FP-CIT-Aufnahme lieferte ein signifikantes Ergebnis bei Betrachtung der FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus und im Gegensatz zur Eingangsuntersuchung auch im kontralateralen Putamen ( $p= 0,01022$ ).

Bisher untersuchte nur eine Studie den prognostischen Wert der FP-CIT-SPECT-Untersuchung. 19 Patienten in einem frühen Stadium des Morbus Parkinson durchliefen bei Studienbeginn eine FP-CIT-SPECT-Untersuchung. Der weitere klinische Verlauf wurde über einen Zeitraum von zwölf bis 15 Monaten beobachtet [23]. Hierfür wurden in der Studie von Djaldetti et al. (2009) die Patienten in einer Eingangsuntersuchung (zu Studienbeginn) und einer Nachuntersuchung (zwölf bis 15 Monate nach Studienbeginn) klinisch mittels des UPDRS-Tests untersucht. Die FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen und Striatum korrelierte signifikant mit der Gesamtpunktzahl des UPDRS-Teil III (motorischer Teil) in der Eingangs- und in der Nachuntersuchung. Wobei sich die Korrelation zwölf bis 15 Monate später — zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung — stärker signifikant erwies als zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung. Ferner korrelierte der Progress der motorischen Symptome ( $\Delta$  UPDRS-Teil III = UPDRS-Teil III [Nachuntersuchung] – UPDRS-Teil III [Eingangsuntersuchung]) signifikant mit der initialen striatalen FP-CIT-Anreicherung [23].

Auch in der hier vorliegenden Studie erwies sich die Korrelation zwischen initialer striataler FP-CIT-Aufnahme mit der Gesamtpunktzahl des UPDRS-Teil III (motorischer Teil) in der Nachuntersuchung als stärker signifikant als in der

Eingangsuntersuchung. Zum Vergleich zeigte sich ein p-Wert von 0,02643 ermittelt aus der Korrelation FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus und UPDRS-Teil III der Eingangsuntersuchung, dagegen ergab sich bei derselben Korrelation bezogen auf die Nachuntersuchung ein p-Wert von 0,00888. Bei der Korrelation FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen und UPDRS-Teil III zeigte sich ein vergleichbares Phänomen: wie oben beschrieben, zeigte sich bezogen auf die Eingangsuntersuchung keine Signifikanz ( $p=0,08321$ ), dagegen ergab sich bei der Nachuntersuchung hinsichtlich dieser Korrelation ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,01022.

Im nächsten Schritt wurde von Djaldetti et al. (2009) die FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen, Nucleus caudatus und Striatum mit den UPDRS-Teil III Subscores Hypokinese, Rigor und Tremor korreliert. Dabei korrelierte die FP-CIT-Aufnahme in allen striatalen Arealen lediglich signifikant mit dem klinischen Ausmaß der Hypokinese und des Rigors der Nachuntersuchung. Die fehlende signifikante Korrelation zwischen Hypokinese und Rigor der Eingangsuntersuchung versus FP-CIT-Aufnahme – im Gegensatz zur hier beschriebenen Studie – basierte eventuell auf der geringeren Fallzahl von 19 Patienten, welche in die Studie von Djaldetti et al. (2009) eingeschlossen wurden. Dagegen ergab sich aus der fehlenden signifikanten Korrelation des Tremors – sowohl aus der Eingangsuntersuchung als auch aus der Nachuntersuchung – mit der FP-CIT-Aufnahme ein analoges Ergebnis zur hier vorliegenden Studie [23].

Aufgrund der Ergebnisse, die in der hier vorliegenden Studie ermittelt wurden, kann man der FP-CIT-SPECT-Untersuchung einen prognostischen Wert hinsichtlich des weiteren klinischen Verlaufs (zwei bis sieben Jahren) des Morbus Parkinson bezüglich der motorischen Kardinalsymptome zusprechen.

### Ergebnisse aus der Differenz zwischen Nachuntersuchung und Eingangsuntersuchung

Um die Vorhersagekraft der FP-CIT-SPECT-Untersuchung auf die Geschwindigkeit der Progression der motorischen Kardinalsymptome über einen Zeitraum von zwei bis sieben Jahre zu untersuchen, wurde die Differenz zwischen den Ergebnissen des UPDRS-Teil III (motorischer Teil) der Nachuntersuchung und der Eingangsuntersuchung ermittelt und mit der initialen striatalen FP-CIT-Aufnahme

korreliert. Die initiale striatale FP-CIT-Aufnahme sowohl im kontralateralen Putamen als auch im kontralateralen Nucleus caudatus korrelierte nicht mit den gebildeten Differenzen (Nachuntersuchung - Eingangsuntersuchung), weder für die Gesamtpunktzahl des UPDRS-Teil III noch für eines der einzelnen motorischen Kardinalsymptome. In der bereits zitierten Studie von Djaldetti et al. (2009) wurden dagegen signifikante Ergebnisse zwischen der initialen striatalen FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen, Nucleus caudatus und Striatum und der Differenz (Nachuntersuchung - Eingangsuntersuchung) des UPDRS-Teil III ermittelt [23]. Diese Ergebnisse korrespondieren somit nicht mit den in der hier vorliegenden Studie ermittelten Daten. Die Gründe für diese unterschiedlichen Ergebnisse sind unklar.

Betrachtet man die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Daten, zeigen diese, dass die FP-CIT-SPECT-Untersuchung nicht die Geschwindigkeit des Fortschrittes der motorischen Symptome beim Morbus Parkinson voraussagt. Man könnte annehmen, dass der Zeitraum von zwei bis sieben Jahren möglicherweise zu kurz für relevante Änderungen der motorischen Symptome war. Dies würde zur Tatsache führen, dass die signifikante Korrelation zwischen der initialen striatalen FP-CIT-Aufnahme und dem klinischen Ausmaß des Rigor und der Hypokinese der Eingangsuntersuchung in der Nachuntersuchung lediglich reproduziert wurde. Die Gesamtpunktzahl des UPDRS Motor Score (UPDRS-Teil III) betrug im Durchschnitt in der Eingangsuntersuchung 18 Punkte, in der Nachuntersuchung 29 Punkte, was einer Verschlechterung von 61 % entspricht. Diese deutliche Verschlechterung spricht gegen eine reine Reproduktion der Daten und für eine wirkliche klinische Verschlechterung der motorischen Symptome des Patientenkollektivs. Somit ist der Zeitraum von zwei bis sieben Jahre ausreichend lang gewählt, um die prognostische Aussagekraft der FP-CIT-SPECT-Untersuchung zu untersuchen.

#### **5.3.1.2 Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen der UPDRS-Teile I, II, IV, V und VI**

Die ausschließlich während der Nachuntersuchung erhobenen Teile I, II, IV, V und VI des UPDRS-Tests wurden mit der initialen striatalen FP-CIT-Aufnahme (zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung) korreliert. Im Gegensatz zum Teil III lag bei

diesen weiteren Teilen des UPDRS-Tests also kein Vorbefund von der Eingangsuntersuchung vor. Die weiteren Teile des UPDRS-Tests wurden in die Nachuntersuchung aufgenommen, um die prognostische Aussagekraft der FP-CIT-SPECT-Untersuchung nicht nur im Hinblick auf die Motorik (UPDRS-Teil III), sondern auch hinsichtlich der weiteren Symptomatik des Morbus Parkinson als auch auf die Nebenwirkungen der Antiparkinson Therapie hin zu evaluieren: Teil I erfasst kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; Teil II Aktivitäten des täglichen Lebens; Teil IV die Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche). Außerdem wurde die prognostische Aussagekraft der FP-CIT-SPECT-Untersuchung hinsichtlich des in der Nachuntersuchung ermittelten Hoehn und Yahr Stadiums und der Schwab- und England-Skala untersucht: Teil V folgte der modifizierten Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr; Teil VI der modifizierten Schwab- und England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens.

Da die UPDRS-Teile I, II, IV, V und VI lediglich in der Nachuntersuchung erhoben wurden, konnte nur eine Aussage über den prognostischen Wert der FP-CIT-SPECT-Untersuchung gemacht werden. Ein Ergebnis über die Aussagekraft der FP-CIT-SPECT-Untersuchung auf die Geschwindigkeit der Progression von den in den UPDRS-Teilen I, II, IV, V und VI ermittelten klinischen Parameter konnte wegen fehlender Daten aus der Eingangsuntersuchung nicht ermittelt werden.

#### Ergebnisse UPDRS-Teil I (Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung)

Die Korrelation zwischen der initialen striatalen FP-CIT-Aufnahme und dem UPDRS-Teil I der Nachuntersuchung ergab kein signifikantes Ergebnis. Nach diesen Daten besitzt die FP-CIT-SPECT-Untersuchung keine prognostische Aussagekraft hinsichtlich der im UPDRS-Teil I ermittelten klinischen Parameter wie kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung der Patienten (im Einzelnen intellektuelle Einschränkungen, Denkstörungen, Depressionen und Motivation/Initiative) über einen Zeitraum von zwei bis sieben Jahren.

#### Ergebnisse UPDRS-Teil II (Aktivitäten des täglichen Lebens)

Die initiale striatale FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen und kontralateralen Nucleus caudatus korrelierte signifikant mit dem Teil II des UPDRS-

Test (Aktivitäten des täglichen Lebens) der Nachuntersuchung. Dieses Ergebnis lässt den Schluss zu, dass die FP-CIT-SPECT-Untersuchung eine prognostische Aussagekraft über einen Zeitraum von zwei bis sieben Jahre hinsichtlich der Aktivitäten des täglichen Lebens der Patienten, beziehungsweise deren Einschränkungen, besitzt (im Einzelnen bezüglich der Sprache, der Speichelsekretion, des Schluckens, der Handschrift, des Schneidens von Speisen, des Umgangs mit Utensilien, des Anziehens, des Durchführens der Hygiene, des Umdrehens im Bett, des Zurechtziehens der Bettwäsche, der Frage nach Stürzen und/oder dem Erstarren beim Gehen, des Laufens, des Tremors und der sensorischen Beschwerden infolge von Parkinsonismus). Nach ausführlicher Literaturrecherche konnten keine vergleichbaren Studien gefunden werden, die ebenfalls die prognostische Aussagekraft der FP-CIT-SPECT-Untersuchung hinsichtlich des UPDRS-Teil II als Indikator für Beeinträchtigungen in der Bewältigung des Alltags bei an Morbus Parkinson erkrankten Patienten untersucht haben.

Wie in der kritischen Wertung der Ergebnisse des UPDRS-Teil III dargestellt, korrelierte die initiale striatale FP-CIT-Aufnahme in der hier vorliegenden Studie signifikant mit den motorischen Kardinalsymptomen Hypokinese und Rigor sowie mit der erreichten Gesamtpunktzahl im UPDRS Motor Score (UPDRS-Teil III). In der hier vorliegenden Studie kann die Signifikanz hinsichtlich der initialen striatalen FP-CIT-Aufnahme mit dem UPDRS-Teil II damit erklärt werden, dass die Mehrzahl der einzelnen Items (wie Sprache, Schlucken, Handschrift, Schneiden, Durchführen der Hygiene, Umdrehen im Bett, Stürze, Laufen) auf motorischen Fertigkeiten beruhen, die durch motorische Beeinträchtigung beim Morbus Parkinson „sekundär“ gestört sind. Somit lässt sich der prognostische Wert der FP-CIT-SPECT-Untersuchung in einer Zeitspanne von zwei bis sieben Jahren auf den UPDRS-Teil II mit dem ebenfalls prognostischen Wert der FP-CIT-SPECT-Untersuchung hinsichtlich der motorischen Kardinalsymptome beim Morbus Parkinson erklären (vgl. 5.3.1.1 Korrelationen zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen des UPDRS-Teil III).

#### Ergebnisse UPDRS-Teil IV (Komplikationen der Behandlung [in der vergangenen Woche])

Der Teil IV des UPDRS-Tests (Komplikationen der Behandlung [in der vergangenen Woche]) der Nachuntersuchung korrelierte nicht mit der initialen striatalen FP-CIT-Aufnahme. Damit erlaubt die FP-CIT-SPECT-Untersuchung hinsichtlich Komplikationen der Behandlung keine prognostische Aussage über einen Zeitraum von zwei bis sieben Jahren.

#### Ergebnisse UPDRS-Teil V (Hoehn und Yahr Stadium) und UPDRS-Teil VI (Schwab- und England-Skala)

Die initiale striatale FP-CIT-Aufnahme korrelierte signifikant mit dem Hoehn und Yahr Stadium der Nachuntersuchung. Das Hoehn und Yahr Stadium (Teil V des UPDRS-Tests) quantifiziert die klinische Schwere des Morbus Parkinson. Bezogen auf die hier ermittelten Daten besitzt die FP-CIT-SPECT-Untersuchungen eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich des Hoehn und Yahr Stadiums der Patienten zwei bis sieben Jahre später. Aus der Literatur bekannt war bereits eine signifikante Korrelation zwischen striataler FP-CIT-Aufnahme und dem zeitgleich zum FP-CIT-SPECT erhobenen Hoehn und Yahr Stadium [108].

Ebenso korrelierte die initiale striatale FP-CIT-Aufnahme signifikant mit der modifizierte Schwab- und England-Skala der Nachuntersuchung. Die modifizierte Schwab- und England-Skala (Teil VI des UPDRS-Tests) stuft allgemein die Selbständigkeit des Patienten im Alltag ein, ohne einzelne Tätigkeiten wie der Teil II des UPDRS-Tests abzufragen. Somit erlaubt die FP-CIT-SPECT-Untersuchung eine prognostische Aussage hinsichtlich der Selbständigkeit des Patienten zwei bis sieben Jahre später.

### **5.3.2 Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen der kognitiven Testung**

Die kognitive Testung des Patientenkollektivs – mittels der CERAD-NP-Testbatterie (inklusive des MMST) und dem DemTect-Test in der Nachuntersuchung – wurde mit dem Ziel durchgeführt, die prognostische Aussagekraft der FP-CIT-SPECT-Untersuchung auf die Kognition hin zu evaluieren.

Auch hier liegen keine Daten aus der Eingangsuntersuchung vor, weswegen es nicht möglich war, eine Differenz der Daten („Nachuntersuchung - Eingangsuntersuchung“) zu bilden und damit die Voraussagekraft der FP-CIT-SPECT-Untersuchung auf die Geschwindigkeit der Progression hinsichtlich kognitiver Einschränkungen unseres Patientenkollektivs zu bestimmen.

#### **5.3.2.1 Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen der CERAD-NP-Testbatterie**

Die Korrelationen zwischen der initialen striatalen FP-CIT-Aufnahme und den Ergebnissen der einzelnen Untertests der CERAD-NP-Testbatterie der Nachuntersuchung ergaben lediglich hinsichtlich des Mini-Mental-State-Tests ein signifikantes Ergebnis. Zu beachten hierbei ist, dass nur die initiale striatale FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Nucleus caudatus mit dem klinischen Testergebnis des MMST signifikant korrelierte ( $p= 0,00325$ ). Dagegen erreichte die Korrelation der initialen striatalen FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen mit dem klinischen Testergebnis des MMST keine Signifikanz, jedoch mit einem  $p$ - Wert von  $0,06387$  die Tendenz dazu. Die fehlende Signifikanz bezogen auf die initiale striatale FP-CIT-Aufnahme im kontralateralen Putamen könnte in einer zu geringen Fallzahl in der hier vorliegenden Studie ihren Grund haben.

Aufgrund der Ergebnisse kann man der FP-CIT-SPECT-Untersuchung eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich des weiteren klinischen Verlaufs (zwei bis sieben Jahre) der kognitiven Leistungen des Patientenkollektivs – ermittelt durch den MMST – zusprechen.

Vergleichbare Studien, die ebenfalls den prognostischen Aussagewert der FP-CIT-SPECT-Untersuchung auf die Kognition beim Morbus Parkinson untersucht haben, konnten nach ausführlicher Literaturrecherche nicht gefunden werden.

#### **5.3.2.2 Korrelation zwischen initialem FP-CIT-SPECT und den Ergebnissen des DemTect-Tests**

Die Korrelation zwischen der initialen striatalen FP-CIT-Aufnahme und den Ergebnissen des DemTect-Tests der Nachuntersuchung ergab kein signifikantes Ergebnis. Bezogen auf diese Ergebnisse, besitzt die FP-CIT-SPECT-Untersuchung somit keine prognostische Aussagekraft in einer Zeitspanne von zwei bis sieben Jahren hinsichtlich der im DemTect-Test ermittelten kognitiven Leistungen des Patientenkollektivs.

## 6. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen, dass die FP-CIT-SPECT-Untersuchung eine prognostische Aussage hinsichtlich der Motorik bei Morbus Parkinson innerhalb eines Intervalls von zwei bis sieben Jahren (sowohl hinsichtlich der Kardinalsymptome Hypokinese und Rigor als auch der im UPDRS Motor Score erreichten Gesamtpunktzahl) erlaubt.

Nach den hier ermittelten Ergebnissen besitzt die FP-CIT-SPECT-Untersuchung jedoch keinen prognostischen Wert für die Geschwindigkeit des Progresses motorischer Symptomen bei Morbus Parkinson bezogen auf einen Zeitraum von zwei bis sieben Jahren. Es gab keine signifikante Korrelation zwischen der initialen striatalen FP-CIT-Aufnahme und den Differenzen (Nachuntersuchung - Eingangsuntersuchung) aus den motorischen Kardinalsymptome (sowohl Rigor und Hypokinese als auch Ruhetremor und Haltetremor) des UPDRS-Teil III oder aus der Differenz der im UPDRS Motor Score (UPDRS-Teil III) erreichten Gesamtpunktzahl. Die FP-CIT-SPECT-Untersuchung stellt somit nicht das geeignete Untersuchungsverfahren dar, um die Schnelligkeit der Progression der motorischen Symptomatik bei Morbus Parkinson in einer Zeitspanne von zwei bis sieben Jahren vorherzusagen.

In der Zukunft sind sicherlich weitere Studien mit einem größer gewählten Intervall zwischen Eingangsuntersuchung und Nachuntersuchung von zum Beispiel zehn bis 15 Jahren nötig, um diese Ergebnisse zu bestätigen beziehungsweise zu widerlegen.

Weiter besitzt die FP-CIT-SPECT-Untersuchung einen prognostischen Wert hinsichtlich des UPDRS-Test Teil II (Aktivität des täglichen Lebens) als Indikator für die Einschränkung der Parkinson-Patienten im Alltag und der Teile V (Hoehn und Yahr Stadium) und VI (Schwab- und England-Skala) des UPDRS-Tests jeweils als Indikator für den Grad der Behinderung beim Morbus Parkinson innerhalb eines Zeitintervalls von zwei bis sieben Jahren.

Auch hinsichtlich der Kognition besitzt die FP-CIT-SPECT-Untersuchung einen prognostischen Wert in einem Intervall von zwei bis sieben Jahren – bezogen auf die im Mini-Mental-State Test (integriert in die CERAD-NP-Testbatterie) ermittelten kognitiven Fähigkeiten des Patientenkollektivs.

Man muss jedoch beachten, dass die kognitiven Fähigkeiten gemessen an den anderen Untertests der CERAD-NP-Testbatterie (außer dem MMST) oder erhoben durch den DemTect-Test keine signifikante Korrelation mit der initialen striatalen FP-CIT-Aufnahme erreichten. Sicherlich sind auch hier weitere Studien in der Zukunft sinnvoll, um die aktuellen Ergebnisse zu evaluieren.

## 7. Literaturverzeichnis

- 1 Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. (2003) Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 60: 387-392
- 2 Aarsland D, Zaccai J, Brayne C (2005) A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 10: 1255-1263
- 3 Aarsland D, Pedersen KF, Ehrt U, et al. (2008) Neuropsychiatric and cognitive symptoms in Parkinson disease. *Tidsskr Nor Laegeforen* 128: 2072-2076
- 4 Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. (2010) Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology* 75: 1062-1069
- 5 Aebi C (2002) Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD – eine Multicenterstudie. Dissertation. Institut für Psychologie, Universität Basel, Schweiz
- 6 Asenbaum S (2009) Rezeptorszintigraphie in der Neurologie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 10: 48-54
- 7 Azzuro AJ, Rutledge CO (1973) Selectivity of release of norepinephrine, dopamine and 5-hydroxytryptamine by amphetamine in various regions of the rat brain. *Biochem Pharmacol* 22: 2801-2813
- 8 Becker G, Muller A, Braune S, et al. (2002) Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 249 (Suppl 3): III/40-48
- 9 Becker G (2003) Methods for the early diagnosis of Parkinson's disease. *Nervenarzt* 74 (Suppl 1): 7-11
- 10 Benamer HTS, Patterson J, Grosset DG (2000a) Accurate differentiation of parkinsonian and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT-SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 15: 503-510
- 11 Benamer HTS, Patterson J, Wyper DJ, et al. (2000b) Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 15: 692-698
- 12 Benamer HTS, Oertel WH, Patterson J, et al. (2003) Prospective study of presynaptic dopaminergic imaging in patients with mild parkinsonism and tremor disorders: part 1. Baseline and 3-month observations. *Mov Disord* 18: 977-984

- 13 Bennett DA, Shannon KM, Beckett LA, et al. (1997) Metric properties of nurses' ratings of parkinsonian signs with a modified Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Neurology* 49: 1580-1587
- 14 Berres M, Monsch AU, Bernasconi F, et al. (2000) Normal ranges of neuropsychological tests for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Stud Health Technol Inform* 77: 195-199
- 15 Booij J, Habraken JB, Bergmans P, et al. (1998) Imaging of dopamine transporters with iodine-123-FP-CIT SPECT in healthy controls and patients with Parkinson's disease. *J Nucl Med* 39: 1879-1884
- 16 Braak H, Rüb U, Jansen Steur EN, et al. (2005) Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 64: 1404-1410
- 17 Braune S (2001) The role of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Clin Auton Res* 11: 351-355
- 18 Brissaud E (1925) *Leçons sur les maladies nerveuses*. Masson, Paris
- 19 Butcher SP, Fairbrother IS, Kelly JS, et al. (1988) Amphetamine-induced dopamine release in rat striatum: An in vivo microdialysis study. *J Neurochem* 50: 346-355
- 20 Chandler MJ, Lacritz LH, Hynan LS, et al. (2005) A total score for the CERAD neuropsychological battery. *Neurology* 65: 102-106
- 21 Charcot JM (1872) De la paralysie agitante. In *Oeuvres Complètes Leçons sur les maladies du système nerveux*. A Delahaye, Paris: 155-188. In: Charcot JM (1877) On Parkinson's disease. In *Lectures on diseases of the nervous system delivered at the Salpêtrière* (transl. Sigerson G). New Sydenham Society, London: 129-156
- 22 Diamond A, Jankovic J (2006) Treatment of advanced Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 6: 1181-1197
- 23 Djaldetti R, Treves TA, Ziv I, et al. (2009) Use a single [123I]-FP-CIT-SPECT to predict the severity of clinical symptoms of Parkinson disease. *Neurol Sci* 30: 301-305
- 24 Duvoisin RC (1971) The evaluation of extrapyramidal disease. In: de Ajuriaguerra G (ed) *Monoamines, noyaux gris centraux et syndrome de Parkinson*. Symposium Bel-Air. IV: 313-325

- 25 Emre M (2003) Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2: 229-237
- 26 Fahn S, Elton RL and members of the UPDRS Development Committee (1987) Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M (eds) *Recent developments in Parkinson's disease*. Macmillan Healthcare Information, Florham Park, NJ: 153-164
- 27 Fleiss JL (1986) *The design and analysis of clinical experiments*. John Wiley and Sons, New York
- 28 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini Mental State"- A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198
- 29 Forjaz MJ, Martinez-Martin P (2006) Metric attributes of the unified Parkinson's disease rating scale 3.0 battery: part II, construct and content validity. *Mov Disord* 21: 1892-1898
- 30 Gerschlager W (2007) Diagnose und Differentialdiagnose Morbus Parkinson. *Neurologie & Psychiatrie*: 11-13
- 31 Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. (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: 41-47
- 32 Goetz CG, Emre M, Dubois B (2008) Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol* 64 (Suppl 2): 81-92
- 33 Goetz CG (2011) The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 1: DOI: 10.1101/cshperspect.a008862
- 34 Goodman MM, Chen P, Plisson C, et al. (2003) Synthesis and characterization of iodine-123 labeled 2beta-carbomethoxy-3beta-(4'-((Z)-2-iodoethenyl)phenyl) nortropane. A ligand for in vivo imaging of serotonin transporters by single-photon-emission tomography. *J Med Chem* 46: 925-935
- 35 Greenfield JG, Bosanquet FD (1953) The brain-stem lesions in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 16: 213-226

- 36 Guttman M, Stewart D, Hussey D, et al. (2001) Influence of L-dopa and pramipexole on striatal dopamine transporter in early PD. *Neurology* 56: 1559-1564
- 37 Hacke W, Poeck K (2010) *Neurologie*. Springer, Heidelberg
- 38 Hely MA, Morris JG, Reid WG, et al. (2005) Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 20: 190-199
- 39 Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. (2008) The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 23: 837-844
- 40 Heyman A, Fillenbaum GG (1997) Overview: Clinical sites, case material, and special studies. *Neurology* 46: 2-6
- 41 Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17: 427-442
- 42 Horn AS, Coyle JT, Synder SH (1970) Catecholamine uptake by synaptosomes from rat brain. Structure activity relationship of drugs with differential effects on dopamine and norepinephrine neurons. *Mol Pharmacol* 7: 66-90
- 43 <http://cerad.mc.duke.edu/>, Center of the Study of Aging and human Development, Duke University Medical Center
- 44 Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 181-184
- 45 Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Sholomo Y, et al. (2002) The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 125: 861-870
- 46 Hughes TA, Ross HF, Musa S, et al. (2000) A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 54: 1596-1602
- 47 Hughes TA, Ross HF, Mindham RH et al. (2004) Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand* 110: 118-123
- 48 Innis RB, Marek KL, Sheff K, et al. (1999) Effect of treatment with L-dopa/carbidopa or L-selegiline on striatal dopamine transporter SPECT imaging with [ $^{123}$ I] $\beta$ -CIT. *Mov Disord* 14: 436-442

- 49 Isaacs B, Kennie AT (1973) The set test as an aid to the detection of dementia in old people. *British J Psychiatry* 123: 467-470
- 50 Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, et al. (2004) DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 19: 136-143
- 51 Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S, et al. (1978) Boston Naming Test. Lea & Febiger, Philadelphia
- 52 Kessler J, Calabrese P, Kalbe E, et al. (2000) DemTect: Ein neues Screening-Verfahren zur Unterstützung der Demenzdiagnostik. *Psycho* 26: 343-347
- 53 Kohn N, Kalbe E, Georg H, et al. (2007) Vergleich MMST und DemTect: Spezifität und Sensitivität bei primär kognitiven Störungen. *Akt Neurol* 34: DOI: 10.1055/s-2007-987943
- 54 König G, Kaldune A, Stief V, et al. (2007) CERAD und NOSGER. Der prädiktive Wert dieser Verfahren in der Demenzdiagnostik einer Schweizer gerontopsychiatrischen Patientenpopulation. *Nervenarzt* 78: 314-321
- 55 Larner AJ (2007) DemTect: 1-year experience of a neuropsychological screening test for dementia. *Age Ageing* 36: 326-327
- 56 Laruelle M, Baldwin RM, Malison RT, et al. (1993) SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters with [<sup>123</sup>I]β-CIT: pharmacological characterization of brain uptake in non-human primates. *Synapse* 13: 295-309
- 57 Levy G, Schupf N, Tang MX, et al. (2002) Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 51: 722-729
- 58 Lewis SJG, Barker RA (2009) A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 15: 333-338
- 59 Luck T, Riedel-Heller SG, Wiese B, et al. Für die AgeCoDe Study Group (2009) CERAD-NP-Testbatterie: Alters-, geschlechts- und bildungs-spezifische Normen ausgewählter Subtests: Ergebnisse der German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Z Gerontol Geriat* 42: 372-384
- 60 Martilla RJ, Rinne UK (1977) Disability and progression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 56: 159-169

- 61 Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Gracia LM, et al. (1994) Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord* 9: 76-83
- 62 Martinez-Martin P, Forjaz MJ (2006) Metric attributes of the unified Parkinson's disease rating scale 3.0 battery: Part I, feasibility, scaling assumptions, reliability, and precision. *Mov Disord* 21: 1182-1188
- 63 McKeith IG, Dickson DW, Lowe J et al. (2005) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 65: 1863-1872
- 64 Memory Clinic, Universitätsspital Basel, <http://www.memoryclinic.ch>
- 65 Molloy DW, Standish TI (1997) A guide to the standardized Mini-Mental State Examination. *Int Psychogeriatr* 9 (Suppl 1): 87-94
- 66 Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. (1989) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39: 1159-1165
- 67 Morris JC, Edland S, Clark C, et al. (1993) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology* 43: 2457-2465
- 68 Neumeyer JL, Wang S, Gao Y, et al. (1994) N-omega-fluoroalkyl analogs of (1R)-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)-tropane (beta-CIT): radiotracers for positron emission tomography and single photon emission computed tomography imaging of dopamine transporters. *J Med Chem* 37: 1558-1561
- 69 Neumeyer JL, Tamagnan G, Wang S, et al. (1996) N-substituted analogs of 2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4'-iodophenyl)tropane (beta-CIT) with selective affinity to dopamine or serotonin transporters in rat forebrain. *J Med Chem* 19: 543 - 548
- 70 Otsuka M, Ichiya Y, Kuwabara Y, et al. (1996) Differences in the reduced 18F-Dopa uptakes of the caudate and the putamen in Parkinson's disease: correlations with the three main symptoms. *J Neurol Sci* 136: 169-173

- 71 Pani L, Gessa GL, Carboni S, et al. (1990) Brain dialysis and dopamine: Does the extracellular concentration of dopamine reflect synaptic release? *Eur J Pharmacol* 180: 85-90
- 72 Parkinson J (1817) *Essay on the Shaking Palsy*. Sherwood Neely and Jones, London
- 73 Pasquier F (1999) Early diagnosis of dementia: Neuropsychology. *J Neurol* 246: 6-15
- 74 Post B, Merkus MP, de Bie RMA, et al. (2005) Unified Parkinson's Disease Rating Scale Motor Examination: Are Ratings of Nurses, Residents in Neurology, and Movement Disorders Specialists Interchangeable? *Mov Disord* 20: 1577-1584
- 75 Post B, Merkus MP, de Haan RJ, et al. (2007) Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 22: 1839-1851
- 76 Pschyrembel (2004) *Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter, Berlin New York
- 77 Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, et al. (2002) Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17: 867-876
- 78 Richards M, Marder K, Cote L, et al. (1994) Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination. *Mov Disord* 9: 89-91
- 79 Riedel O, Klotsche J, Spottke A, et al. (2008) Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol* 225: 255-264
- 80 Rosen WG, Mohs RC, Davis KL (1984) A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 111: 1356-1364
- 81 Saiki S, Hirose G, Sakai K, et al. (2004) Cardiac 123I-MIBG scintigraphy can assess the disease severity and phenotype of PD. *J Neurol Sci* 220: 105-111
- 82 Satzger W, Hampel H, Padberg F, et al. (2001) Zur praktischen Anwendbarkeit der CERAD-Testbatterie als neuropsychologisches Demenzscreening. *Nervenarzt* 72: 196-203
- 83 Schillaci O, Pierantozzi M, Filippi L, et al. (2005) The effect of levodopa therapy on dopamine transporter SPECT imaging with (123)I-FP-CIT in patients with Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32: 1452-1456

- 84 Schrag A, Dodel R, Spottke A, et al. (2007) Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov Disord* 22: 938-945
- 85 Schwab und England, Gillingham FJ, Donaldson MC (1969) Third Symp. of Parkinson's Disease. E&S Livingstone, Edinburgh, Scotland: 152-157
- 86 Siderowf A, McDermott M, Kieburtz K, et al. Parkinson Study Group (2002) Test - Retest reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale in patients with early Parkinson's disease: Results from a multicenter clinical trial. *Mov Disord* 17: 758-763
- 87 Spiegel J, Möllers MO, Jost WH, et al. (2005) FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 20: 552-561
- 88 Spiegel J, Hellwig D, Möllers MO, et al. (2006) Transcranial sonography and [123I] FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain* 129: 1188-1193
- 89 Spiegel JC (2007) Diagnostische und pathophysiologische Bedeutung nuklearmedizinischer Untersuchungen - FP-CIT-SPECT und MIBG-Szintigraphie - beim Morbus Parkinson. Habilitationsschrift. Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Deutschland
- 90 Spiegel J, Hellwig D, Samnick S et al. (2007a) Striatal FP-CIT uptake differs in the subtypes of early Parkinson's disease. *J Neural Transm* 114: 331-335
- 91 Stebbins GT, Goetz CG (1998) Factor structure of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale: Motor Examination section. *Mov Disord* 13: 633-636
- 92 Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, et al. (2006) Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 66: 968-975
- 93 Tan DM, McGinley JL, Danoudis ME, et al. (2011) Freezing of Gait and activity limitations in people with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 92: 1159-1165
- 94 Tedrus GM, Fonseca LC, Letro GH, et al. (2009) Dementia and mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 67: 423-427

- 95 Thalmann B, Monsch AU, Bernasconi F, et al. (1998) Die CERAD neuropsychologische Testbatterie – ein gemeinsames minimales Instrumentarium zur Demenzabklärung. Memory Clinic, Basel. [www.memoryclinic.ch/tests/tests.php](http://www.memoryclinic.ch/tests/tests.php)
- 96 Thalmann B, Monsch AU, Schneitter M, et al. (2000) The CERAD neuropsychological assessment battery (CERAD-NAB)-A minimal dataset as a common tool for German-speaking Europe. *Neurobiol Aging* 21: 30
- 97 The Parkinson Study Group (2002) Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole versus levodopa on Parkinson's disease progression. *JAMA* 287: 1653-1661
- 98 Thibaut F, Vaugeois JM, Petit M (1995) The dopamine transporter: characterization and physiopathologic implications. *Encephale* 21: 445-451
- 99 Timmermann L, Maier F, Eggers C, et al. (2010) Dementia in Morbus Parkinson: Reasonable Diagnostics and Rational Therapy. *Neurol Psychiatr* 78: 513-518
- 100 Turner B (1968) Pathology of paralysis agitans. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) *Handbook of Clinical Neurology: Parkinson's disease*. North-Holland Publishing Company, John Wiley&Sons Inc, Amsterdam, New York: 212-217
- 101 Vanderploeg RD, Yuspeh RL, Schinka JA (2001) Differential episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease and vascular dementias. *J Int Neuropsychol Soc* 7: 563-573
- 102 Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB, et al. (1997) Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol* 41: 58-64
- 103 Webster DD (1968) Critical analysis of the disability in Parkinson's disease. *Med Treatm* 5: 257-282
- 104 Welsh KA, Butters N, Hughes JP, et al. (1992) Detection and staging of dementia in Alzheimer's Disease: Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Arch Neurol* 49: 448-452
- 105 Welsh KA, Butters N, Mohs RC, et al. (1994) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology* 44: 609-614

- 106 Welsh-Bohmer KA, Mohns RC (1997) Neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 49: 11-13
- 107 Wenzel S, Mollenhauer B, Trenkwalder C (2006) Diagnostik und Therapie von Parkinson-Demenz in der klinischen Praxis. *Nervenarzt* 77: 1439-1443
- 108 Winogrodzka A, Bergmans P, Booij J, et al. (2001) [123I]FP-CIT SPECT is a useful method to monitor the rate of dopaminergic degeneration in early-stage Parkinson's disease. *J Neural Transm* 108: 1011-1019
- 109 Yoshita M, Hayashi M, Hirai S (1998) Decreased myocardial accumulation of 123I-meta-iodobenzyl guanidine in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun* 19: 137-142
- 110 Zec RF (1993) Neuropsychological functioning in Alzheimer's disease. In: Parks RW, Zec RF, Wilson RS (eds) *Neuropsychology in Alzheimer's disease and other dementias*. Oxford University Press, New York: 3-80

## 8. Abkürzungsverzeichnis

AD:	Alzheimer Disease
ADL:	Activities of Daily Living
ADRDA:	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
CERAD:	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease
CERAD-NP:	CERAD neuropsychologische Testbatterie
cm:	Zentimeter
d:	Tage
DAT:	Dopamintransporter
FP-CIT:	Fluoropropyl-Carbomethoxy-Iodophenyl-Nortropan
FWHM:	full width at half maximum
GBq:	Giga-Becquerel
H&Y:	Hoehn & Yahr
Hz :	Hertz, Maßeinheit für die Frequenz
[ <sup>123</sup> I]:	123-Jod
IBZM:	Jodbenzamid
ICC:	intraclass correlation coefficient
IPS:	idiopathisches Parkinson-Syndrom
keV:	Kilo-Elektronenvolt
K <sub>i</sub> :	Dissoziationskonstante
L-Dopa:	Levodopa
MAO B:	Monoaminoxidase-B
MBq:	Mega-Becquerel
MCI:	Mild Cognitive Impairment
mg:	Milligramm
MIBG:	Meta-Iodo-Benzyl-Guanidin
mm:	Millimeter
MMSE:	Mini-Mental-State-Examination
MMST:	Mini-Mental-State-Test
MW:	Mittelwert
N:	Stichprobe
NIA:	National Institute on Aging

NINCDS:	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
p:	Signifikanzwert
PRESS:	Predicted Residual Sum of Squares
r:	Korrelationskoeffizient
ROI:	Region of Interest
SD:	Standardabweichung
Se:	Standardabweichung der Residuen des Regressionsmodells
S & E:	Schwab und England Skala
SPECT:	Single-Photon-Emission-Computertomographie
UPDRS:	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Daten des Patientenkollektivs im Überblick
Tabelle 2:	29 Patienten mit Initialen, Geschlecht, motorischer Typ der Parkinson Erkrankung, Alter und Hoehn und Yahr Stadium (H & Y) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, Zeitpunkt der Eingangs- und Nachuntersuchung
Tabelle 3:	Korrelationen zwischen der initialen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen und der Schwere der motorischen Kardinalsymptome aus der Eingangsuntersuchung, deren klinische Schwere mittels UPDRS-Teil III quantifiziert wurde (Korrelation nach Spearman)
Tabelle 4:	Korrelationen zwischen der initialen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Nucleus caudatus und der Schwere der motorischen Kardinalsymptomen aus der Eingangsuntersuchung, deren klinische Schwere mittels UPDRS-Teil III quantifiziert wurde (Korrelation nach Spearman)
Tabelle 5:	Korrelationen zwischen der initialen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen und den UPDRS-Teilen I bis VI aus der Nachuntersuchung (Korrelation nach Spearman)
Tabelle 6:	Korrelationen zwischen der initialen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Nucleus caudatus und den UPDRS-Teilen I bis VI aus der Nachuntersuchung (Korrelation nach Spearman)

- Tabelle 7: Korrelationen zwischen der initialen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen / Nucleus caudatus und der Differenz der Gesamtpunktzahl des UPDRS-Tests Teil III (= motorischer Teil) beziehungsweise der Differenz der Schwere der motorischen Kardinalsymptome des UPDRS-Tests Teil III jeweils aus der Nachuntersuchung abzüglich der Eingangsuntersuchung (Korrelation nach Spearman)
- Tabelle 8: Korrelationen zwischen der initialen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen und den Unterpunkten der CERAD-NP-Testbatterie der Nachuntersuchung (betrachtet über 29 Patienten, Korrelation nach Pearson)
- Tabelle 9: Korrelationen zwischen der initialen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Putamen und den Unterpunkten der CERAD-NP-Testbatterie der Nachuntersuchung (betrachtet über 28 Patienten, Korrelation nach Pearson)
- Tabelle 10: Korrelationen zwischen der initialen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Nucleus caudatus und den Unterpunkten der CERAD-NP-Testbatterie der Nachuntersuchung (betrachtet über 29 Patienten, Korrelation nach Pearson)
- Tabelle 11: Korrelationen zwischen der initialen FP-CIT-Anreicherung im kontralateralen Nucleus caudatus und den Unterpunkten der CERAD-NP-Testbatterie der Nachuntersuchung (betrachtet über 28 Patienten, Korrelation nach Pearson)

## 10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:  $[^{123}\text{I}]$ -FP-CIT-SPECT eines 66 Jahre alten Patienten mit Morbus Parkinson; akinetisch-rigider Dominanztyp

## 11. Publikation

Die vorliegende Arbeit wurde in Ausschnitten in der medline-geindexten Zeitschrift „European Neurology“ publiziert:

Hubbich M, Farmakis G, Schaefer A, Behnke S, Schneider S, Hellwig D, Fassbender K, Kirsch CM, Dillmann U, Spiegel J (2011) FP-CIT-SPECT does not predict the progression of motor symptoms in Parkinson's disease. Eur Neurol 65: 187-92.

## 12. Anhang

### 12.1 Klinisch-diagnostische Kriterien der United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank

#### 1. Schritt: Diagnose des Parkinsonsyndroms

- Bradykinese und
- mindestens eines der folgenden Symptome:  
Rigor, 4-6/s-Ruhetremor, posturale Instabilität

#### 2. Schritt: Ausschlusskriterien für einen Morbus Parkinson

*(kein Morbus Parkinson, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist)*

- Anamnestisch wiederholte Schlaganfälle mit schrittweiser Zunahme von Parkinsonsymptomen
- Anamnestisch wiederholte Schädeltraumen
- Anamnestisch durchgemachte Enzephalitis
- Okulogyre Krisen
- Neuroleptische Behandlung zu Beginn der Symptome
- Mehr als ein erkrankter Verwandter
- Andauernde Remission
- Streng einseitige Symptome nach 3 Jahren
- Supranukleäre Blickparese
- Zerebelläre Symptome
- Frühe schwere autonome Symptome
- Frühe schwere Demenz
- Positives Babinski-Zeichen
- Zerebraler Tumor oder kommunizierender Hydrozephalus in der kraniellen Bildgebung
- Kein Ansprechen auf hohe Levodopa-Dosen
- MPTP-Exposition

### **3. Schritt: Supportive positive Kriterien für einen Morbus Parkinson**

*(Drei oder mehr Kriterien werden für die Diagnose eines definitiven Morbus Parkinson gefordert)*

- Einseitiger Beginn
- Andauernde Asymmetrie, wobei initial betroffene Seite stärker affiziert ist
- Vorhandener Ruhetremor
- Voranschreitende Erkrankung
- Gute Antwort auf Levodopa
- Schwere levodopa-induzierte choreatische Hyperkinesen
- Ansprechen auf Levodopa über mindestens 5 Jahre
- Klinischer Verlauf von mindestens 10 Jahren

## 12.2 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

(aus Fahn, S., R.L. Elton: Members of the UPDRS Development Committee (1987) Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn, S., C.D. Marsden, D.B. Calne, M. Goldstein (eds): Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol II. Macmillan Healthcare Information, Florham Park [NJ], pp. 153–163, 293–304)

Name: _____
Datum: _____

### I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

---

#### 1. Intellektuelle Einschränkung:

- 0 – Keine.
- 1 – Leicht. Vergeßlichkeit mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse und keine anderweitigen Schwierigkeiten.
- 2 – Mäßiger Gedächtnisverlust mit Desorientierung und mäßigen Schwierigkeiten beim Meistern komplexer Probleme. Leichte, aber definitive Einschränkung zu Hause mit der Notwendigkeit einer gelegentlichen Hilfe.
- 3 – Schwerer Gedächtnisverlust mit zeitlicher und häufig örtlicher Desorientierung. Schwere Einschränkung bei der Bewältigung von Problemen.
- 4 – Schwerer Gedächtnisverlust, Orientierung nur zur Person erhalten. Kann keine Urteile fällen und keine Probleme lösen. Benötigt bei der persönlichen Pflege viel Hilfe. Kann nicht mehr allein gelassen werden.

#### 2. Denkstörungen: (als Folge von Demenz oder Medikamentenintoxikationen)

- 0 – Keine.
- 1 – Lebhaftige Träume.
- 2 – „Gutartige“ Halluzinationen mit erhaltener Einsicht.
- 3 – Gelegentliche bis häufige Halluzinationen und Wahnvorstellungen; keine Einsicht; könnte sich störend auf die täglichen Aktivitäten auswirken.
- 4 – Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psychose. Kann sich nicht selbst versorgen.

#### 3. Depression:

- 0 – Nicht vorhanden.
- 1 – Zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühl stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend.
- 2 – Anhaltende Depression (1 Woche oder länger).
- 3 – Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verlust des Interesses).
- 4 – Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken oder -absichten.

#### 4. Motivation/Initiative:

- 0 – Normal.
- 1 – Weniger energisch als sonst; stärker passiv.
- 2 – Fehlende Initiative oder Desinteresse an nicht routinemäßigen Aktivitäten.
- 3 – Fehlende Initiative oder Desinteresse an täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten.
- 4 – In sich gekehrt, völliges Fehlen von Motivation.

## II. Aktivitäten des täglichen Lebens (jeweils getrennt in On/Off-Perioden ermitteln)

---

### 5. Sprache:

on off

- 0 – Normal.
- 1 – Leicht beeinträchtigt. Keine Verständigungsschwierigkeiten.
- 2 – Mäßig beeinträchtigt. Wird bisweilen gebeten, etwas zu wiederholen.
- 3 – Stark beeinträchtigt. Wird häufig gebeten, etwas zu wiederholen.
- 4 – Meistens unverständlich.

### 6. Speichelsekretion:

on off

- 0 – Normal.
- 1 – Gering, aber eindeutig vermehrter Speichel im Mund; nachts gelegentlich Speichelaustritt.
- 2 – Mäßig vermehrte Speichelsekretion; eventuell minimaler Speichelaustritt.
- 3 – Deutlich vermehrte Speichelsekretion mit leichtem Speichelaustritt.
- 4 – Ausgeprägter Speichelaustritt, muß ständig Papiertuch oder Taschentuch benutzen.

### 7. Schlucken:

on off

- 0 – Normal.
- 1 – Seltenes Würgen/Verschlucken.
- 2 – Gelegentliches Würgen/Verschlucken.
- 3 – Weiche Nahrung erforderlich.
- 4 – Ernährung über Magensonde oder Gastrotomie erforderlich.

### 8. Handschrift:

on off

- 0 – Normal.
- 1 – Etwas langsam oder klein.
- 2 – Mäßig langsam oder klein; sämtliche Wörter leserlich.
- 3 – Stark beeinträchtigt; nicht alle Wörter leserlich.
- 4 – Die Mehrzahl der Wörter ist unleserlich.

### 9. Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen:

on off

- 0 – Normal.
- 1 – Etwas langsam und unbeholfen, aber keine Hilfe erforderlich.
- 2 – Kann die meisten Speisen schneiden, jedoch unbeholfen und langsam; etwas Hilfe erforderlich.
- 3 – Speisen müssen von jemandem geschnitten werden, kann aber noch langsam essen.
- 4 – Muß gefüttert werden.

### 10. Anziehen:

on off

- 0 – Normal.
- 1 – Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
- 2 – Gelegentliche Hilfe beim Knöpfen, beim Schlüpfen in die Ärmel.
- 3 – Beträchtliche Hilfe erforderlich, kann aber manches allein schaffen.
- 4 – Hilflos.

### 11. Hygiene:

on off

- 0 – Normal.
- 1 – Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
- 2 – Braucht beim Duschen und Baden Hilfe; oder bei Körperpflege sehr langsam.
- 3 – Braucht beim Waschen, Zähneputzen, Haarekämmen und beim Gang auf die Toilette Hilfe.
- 4 – Dauer-Blasen-Katheter oder andere mechanische Hilfsmittel.

**12. Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen:**

on off

- 0 – Normal.
- 1 – Etwas langsam und unbeholfen, benötigt aber keine Hilfe.
- 2 – Kann sich allein, jedoch unter großen Schwierigkeiten, herumdrehen und die Bettwäsche zurechtziehen.
- 3 – Beginnt, kann sich aber nicht allein im Bett umdrehen oder die Bettwäsche zurechtziehen.
- 4 – Hilflos.

**13. Fallen (unabhängig von Starre):**

on off

- 0 – Kein Fallen.
- 1 – Seltenes Fallen.
- 2 – Gelegentliches Fallen, weniger als einmal pro Tag.
- 3 – Fällt durchschnittlich einmal pro Tag.
- 4 – Fällt häufiger als einmal pro Tag.

**14. Erstarren beim Gehen:**

on off

- 0 – Kein Erstarren.
- 1 – Seltenes Erstarren beim Gehen; eventuell verzögerter Start.
- 2 – Gelegentliches Erstarren beim Gehen.
- 3 – Regelmäßiges Erstarren. Gelegentliches Fallen nach Erstarren.
- 4 – Häufiges Fallen nach Erstarren.

**15. Laufen:**

on off

- 0 – Normal.
- 1 – Leichte Schwierigkeiten. Eventuell fehlendes Mitschwingen der Arme, eventuell Neigung das Bein nachzuziehen.
- 2 – Mäßige Schwierigkeiten, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe.
- 3 – Schwere Gehstörung, benötigt Hilfe.
- 4 – Kann selbst mit Hilfe nicht mehr gehen.

**16. Tremor:**

on off

- 0 – Kein Tremor.
- 1 – Leicht und selten auftretend.
- 2 – Mäßig; für den Patienten lästig.
- 3 – Stark, bei zahlreichen Aktivitäten hinderlich.
- 4 – Ausgeprägt; bei den meisten Aktivitäten hinderlich.

**17. Sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus:**

on off

- 0 – Keine Beschwerden.
- 1 – Gelegentliches Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen.
- 2 – Häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend.
- 3 – Häufig schmerzhaft empfundene Empfindungen.
- 4 – Unerträgliche Schmerzen.

### III. Motorische Untersuchung

---

#### 18. Sprache:

- 0 – Normal.
- 1 – Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen.
- 2 – Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert.
- 3 – Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen.
- 4 – Unverständlich.

#### 19. Gesichtsausdruck:

- 0 – Normal.
- 1 – Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales „Pokergesicht“ sein.
- 2 – Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdrucks.
- 3 – Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.
- 4 – Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander.

#### 20. Ruhetremor: (G = Gesicht, RH = rechte Hand, LH = linke Hand, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß)

- |                          |                          |                          |                          |                          |  |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| G                        | RH                       | LH                       | RF                       | LF                       |  |
| <input type="checkbox"/> | 0 – Keine.   |
| <input type="checkbox"/> | 1 – Leicht und selten vorhanden.   |
| <input type="checkbox"/> | 2 – Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend. |
| <input type="checkbox"/> | 3 – Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.   |
| <input type="checkbox"/> | 4 – Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.  |

#### 21. Aktions- oder Haltetremor der Hände: (R = rechts, L = links)

- |                          |                          |  |
|--------------------------|--------------------------|--|
| R                        | L                        |  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 0 – Fehlt.   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1 – Leicht; bei Bewegung vorhanden.                            |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2 – Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3 – Mäßige Amplitude sowohl bei Haltung als auch bei Bewegung. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 4 – Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.                 |

#### 22. Rigidität: (Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden). (N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität)

- |                          |                          |                          |                          |                          |  |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| N                        | ROE                      | LOE                      | RUE                      | LUE                      |  |
| <input type="checkbox"/> | 0 – Fehlt.   |
| <input type="checkbox"/> | 1 – Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen. |
| <input type="checkbox"/> | 2 – Leicht bis mäßig.  |
| <input type="checkbox"/> | 3 – Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.                               |
| <input type="checkbox"/> | 4 – Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.                                    |

#### 23. Fingerklopfen: (Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger). (R = rechts, L = links)

- |                          |                          |   |
|--------------------------|--------------------------|---|
| R                        | L                        |   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 0 – Normal.   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1 – Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2 – Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3 – Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.        |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 4 – Kann die Aufgabe kaum ausführen.  |

**24. Handbewegungen: (Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert). (R = rechts, L = links)**

- R L
- 0 – Normal.
  - 1 – Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
  - 2 – Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
  - 3 – Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
  - 4 – Kann die Aufgabe kaum ausführen.

**25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände: (Pronation-Supinations-Bewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig)**

- R L
- 0 – Normal.
  - 1 – Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
  - 2 – Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
  - 3 – Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
  - 4 – Kann die Aufgabe kaum ausführen.

**26. Agilität der Beine: (Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen)**

- R L
- 0 – Normal.
  - 1 – Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
  - 2 – Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
  - 3 – Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
  - 4 – Kann die Aufgabe kaum ausführen.

**27. Aufstehen vom Stuhl: (Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen)**

- 0 – Normal.
- 1 – Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.
- 2 – Stößt sich an den Armlehnen hoch.
- 3 – Neigt zum Zurückfallen und muß es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen.
- 4 – Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.

**28. Haltung:**

- 0 – Normal aufrecht.
- 1 – Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein.
- 2 – Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.
- 3 – Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein.
- 4 – Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung.

**29. Gang:**

- 0 – Normal.
- 1 – Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion.
- 2 – Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion.
- 3 – Starke Gehstörung, benötigt Hilfe.
- 4 – Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe.

- 30. Haltungsstabilität: (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten, der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet)**
- 0 – Normal.
  - 1 – Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.
  - 2 – Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.
  - 3 – Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.
  - 4 – Kann nicht ohne Unterstützung stehen.
- 31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers: (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)**
- 0 – Keine.
  - 1 – Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.
  - 2 – Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude.
  - 3 – Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.
  - 4 – Ausgeprägte Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.

#### IV. Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)

##### A. Dyskinesien

---

- 32. Dauer: Zu welcher Tageszeit treten die Dyskinesien auf? (Anamnestic Angaben)**
- 0 – Keine.
  - 1 – 1–25 % des Tages.
  - 2 – 26–50 % des Tages.
  - 3 – 51–75 % des Tages.
  - 4 – 76–100 % des Tages.
- 33. Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien? (Anamnestic Angaben; können durch Untersuchung in der Sprechstunde modifiziert werden)**
- 0 – Keine Behinderung.
  - 1 – Leichte Behinderung.
  - 2 – Mäßige Behinderung.
  - 3 – Starke Behinderung.
  - 4 – Vollständige Behinderung.
- 34. Schmerzhaftes Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?**
- 0 – Keine schmerzhaften Dyskinesien.
  - 1 – Leicht.
  - 2 – Mäßig.
  - 3 – Stark.
  - 4 – Ausgeprägt.
- 35. Auftreten von Dystonie am frühen Morgen: (Anamnestic Angaben)**
- 0 – Nein.
  - 1 – Ja.

## B. Klinische Fluktuationen

36. Lassen sich „Off“-Perioden z. B. zeitlich nach einer Medikamenteneinnahme voraussagen?

- 0 – Nein.
- 1 – Ja.

37. Sind „Off“-Perioden zeitlich nach einer Medikamenteneinnahme vorhersagbar?

- 0 – Nein.
- 1 – Ja.

38. Treten „Off“-Perioden plötzlich auf, z. B. innerhalb von wenigen Sekunden?

- 0 – Nein.
- 1 – Ja.

39. Für welche Dauer befindet sich der Patient tagsüber durchschnittlich im „Off“-Stadium?

- 0 – Überhaupt nicht.
- 1–1– 25 % des Tages.
- 2–26–50 % des Tages.
- 3–51–75 % des Tages.
- 4–76–100 % des Tages.

## C. Anderweitige Komplikationen

40. Leidet der Patient an Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen?

- 0 – Nein.
- 1 – Ja.

41. Leidet der Patient an Schlafstörungen, z. B. Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit?

- 0 – Nein.
- 1 – Ja.

42. Hat der Patient orthostatische Symptome?

- 0 – Nein.
- 1 – Ja.

Blutdruck – RR            \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmHg

Pulsfrequenz            \_\_\_\_\_ min<sup>-1</sup>

Körpergewicht            \_\_\_\_\_ kg

## V. Modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr

---

- Stadium 0 = Keine Anzeichen der Erkrankung.
- Stadium 1 = Einseitige Erkrankung.
- Stadium 1,5 = Einseitige und axiale Beteiligung.
- Stadium 2 = Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung.
- Stadium 2,5 = Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest.
- Stadium 3 = Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung:  
leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig.
- Stadium 4 = Starke Behinderung; kann noch ohne Hilfe laufen oder stehen.
- Stadium 5 = Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig.

## VI. Modifizierte Schwab- und England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens

---

on off

- 100% – Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen ohne Verlangsamung, Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen. Völlig gesund. Keine Schwierigkeiten wahrgenommen.
- 90% – Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen mit geringer Verlangsamung, Schwierigkeiten und Behinderung ausführen. Kann doppelt so lange dazu brauchen. Schwierigkeiten werden bewußt.
- 80% – Bei den meisten Verrichtungen völlig unabhängig. Braucht dafür doppelt so viel Zeit. Ist sich der Schwierigkeiten und Verlangsamung bewußt.
- 70% – Nicht völlig unabhängig. Bei manchen Verrichtungen größere Schwierigkeiten. Braucht für einige drei- bis viermal so lange. Muß einen großen Teil des Tages auf die Verrichtungen verwenden.
- 60% – Leichte Abhängigkeit. Kann die meisten Verrichtungen ausführen, jedoch äußerst langsam und unter viel Anstrengung. Fehler manchmal unmöglich.
- 50% – Stärker abhängig. Hilfe bei der Hälfte der Verrichtungen, langsamer usw. Schwierigkeiten bei allem.
- 40% – Sehr abhängig. Kann bei sämtlichen Verrichtungen mithelfen, nur einige allein sehr langsam.
- 30% – Kann bei Anstrengungen hier und da einige Verrichtungen allein ausführen oder beginnen. Benötigt viel Hilfe.
- 20% – Kann nichts allein tun. Kann bei manchen Verrichtungen etwas mithelfen. Stark behindert.
- 10% – Völlig abhängig, hilflos. Völlig behindert.
- 0% – Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasen- und Stuhlentleerung sind ausgefallen. Bettlägerig.

### 12.3 Demenz-Detektion-Test (DemTect-Test)

## DemTect

#### 1. Wortliste

„Ich werde Ihnen jetzt langsam eine Liste von 10 Worten vorlesen. Danach wiederholen Sie bitte möglichst viele dieser Worte. Auf die Reihenfolge kommt es nicht an.“ (erste Wortliste)

Teller	Hund	Lampe	Brief	Apfel	Hose	Tisch	Wiese	Glas	Baum
<input type="checkbox"/>									

„Vielen Dank. Nun nenne ich Ihnen die gleichen 10 Worte ein zweites Mal. Auch danach sollen Sie wieder möglichst viele Worte wiederholen.“

Teller	Hund	Lampe	Brief	Apfel	Hose	Tisch	Wiese	Glas	Baum
<input type="checkbox"/>									

Richtig erinnerte Begriffe (max. 20) \_\_\_\_\_

#### 2. Zahlen-Umwandeln

„Wie Sie in dem Beispiel sehen können, kann man die Ziffer „5“ auch als Wort „fünf“ schreiben und das Wort „drei“ auch als Ziffer „3“ schreiben. Ein Teil der Aufgabe ist so, wie wenn Sie einen Scheck ausfüllen würden. Ich bitte Sie nun, die Ziffern in Worte und die Worte in Ziffern zu schreiben.“

Beispiel	5 → fünf	drei → 3
----------	----------	----------

209 =	
4054 =	
sechshunderteinundachtzig =	
zweitausendsiebenundzwanzig =	

Richtige Antworten (max. 4) \_\_\_\_\_

### 3) Supermarktaufgabe

„Nennen Sie mir bitte so viele Dinge wie möglich, die man im Supermarkt kaufen kann. Sie haben dafür eine Minute Zeit.“

<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>												
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>												

Genannte Begriffe (max. 30) \_\_\_\_\_

### 4) Zahlenfolge rückwärts

„Ich werde Ihnen jetzt eine Zahlenreihe nennen, die Sie mir dann bitte in umgekehrter Reihenfolge wiederholen sollen. Wenn ich beispielsweise „vier-fünf“ sage, dann sagen Sie bitte „fünf-vier“.“

1. Versuch	2. Versuch	
7 - 2	8 - 6	2
4 - 7 - 9	3 - 1 - 5	3
5 - 4 - 9 - 6	1 - 9 - 7 - 4	4
2 - 7 - 5 - 3 - 6	1 - 3 - 5 - 4 - 8	5
8 - 1 - 3 - 5 - 4 - 2	4 - 1 - 2 - 7 - 9 - 5	6

Längste richtige rückwärts wiederholte Zahlenfolge (max. 6) \_\_\_\_\_

### 5) Erneute Abfrage der Wortliste

„Ganz am Anfang dieses Tests habe ich Ihnen 10 Worte genannt. Können sie sich noch an diese Worte erinnern?“

Teller	Hund	Lampe	Brief	Apfel	Hose	Tisch	Wiese	Glas	Baum
<input type="checkbox"/>									

Richtig erinnerte Begriffe (max. 10) \_\_\_\_\_

## **Danksagung**

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Privatdozent Dr. Jörg Spiegel für die Überlassung des Themas, sowie für die Betreuung und umfangreiche Unterstützung während der Dissertation bedanken. Vielen Dank für die prompte Durchsicht meiner Arbeit und die hilfreichen Anregungen.

Herrn Professor Dr. Dr. Carl-Martin Kirsch bin ich zu großem Dank verpflichtet, für die Bereitstellung der nuklearmedizinischen Daten.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei Susanne Schneider für die engagierte Einführung in die klinische Testung der Patienten bedanken. Außerdem gilt mein Dank allen weiteren Mitarbeitern der neurologischen Ambulanz des Universitätsklinikum Homburg/Saar für Ihre große Hilfsbereitschaft.

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle auch den Patienten, die sich zur Studienteilnahme entschlossen haben. Ich danke Ihnen für Ihre Zeit und Geduld.

Für ihre liebevolle und großzügige Unterstützung danke ich meinen Großeltern und Eltern sowie meiner Schwester.

## **Lebenslauf**

Lediglich in der gedruckten Version veröffentlicht.