

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

**Korrelation kognitiv-mnestischer Funktionen mit der zerebralen
Dopamintransporterdichte beim Morbus Parkinson**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2020**

vorgelegt von: Jakob Tassilo Robert Stögbauer
geb. am: 29.09.1994 in Osnabrück

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung und Summary	4
1.1 Zusammenfassung	4
1.2 Summary	6
2. Einleitung	8
2.1 Historisches und Epidemiologie	8
2.2 Motorische Leitsymptomatik	9
2.3 Nicht-motorische Symptomatik	11
2.4 Verlauf und Prognose	11
2.5 Pathophysiologie	12
2.6 Diagnostik	13
2.7 Fragestellung und Zielsetzung	15
3. Material und Methodik	17
3.1 Patientenkollektiv	17
3.2 Nuklearmedizinische Testung	17
3.2.1 [¹²³ I]FP-CIT-SPECT	17
3.3 Klinische Testung	18
3.3.1 CERAD-PLUS (s. 11.3)	18
3.3.2 SCOPA-AUT (s. 11.4)	21
3.3.3 BDI (s. 11.5)	22
3.3.4 UPDRS (Teil 2) (s. 11.6)	23
3.4 Statistische Auswertung	23
4. Ergebnisse	25
4.1 [¹²³ I]FP-CIT-SPECT	25
4.2 CERAD-PLUS	25
4.2.1 Deskriptive Statistik	25
4.2.2 Korrelation der CERAD-PLUS-Ergebnisse mit der zerebralen Dopamintransporterdichte in den vier untersuchten Hirnarealen	27
4.3 SCOPA-AUT	30
4.3.1 Deskriptive Statistik	30
4.3.2 Korrelation der Ergebnisse des SCOPA-AUT mit der zerebralen Dopamintransporterdichte in den vier untersuchten Hirnarealen	31
4.4 BDI	32
4.4.1 Deskriptive Statistik	32
4.4.2 Korrelation der Ergebnisse des „Beck Depressions Inventar“ mit der zerebralen Dopamintransporterdichte in den vier untersuchten Hirnarealen	32
4.5 UPDRS (Teil 2)	32
4.5.1 Deskriptive Statistik	32
4.5.2 Korrelation der Ergebnisse der „Unified Parkinson Disease Rating Scale (Teil 2)“ mit der zerebralen Dopamintransporterdichte in den vier untersuchten Hirnarealen	33
5. Diskussion	35
5.1 Kritische Wertung der Fragestellung	35
5.2 Kritische Wertung des Materials und der Methodik	36
5.2.1 Patientenkollektiv	36
5.2.2 [¹²³ I]FP-CIT-SPECT	36
5.2.3 Klinische Testung	37
5.2.4 Statistische Auswertung	37
5.3 Kritische Wertung der Ergebnisse	37
5.4 Schlussfolgerung	40
6. Literaturverzeichnis	41
7. Abkürzungsverzeichnis	48

8. Abbildungsverzeichnis	50
9. Tabellenverzeichnis	51
10. Publikation	52
11. Anhang	53
11.1 UK (United Kingdom) Parkinson´s Disease Society Brain Bank Criteria [50]	53
11.2 Beispiel einer [¹²³ I]FP-CIT-SPECT bei einem Patienten mit M. Parkinson	54
11.3 CERAD-Plus Testbatterie [69]	55
11.4 SCOPA-AUT [100]	88
11.5 BDI [7]	92
11.6 UPDRS (Teil 2) [38]	94
11.7 Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligungserklärung (Muster)	96
11.7.1 Patientenaufklärung	96
11.7.2 Einwilligungserklärung	98
12. Danksagung	100
13. Lebenslauf	101

1. Zusammenfassung und Summary

1.1 Zusammenfassung

Einleitung

Im Vordergrund der klinischen Erscheinung des Morbus Parkinson steht die motorische Beeinträchtigung der Patienten durch die Kardinalsymptome Hypokinese, Tremor und Rigor. Darüber hinaus treten im Krankheitsverlauf jedoch häufig kognitiv-mnestische Defizite auf, welche bezüglich der persönlichen Lebensqualität der Patienten eine zentrale Rolle einnehmen. Die Pathophysiologie dieser kognitiven Einschränkungen ist zum heutigen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt.

Die vorliegende Arbeit soll mithilfe von zerebraler [¹²³I]FP-CIT-SPECT ([¹²³Iod-Ioflupan]-Fluorpropyl-Carbomethoxy-Iodophenyl-Tropan-Single-Photon-Emissions-Computertomographie) und neuropsychologischen Testungen klären, inwieweit die striatale dopaminerge Degeneration Einfluss auf kognitive Fähigkeiten, autonome Körperfunktionen, Einschränkungen im Alltag sowie die Entwicklung von Depressionen bei an Morbus Parkinson erkrankten Patienten besitzt.

Methodik

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 54 Patienten (36 Männer, 18 Frauen, Alter 44 - 85 Jahre, Mittelwert \pm Standardabweichung: 68,4 \pm 9,7 Jahre) mit Morbus Parkinson untersucht. Es wurden Patienten aus allen Stadien der Erkrankung eingeschlossen (Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr). Mittels [¹²³I]FP-CIT-SPECT wurde die Dichte der striatalen, präsynaptischen Dopamin-Reuptake-Transporter (DAT) quantifiziert. Die kognitive Testung erfolgte durch Bearbeitung der CERAD-PLUS-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease). Einschränkungen autonomer Körperfunktionen wurden mithilfe des SCOPA-AUT (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease) detektiert. Zum Erfassen von Beeinträchtigungen im Alltag der Patienten wurde der zweite Abschnitt der UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) verwendet. Außerdem beantworteten alle eingeschlossenen Patienten die Fragestellungen des BDI (Beck Depressions Inventar), um Rückschlüsse auf etwaig vorhandene depressive Verstimmungen ziehen zu können.

Ergebnisse

Nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur für multiple Korrelationen zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen der DAT-Dichte im ipsilateralen Putamen und den Resultaten der Patienten in den CERAD-PLUS-Untertests ‚Wortliste Lernen Total‘ und ‚Figuren Abrufen‘. Letztere korrelierten weiterhin signifikant mit der DAT-Dichte im kontralateralen Putamen. Darüber hinaus ließen sich signifikante Zusammenhänge zwischen

der [¹²³I]FP-CIT-Anreicherung im ipsilateralen Putamen und diversen Aspekten des SCOPA-AUT (,Verstopfung', ,Starkes Pressen beim Stuhlgang erforderlich', ,Erektionsstörungen', ,Samenerguss nicht möglich') nachweisen. Auch die Analyse des Zusammenhangs zwischen alltäglichem Leben und striatalem dopaminergen Defizit lieferte signifikante Korrelationen, insbesondere bei Betrachtung des „off“-Zustandes der jeweiligen Patienten in der UPDRS.

Schlussfolgerung

In der vorliegenden Dissertation konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen kognitiv-mnestischen Defiziten und der nigrostriatalen Dopamintransporterdichte bei Patienten mit Morbus Parkinson nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigte sich ein bedeutender Einfluss der präsynaptischen DAT-Dichte auf autonome und alltägliche Funktionen der Betroffenen.

1.2 Summary

Striatal dopamine transporters and cognitive function in Parkinson's disease

Introduction

Idiopathic Parkinson's disease (PD) is characterized by clinical motor symptoms including hypokinesia, rigidity and tremor. In addition to the movement disorder, cognitive deficits are commonly described. The pathophysiology of these deficits is not yet fully understood.

In the present study, we applied [¹²³I]FP-CIT SPECT to investigate the impact of nigrostriatal dopaminergic degeneration on cognitive and autonomic function, daily life and development of depressive disorders in PD patients.

Methods

Fifty-four patients (36 male, 18 female, age 44 – 85 years, mean ± standard deviation: 68,4 ± 9,7 years) with idiopathic PD underwent [¹²³I]FP-CIT SPECT to visualize the density of presynaptic dopamine transporters in both striata, each subdivided into caudate nucleus and putamen subregions. The study included patients of all Hoehn and Yahr stages. Cognitive function was quantified by the German version of CERAD testing (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease), the CERAD-PLUS. Limitations in autonomic function were detected by usage of the SCOPA-AUT (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease). Furthermore, we applied the second part of the UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) to assess activities of daily life and the BDI (Beck Depressions Inventar) to measure possible development of depression.

Results

After correction for multiple testing, the performance of the subtest 'Word List Learning' correlated significantly with FP-CIT uptake into the ipsilateral putamen. The performance of the CERAD subtest 'Figure recall' showed significant correlations with presynaptic dopamine transporter (DAT) density in both ipsilateral and contralateral putamen. Furthermore, the FP-CIT uptake into the ipsilateral putamen correlated significantly with the SCOPA-AUT items 'obstipation', 'hard straining needed to pass stools', 'erectile dysfunction' and 'inability to ejaculate'. Additionally, we found several significant correlations between activities of daily life (as assessed in the UPDRS) and striatal DAT density, especially when considering the 'off'-phase of the disease.

Conclusions

The significant correlation between cognitive function and density of nigrostriatal dopamine transporters, as assessed by FP-CIT SPECT, indicate that striatal dopaminergic pathways –

primarily the putamen subregion – are relevant to cognitive processing in Parkinson’s disease. Additionally, there is a significant role of the dopaminergic system in development of limitations in autonomic function and activities of daily life.

2. Einleitung

2.1 Historisches und Epidemiologie

Die Bezeichnung „Morbus Parkinson“ geht auf den britischen Arzt James Parkinson zurück, der als Erstbeschreiber der Erkrankung gilt [75]. In seiner Abhandlung „*An Essay on the Shaking Palsy*“ aus dem Jahre 1817 benennt Parkinson erstmals die Kardinalsymptome der Erkrankung als eigenständiges Krankheitsbild, welches sich von „anderen Formen der Lähmung“ vor allem durch seinen allmählichen, langsamen Beginn unterscheidet. Die klinische Symptomatik wurde von Parkinson wie folgt beschrieben:

„Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured.“

- zu Deutsch:

„Unwillkürliche, zitternde Bewegungen, verbunden mit verminderter Muskelkraft, zeitweise selbst mit Unterstützung völlig unbeweglich; Neigung zu vornübergebeugter Körperhaltung und zum Übergang von einer laufenden in eine vorwärts rennende Bewegung; die Sinne und der Intellekt bleiben unbeeinflusst.“

Der heutige Krankheitsname wurde 1884 vom französischen Psychiater Jean-Martin Charcot als „*Maladie de Parkinson*“ eingeführt [41]. Als synonyme Bezeichnungen werden Morbus Parkinson, idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) bzw. englisch idiopathic Parkinson's Disease (IPD) oder (selten) James Parkinsons ursprünglicher Begriff Paralysis agitans (dt.: „Schüttellähmung“) gebraucht.

In den Industrieländern wird eine Prävalenz der Erkrankung von ca. 0,3 - 0,4% angenommen. Europaweit waren im Jahr 2011 schätzungsweise 1 250 000 Personen an Morbus Parkinson erkrankt [43]. Beim Morbus Parkinson handelt es sich um eine altersabhängige Erkrankung: Während sie bei Personen unter 40 Jahren nur vereinzelt auftritt (nur 10% der Patienten erkranken vor dem 40. Lebensjahr), erreicht sie in der Kohorte der Menschen im Alter von mehr als 80 Jahren Prävalenzen von 2,3 – 3,2% (weibliche Patienten) bzw. 3,8 – 4,6% (männliche Patienten) [26,49]. Angesichts des zunehmenden Altersdurchschnittes in den westlichen Industrienationen wurde bereits 2007 prognostiziert, dass sich die Anzahl der an Morbus Parkinson erkrankten Menschen bis zum Jahr 2030 verdoppeln wird [33]. Es ist nicht abschließend geklärt, ob eine geschlechterspezifische Häufung besteht. Einige Studien berichten von einer Häufung des Auftretens bei Männern [11,39] andere scheinen dies zu

widerlegen [27,68]. Laut aktueller S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sind Männer in westlichen Populationen etwa 1,46-mal häufiger betroffen als Frauen [28].

2.2 Motorische Leitsymptomatik

Die Leitsymptomatik des Morbus Parkinson definiert sich durch das Vorliegen einer Hypokinese sowie mindestens einem der folgenden drei Kardinalsymptome: (Ruhe-)Tremor, Rigor und posturale Instabilität.

Die Hypokinese (= verminderte Motorik) ist das zentrale Leitsymptom des Morbus Parkinson. Zu Beginn der Erkrankung zeigt sich häufig eine generelle Verlangsamung der Bewegungsgeschwindigkeit, eine sogenannte Bradykinese. Besonders rasche, sequentielle Bewegungen können oft kaum noch durchgeführt werden und verlieren typischerweise im Verlauf an Amplitude, was klinisch z. B. im „Finger-Tapping“-Test nachgewiesen werden kann. Die Akinese äußert sich darin, dass es dem Patienten unmöglich wird, selbst kleinere Bewegungen durchzuführen bzw. zu initiieren (Akinese, akinetische Starthemmung). Klinisch fällt die Hypokinese vor allem durch ein kleinschrittiges Gangbild mit fehlendem Mitbewegen der Arme, eine starre Mimik (Hypomimie, „Maskengesicht“) und eine Verkleinerung des Schriftbildes (Mikrografie) auf. Auch die Sprache der Patienten ist oft betroffen, hier zeigt sich eine Hypophonie mit verminderter Prosodie [65]. Eine besondere Beeinträchtigung für die Erkrankten stellt das sogenannte „Freezing“-Phänomen dar, eine plötzlich auftretende, völlige Bewegungsblockade, die insbesondere in Situationen mit emotionaler Anspannung für den Patienten auftritt. Die Dauer dieser unvorhersehbaren Situationen kann von wenigen Augenblicken bis hin zu einigen Sekunden reichen.

Ein Ruhetremor findet sich bei ca. 70% der Erkrankten, zeichnet sich durch eine Frequenz von ca. 4-6 Hz aus und tritt bei entspannter Muskulatur auf. Typisch ist, dass die Amplitude des Tremors bei Ablenkung – z.B. dem Durchführen einer Rechenaufgabe im Rahmen eines neuropsychologischen Tests – oder Anspannung zunimmt, bei willkürlichem Gebrauch der betroffenen Extremität hingegen abnimmt oder sogar völlig sistiert. Beim Parkinsontremor handelt es sich um einen Agonisten-Antagonisten-Tremor, was klinisch im Bereich der distalen oberen Extremität durch wechselnde Aktivierung antagonistischer Handmuskeln zu dem Bild eines sogenannten „Pillendreher“- oder „Münzenzähler“-Tremors führt [64]. Die Symptomatik beginnt klassischerweise einseitig und bleibt oft auch im Verlauf der Erkrankung asymmetrisch. Neben diesem, klassischen Erscheinungsbild des Parkinson-Tremors können im Rahmen der Erkrankung zusätzlich weitere, anders beschaffene Formen eines Tremors auftreten. Insbesondere ein Haltetremor (Frequenz 5-7 Hz) - der auch Kopf („Tremor capitis“) oder Unterkiefer („Rabbit-Phänomen“) betreffen kann - oder ein Aktionstremor (8-12 Hz) werden beschrieben. Selten leiden Patienten unter einem isolierten Ruhetremor ohne weitere

motorische Symptome. In diesem Fall spricht man vom monosymptomatischen Verlaufstyp des Morbus Parkinson [64].

Beim Rigor, dem zweiten Kardinalsymptom des Morbus Parkinson, handelt es sich um eine wächserne, „zähflüssige“ Tonuserhöhung der Muskulatur. Sie ist vom Untersucher insbesondere bei passivem Durchbewegen der Extremitäten als erhöhter Widerstand spürbar und tritt unabhängig von der Geschwindigkeit der Aktion während des gesamten Umfangs der Bewegung in gleichem Maße auf. Eine Verstärkung des Rigors kann beobachtet werden, wenn der Patient zeitgleich eine aktive Bewegung der kontralateralen Extremität durchführt (z.B. Faustschlussbewegungen). Dieses wird als Phänomen der kontralateralen Aktivierung oder auch als „Froment-Zeichen“ bezeichnet [65]. Liegen Rigor und Tremor zeitgleich vor und überlagert zweiter den ersteren, so kommt es zum Auftreten des sogenannten „Zahnradphänomens“. Zu Beginn der Erkrankung manifestiert sich der Rigor oftmals proximal durch schmerzhafte Muskelverspannungen im Nacken und in der Schulter.

Das Phänomen der posturalen Instabilität wird in der Literatur nicht einstimmig als Kardinalsymptom angesehen, da es meist erst im mittleren oder späten Stadium der Erkrankung auftritt. Es äußert sich am klarsten in der körperlichen Untersuchung: Der Patient wird, mit eng geschlossenen Beinen aufrechtstehend, von ventral oder dorsal leicht am Oberkörper gestoßen. Durch das pathologische Fehlen der posturalen Reflexe (Haltungs- bzw. Stellreflexe) können die Betroffenen das Gleichgewicht nicht halten und müssen oft mehrere Ausfallschritte durchführen, um ein Fallen zu vermeiden (Pro-/Retro-/Lateropulsion) [28]. Im Alltag kann dies zu schweren Gleichgewichtsstörungen und Stürzen führen.

Je nach Ausprägung der einzelnen Symptome lassen sich verschiedene klinische Verlaufsformen des Morbus Parkinson definieren: Ist der Tremor das vorherrschende Symptom, so spricht man vom sogenannten Tremordominanz-Typ. Bestimmen Hypokinese und Rigor das klinische Bild, so leidet der Patient am hypokinetisch-rigiden (bzw. akinetisch-rigiden) Typ der Erkrankung. Im dritten Fall imponieren alle drei Leitsymptome in gleich bzw. ähnlich starker Ausprägung. Hierfür hat sich die Bezeichnung des Morbus Parkinson vom Äquivalenztyp etabliert. Diese klinische Einteilung hat auch prognostischen Wert: Patienten, die am hypokinetisch-rigiden Typ leiden, besitzen eine schlechtere Verlaufsprognose und entwickeln häufig rascher im Krankheitsverlauf eine Demenz. Das vorrangige Vorliegen eines Tremors ist prognostisch eher günstig [44].

Allen Verlaufstypen der Erkrankung sind ihr asymmetrischer Verlauf gemein. Die Symptomatik manifestiert sich in der Regel zunächst nur auf einer Körperhälfte, die kontralaterale Seite wird erst im Verlauf der Erkrankung involviert.

2.3 Nicht-motorische Symptomatik

In der vorliegenden Studie werden insbesondere die im Rahmen des Morbus Parkinson auftretenden nicht-motorischen Beschwerden der Patienten betrachtet.

Häufig und vielfach bereits Jahre vor Beginn der motorischen Symptomatik berichten die Patienten von einer zunehmenden Störung des Geruchssinns. Dies kann besonders für das Stellen der Primärdiagnose und zum Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen hilfreich sein. So entwickeln Patienten mit einem Morbus Parkinson deutlich häufiger eine Hyposmie als Personen, die an einem sekundären Parkinsonsyndrom erkrankt sind [92]. Typisch ist das Vorliegen eines sogenannten „Salbengesichtes“, welches durch eine übermäßige Aktivität der Talgdrüsen des Gesichtes entsteht (Seborrhoe). Des Weiteren treten im Verlauf häufig gastrointestinale (z.B. Obstipation, Völlegefühl, Sphinkterstörung), urologische (z.B. Pollakisurie, imperativer Harndrang bis hin zur Harninkontinenz [53]) oder sexuelle Funktionsstörungen (z.B. erektile Dysfunktion: betrifft fast zwei Drittel der männlichen Parkinson-Patienten [73]) auf. Auch Hitzewallungen mit vor allem nächtlichen Schweißausbrüchen und orthostatische Hypotensionen werden beschrieben [65,99]. Letztere können durch erhöhte Sturzgefahr ein immenses Risiko für die Patienten darstellen [64].

Neben vegetativen kommt es bei fast allen Patienten im Verlauf zu psychischen und neuropsychiatrischen Einschränkungen. Im Zentrum stehen hierbei Schlafstörungen (v.a. REM-Schlaf-Verhaltensstörungen [20]), Depressionen bzw. Angststörungen [32] und kognitiv-mnestische Defizite. 30-40% Prozent der Patienten entwickeln eine Demenz, welche sich besonders in einer Störung exekutiver Funktionen äußert und sowohl für die Betroffenen selbst als auch für enge Bezugspersonen mit einer stark erniedrigten Lebensqualität einhergeht [16]. Viele der nicht-motorischen Beschwerden, z.B. Hyposmie, Obstipationen, Schlafstörungen oder Depressionen treten bereits Jahre oder sogar Jahrzehnte vor Beginn der motorischen Leitsymptomatik und der Diagnosestellung des Morbus Parkinson auf [44].

2.4 Verlauf und Prognose

Beim IPD handelt es sich um eine degenerative Erkrankung des ZNS, die bislang nicht kausal heilbar ist. Durch eine symptomatische Therapie können die Symptome der Erkrankung jedoch häufig gut gelindert werden.

Grundsätzlich gibt es keine gesicherten Prädiktoren für den Verlauf des Morbus Parkinson. Es wird beschrieben, dass Patienten mit früherem Krankheitsbeginn eine höhere Lebenserwartung mit der Erkrankung aufweisen als solche mit später Erstmanifestation [35]. Letztere haben außerdem ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz, welche mit einer schlechten Prognose assoziiert ist [61] und erleben eine schnellere Progredienz des Morbus Parkinson [52]. Prognostisch günstig sind das Vorliegen eines Ruhetremors (s.o.) und eine persistierende Asymmetrie der Erkrankung [35].

Liegt keine Demenz vor, so haben Parkinson-Patienten mittlerweile eine annähernd normale Lebenserwartung. Der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und dem Beginn einer deutlich erhöhten Pflegebedürftigkeit beträgt durchschnittlich etwa 20 Jahre [44]. Als häufige Todesursachen gelten Pneumonien durch Aspiration infolge von ausgeprägter Dysphagie bzw. Bettlägerigkeit und die Entwicklung einer Kachexie [25].

2.5 Pathophysiologie

Die zentrale Rolle bei der Pathogenese des Morbus Parkinson spielt die fortschreitende Degeneration melaninhaltiger, dopaminergener Neurone in der Pars compacta der Substantia nigra und die hieraus folgende verminderte zerebrale Dopaminsynthese. Die Neurone der Pars compacta projizieren insbesondere zum Striatum (Nucleus caudatus und Putamen), weshalb sich hier der Dopaminmangel besonders bemerkbar macht. Die betroffenen Strukturen sind vor allem für Bewegungsinitiation und –antrieb zuständig.

Histopathologisch kommt es in den erkrankten Nervenzellen zum Auftreten eosinophiler intrazytoplasmatischer Einschlusskörperchen, den sogenannten Lewy-Körperchen [97]. Diese entstehen durch intrazerebrale Anreicherung von fehlerhaft gefaltetem Alpha-Synuklein und finden sich im Verlauf der Erkrankung in stabiler Reihenfolge in verschiedenen Regionen des Gehirns wieder [18]. Die Abfolge der Involvierung der jeweiligen Kerngebiete wird mithilfe der unterschiedlichen Vulnerabilität der jeweiligen Neurone erklärt. Zuerst lassen sich Lewy-Körperchen in der Medulla oblongata, im pontinen Tegmentum und im olfaktorischen Kerngebiet nachweisen – die Patienten sind zu diesem Zeitpunkt noch symptomfrei, weshalb man vom präklinischen Stadium der Erkrankung spricht. Die ersten Symptome der Parkinsonerkrankung treten auf, wenn die Lewy-Körperchen-Degeneration die Substantia nigra und andere mesencephale Kerngebiete erreicht hat. Es wurde gezeigt, dass die nigrostriatale Dopaminkonzentration zu diesem Zeitpunkt bereits um etwa 80% reduziert ist [12] und ca. 60% der dopaminergen Neurone degeneriert sind [10]. Die neuronale dopaminerge Degeneration in den betroffenen Arealen ist also bereits weit fortgeschritten, bevor sie auch klinisch in Erscheinung tritt. Zuvor gelingt es den gesunden, noch nicht degenerierten Neuronen, das dopaminerge Defizit durch gesteigerte Dopaminproduktion ihrerseits zumindest teilweise zu kompensieren. Zuletzt erreicht die Degeneration den Neokortex und neuropsychologische Defizite werden evident. Die kortikale Neurodegeneration in diesem fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson kann zu kognitiv-mnestischen Defiziten bis hin zur Demenz führen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die zerebrale Degeneration sich beim idiopathischen Parkinsonsyndrom topographisch in kaudo-kranieller Richtung ausbreitet [18].

Für das Verständnis der Ziele dieser Studie ist ferner wichtig zu wissen, dass neben den dopaminergen Neuronen auch cholinerge und serotonerge Nervenzellen von der Degeneration durch die Lewy-Körperchen betroffen sind [14,72].

2.6 Diagnostik

Die Diagnose des Morbus Parkinson erfolgt nach festgelegten klinischen Kriterien. Sie wird von einem Neurologen nach den UK Brain Bank Diagnosekriterien für das idiopathische Parkinsonsyndrom [50] in drei Schritten gestellt (s. Anhang, 11.1). Im ersten Schritt wird das Vorliegen der oben beschriebenen motorischen Kardinalsymptome geprüft. Voraussetzung ist das Vorhandensein einer Hypokinese sowie mindestens eines der drei weiteren Leitsymptome Ruhetremor, Rigor oder posturale Instabilität. Anschließend wird nach bestimmten Ausschlusskriterien gefahndet, bei deren Anwesenheit die Diagnose eines Morbus Parkinson verworfen werden muss. Im dritten und letzten Schritt prüft der Neurologe, ob mindestens drei der aufgeführten unterstützenden prospektiven positiven Kriterien des Morbus Parkinson erfüllt sind. Bei Erfüllung von allen oben genannten Voraussetzungen kann die Diagnose gestellt werden.

Darüber hinaus existieren mehrere klinische Tests, die dem behandelnden Arzt eine Einschätzung über die Ausprägung der verschiedenen Beschwerden des Patienten ermöglichen. Die im klinischen Alltag und im Bereich von klinischen Studien am häufigsten eingesetzte Methode ist die Verwendung der „Unified Parkinson Disease Rating Scale“ [38] (UPDRS, s. Anhang, 11.6). Für eine detailliertere Darstellung der UPDRS sei an dieser Stelle auf das entsprechende Kapitel im Methodikteil dieser Dissertation verwiesen (siehe 3.3.4).

Um den Schweregrad der Parkinsonerkrankung eines Patienten zu klassifizieren, erfolgt nach aufsteigender Krankheitsausprägung eine Einteilung in fünf Stadien mittels der „Hoehn und Yahr“-Skala [48]. Diese gliedert sich wie folgt:

Stadium 1: Streng einseitige Symptome; minimale oder fehlende funktionelle Behinderung

Stadium 2: Bilaterale Beteiligung ohne Gleichgewichtsstörung

Stadium 3: Leichte Haltungsinstabilität, Arbeitsfähigkeit noch zum Teil erhalten

Stadium 4: Schwere Behinderung; Patient mit Hilfe geh- und stehfähig

Stadium 5: Patient ohne Hilfe an Rollstuhl gebunden oder bettlägerig

Pharmakologisch existiert die Möglichkeit zur Durchführung eines Levodopa- bzw. Apomorphin-Tests. Dieses Verfahren kann bei unklaren Fällen zur Differenzierung zwischen idiopathischem und sekundärem/atypischem Parkinsonsyndrom beitragen. Für den L-Dopa-Test erhält der Patient – nach Vorbehandlung mit Domperidon (> 24h) – eine standardisierte

Einzeldosis L-Dopa (150-250mg). Der klinische Effekt der Medikation kann z.B. durch eine Vorher-Nachher-Erhebung des motorischen Teils der UPDRS erfasst werden. In der Regel sprechen Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom deutlich besser auf die L-Dopa-Gabe an als solche, die an einem atypischen Parkinsonsyndrom erkrankt sind. Es wurde allerdings gezeigt, dass L-Dopa- bzw. Apomorphin-Test gegenüber der chronischen Levodopa-Behandlung keine größere Aussagekraft bezüglich der Differenzierung zwischen klassischem IPD und atypischen Syndromen besitzen [23]. Des Weiteren schließt ein negativer L-Dopa-Test ein Ansprechen des Patienten auf eine länger andauernde Therapie nicht aus [28].

Wie oben beschrieben, basiert die Diagnose des IPD vor allem auf der klinischen Untersuchung des verantwortlichen Neurologen. Bei differentialdiagnostisch unklaren Parkinsonsyndromen können nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden, insbesondere der präsynaptische Dopamin-Transporter-Scan (DatScan), eingesetzt werden. Diese Methode wird aufgrund ihrer zentralen Bedeutung für die vorliegende Studie im Folgenden genauer betrachtet.

Beim DatScan handelt es sich um eine zerebrale Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT), bei der Gammastrahler (Radioisotope) verwendet werden, um bestimmte Hirnfunktionen in vivo darzustellen. Diese Gammastrahler werden chemisch an Trägermoleküle – sogenannte Tracer – gebunden und dem Patienten im Vorfeld der Untersuchung intravenös injiziert. Bei der hier durchgeführten Studie wurde als Tracer Fluorpropyl-Carbomethoxy-Iodophenyl-Tropan (FP-CIT) angewandt. Dies ist die einzige derzeit in Europa zugelassene Substanz für die Routinediagnostik mit präsynaptischer DAT-SPECT [28]. Die [¹²³I]FP-CIT-SPECT ist eine valide Methode zur Quantifizierung des aktuellen Funktionszustands zerebraler dopaminerger Neuronen. FP-CIT bindet hochaffin ($K_i = 3.1 \text{ nM}$) an die Dopamin-Reuptake-Transporter (DAT) der präsynaptischen Membran der dopaminergen Neuronen des Gehirns. Der Tracer wird im Vorfeld mittels radioaktivem ¹²³Iod markiert und bindet nach intravenöser Gabe innerhalb eines Zeitraums von 3 bis 6 Stunden an die dopaminergen Transporter. Aufgrund dieser günstigen Kinetik hat sich der Gebrauch von [¹²³I]FP-CIT heute für die Beurteilung der präsynaptischen Dopamintransporter als SPECT-Verfahren der Wahl etabliert [45]. Ein Beispiel für eine erfolgte [¹²³I]FP-CIT-SPECT-Bildgebung bei einem an Morbus Parkinson erkrankten Patienten findet sich im Anhang (s. 11.2).

Die mittels [¹²³I]FP-CIT-SPECT ermittelte striatale DAT-Dichte ist bei Patienten mit Morbus Parkinson gegenüber gesunden Kontrollen in der Regel bereits im Frühstadium signifikant erniedrigt [66]. Des Weiteren kann die nuklearmedizinische Bildgebung sehr gut zur Differentialdiagnose zwischen einem Morbus Parkinson und einem essentiellen Tremor

eingesetzt werden [79]. Für den Gebrauch der [¹²³I]FP-CIT-SPECT zur Differentialdiagnose Morbus Parkinson versus atypische Parkinsonsyndrome konnte hingegen keine Evidenz nachgewiesen werden. Für die Abgrenzung einer Multisystematrophie vom Morbus Parkinson eignet sich am ehesten die myokardiale ¹²³MIBG-Szintigraphie, auf die an dieser Stelle jedoch nicht näher eingegangen wird [96].

Eine detaillierte Darstellung des Ablaufs der im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgten [¹²³I]FP-CIT-SPECT-Untersuchungen kann dem entsprechenden Abschnitt des dritten Kapitels dieser Dissertation entnommen werden (s. 3.2.1).

2.7 Fragestellung und Zielsetzung

Viele Patienten mit Morbus Parkinson entwickeln im Verlauf der Erkrankung kognitiv-mnestische Einschränkungen bis hin zum Vollbild einer Demenz (s.o.). Bislang wurden die entsprechenden Defizite vor allem durch den Funktionsverlust zerebraler cholinergischer Neuronen erklärt. Aus diesem Grund ist zur medikamentösen Therapie der kognitiv-mnestischen Defizite bzw. der Demenz im Rahmen des Morbus Parkinson der Cholinesterase-Hemmer Rivastigmin zugelassen [36]. In den vergangenen Jahren mehren sich jedoch die Hinweise, dass auch die Degeneration des nigrostriatalen, dopaminergen Systems wesentlich zur kognitiven Symptomatik der Patienten beiträgt. Es konnten Zusammenhänge zwischen striataler dopaminergischer Degeneration und prozeduralem Gedächtnis, exekutiven Funktionen sowie visuokonstruktiven Fertigkeiten bei Patienten mit Morbus Parkinson gezeigt werden [22,56,59,70,71,76,87]. Diese Befunde legen die Vermutung nahe, dass auch eine dopaminerge Therapie die kognitiv-mnestischen Defizite von Parkinson-Patienten verbessern könnte.

Eine Korrelation der dopaminergen zerebralen Funktion, quantifiziert mittels [¹²³I]FP-CIT-SPECT, und den klinischen kognitiv-mnestischen Funktionen (erfasst im CERAD-PLUS-Test [69]) könnte die Bedeutung des dopaminergen Systems für die kognitiv-mnestische Symptomatik weiter klären. In den oben genannten Arbeiten wurden jeweils entweder lediglich die Fähigkeiten therapie-naiver Patienten betrachtet oder es erfolgte eine Vorauswahl des Kollektivs hinsichtlich des Vorliegens eines sog. „mild cognitive impairment“ (MCI). Eine Analyse des Zusammenhangs unter Mitberücksichtigung von Patienten aller Stadien der Erkrankung ist bislang noch nicht erfolgt. Dieses Ziel wird in der vorliegenden Dissertation verfolgt.

Im Zentrum des nicht-motorischen Symptomkomplexes des IPD stehen außerdem autonome Funktionseinschränkungen. In dieser Dissertation soll untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen vegetativer Symptomatik auf der einen und präsynaptischer DAT-Dichte auf der anderen Seite besteht. Mehrere aktuelle Studien konnten einen Einfluss der dopaminergen Degeneration auf die Entstehung von autonomen Beschwerden der Patienten

nachweisen, insbesondere im Bereich von gastrointestinalen und urogenitalen Funktionen [58]. Für die Evaluierung der Ausprägung der Symptomatik wurde bei diesen Studien ebenso wie beim vorliegenden Projekt der validierte klinische Fragebogen SCOPA-AUT [100] verwendet. Bislang beschränkten sich Forschungsarbeiten zu diesem Themengebiet ebenfalls auf den Einschluss von therapienaiven bzw. de novo-Parkinson-Patienten. In der vorliegenden Arbeit schließen wir Patienten aller Stadien der Erkrankung ein.

Eine weitere höchst problematische Facette des IPD stellt für die Betroffenen die Entwicklung von Depressionen dar. Die Ätiologie und Behandlung dieser Beschwerden ist bislang weitgehend unverstanden und bedarf einer weiteren Klärung. In der vorliegenden Studie soll untersucht werden, inwieweit ein Zusammenhang zwischen genannter Symptomatik und dem Untergang des dopaminergen Systems im Rahmen des Morbus Parkinson besteht. Hierfür greifen wir in der klinischen Testung auf das vielfach verwendete und etablierte Beck Depressions Inventar (BDI) [7] zurück.

Im letzten Teil der Studie beschäftigen wir uns mit den Alltagsfunktionen der betroffenen Patienten. Bei diesen handelt es sich für die Betroffenen um einen zentralen Bestandteil des täglichen Lebens und einen wichtigen Aspekt der persönlichen Lebensqualität [88,93]. Eine genauere Beschäftigung mit den Ursachen etwaiger Einschränkungen auf diesem Gebiet erscheint deshalb lohnenswert. Wir korrelieren die Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung an den präsynaptischen DAT mit den Ergebnissen der UPDRS Teil 2 (Aktivitäten des täglichen Lebens). Damit verfolgen wir die Klärung der Bedeutung des Untergangs des dopaminergen Systems für alltägliche Einschränkungen der Patienten. Bisherige vergleichbare Studien beschränkten sich in der Regel auf den Zusammenhang zwischen [¹²³I]FP-CIT-SPECT und den Scores im dritten Teil der UPDRS (motorische Untersuchung) [80,89].

3. Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden insgesamt 54 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPD, synonym Morbus Parkinson) eingeschlossen. Die Patienten befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt in einem Alter zwischen 44 und 85 Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung: $68,4 \pm 9,7$ Jahre). Es wurden Patienten mit allen fünf Stadien der Hoehn und Yahr-Skala eingeschlossen [48]: Zum Zeitpunkt der klinischen Testung befanden sich drei Patienten im Stadium 1, 25 Patienten im Stadium 2, elf Patienten im Stadium 3, 14 Patienten im Stadium 4 und ein Patient im Stadium 5 der Hoehn und Yahr-Skala (Mittelwert \pm Standardabweichung: $2,7 \pm 1,0$). Das Patientenkollektiv setzte sich aus 36 männlichen und 18 weiblichen Teilnehmern zusammen.

Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Patienten zwei Einschlusskriterien erfüllen: 1) die Erfüllung der UK Brain Bank Diagnosekriterien für das idiopathische Parkinsonsyndrom (siehe Anhang, 11.1) [50] und 2) das Vorhandensein einer pathologisch veränderten [^{123}I]FP-CIT-SPECT. Bei der [^{123}I]FP-CIT-SPECT (siehe Punkt 3.2.1) handelt es sich wie oben erwähnt um eine nuklearmedizinische Methode zur Messung der präsynaptischen striatalen Dopamintransporter-Dichte, welche beim Morbus Parkinson typischerweise reduziert ist. Die [^{123}I]FP-CIT-SPECT wurde bei allen eingeschlossenen Patienten in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität des Saarlandes durchgeführt. Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom und normaler Dopamintransporter-Dichte im FP-CIT-SPECT (= sogenannte „Scans without evidence of dopaminergic deficit“) wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Stichprobengröße wurde anhand einer Analyse der statistischen Power ausgewählt. Dabei wurde ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,5$, ein Fehler der ersten Art von $\alpha = 0,05$ und ein Fehler der zweiten Wahl von $\beta = 0,20$ angenommen. Es wurden keine gesunden Personen oder Probanden in die Studie eingeschlossen.

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt (Kennnummer 212 / 18). Eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie erfolgte bei allen Patienten im Vorfeld der Testung (siehe Anhang, 11.7).

3.2 Nuklearmedizinische Testung

3.2.1 [^{123}I]FP-CIT-SPECT

Bei allen in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten wurde das zerebrale SPECT-Verfahren mittels ^{123}I od-FP-CIT (®loflupan) durchgeführt (DaTscan; Amersham Cygne, Eindhoven, Niederlande). Unter pharmakologischer Blockade der Schilddrüse mit Natriumperchlorat (®Irenat) wurde das ^{123}I od-FP-CIT (110-185 MBq; spezifische Aktivität: 580-

1040 GBq/mg) intravenös injiziert. Vier Stunden nach der ^{123}I od-FP-CIT-Injektion erfolgten die SPECT-Aufnahmen mittels einer dreiköpfigen Gammakamera (Siemens Multispect, MS 3) mit hochauflösenden Kollimatoren. Die Kamera wurde auf den 158 keV Photopeak mit einem Energiefenster von 15% kalibriert. Die Daten wurden in einer 128 x 128 Matrix mit 120° Rotation pro Kamera und Kopf und 50 Sekunden/Projektion erfasst. Insgesamt wurden 120 Projektionen (40 Projektionen/Kopf) in einer Scanzeit von ca. 40 Minuten aufgenommen. Anschließend folgte eine Filterung der Bilder mittels Low-pass-Filter (Butterworth; cutoff 0,5) und eine Schwächungskorrektur nach Chang (linearer Korrektur-Koeffizient für ^{123}I : 0,11/cm) [19]. Die Erfassung und semiquantitative Analyse der Daten wurde an einer Hermes Workstation (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Sweden) mithilfe der zu diesem Zweck modifizierten BRASS-Software (Hermes Medical Solutions) durchgeführt [98]. Das Ausmaß der [^{123}I]FP-CIT-Bindung an die präsynaptischen Dopamintransporter im Nucleus caudatus, dem Putamen (jeweils bilateral) und dem als Referenzregion dienenden Okzipitallappen wurde mithilfe einer „Regions of Interest“-Technik (ROI) beurteilt. Die Quotienten aus der spezifischen DAT-Bindung des Nucleus caudatus bzw. des Putamens und der unspezifischen Bindung im Okzipitallappen (mittlere Zählratendichte Ncl. Caudatus bzw Putamen / mittlere Zählratendichte Okzipitallappen) wurden berechnet und mit einer Kontrollgruppe verglichen [94]. Die zerebrale Bindungsintensität vom [^{123}I]FP-CIT wurde als pathologisch angenommen, falls der Quotient der Zählratendichte Werte von $< 2,74$ für das rechte Putamen, $< 2,80$ für das linke Putamen, $< 2,95$ für den rechten Nucleus caudatus oder $< 2,93$ für den linken Nucleus caudatus annahm. Dies entspricht einer Unterschreitung des jeweiligen Mittelwertes der Kontrollgruppe um mindestens zwei Standardabweichungen.

Alle SPECT-Messungen wurden von einem erfahrenen Nuklearmediziner der Universität des Saarlandes durchgeführt, der nicht über den klinischen Befund des jeweiligen Patienten informiert war.

3.3 Klinische Testung

3.3.1 CERAD-PLUS (s. 11.3)

Die ursprüngliche Version des CERADs, der „CERAD-NP“-Test, wurde 1989 vom „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD)“ [69] in den USA entwickelt. Diese erste Fassung wurde komplett in englischer Sprache verfasst. Im Jahr 2000 veröffentlichte ein Forschungsteam der „Memory Clinic“ des Geriatrischen Universitätsklinikums Basel eine um drei Items ergänzte Fassung des Tests in deutscher Sprache, den sogenannten „CERAD-PLUS“-Test [13]. Bei allen Patienten, die in die hier vorliegende Studie eingeschlossen wurden, wurde der CERAD-PLUS-Test durchgeführt. Der Test untergliedert sich in 15 Untertests, deren Ergebnisse die Bewertung verschiedener kognitiven Funktionen erlauben und welche im Folgenden einzeln erläutert werden:

Verbale Flüssigkeit [51]: Der Patient erhält die Anweisung, innerhalb von einer Minute möglichst viele unterschiedliche Tiere zu nennen. Je genanntem Tier erhält der Teilnehmer einen Punkt. In diesem Untertest werden generelle sprachliche Fähigkeiten sowie Produktionsgeschwindigkeit, semantisches Gedächtnis, exekutive Funktionen und kognitive Flexibilität untersucht [77].

Boston Naming Test [54] (*Kurzform mit 15 Items*): Dem Patienten werden nacheinander 15 Abbildungen von alltäglichen Objekten präsentiert, beispielsweise Bilder eines Betts, eines Baums, etc. Gelingt die Benennung des Gegenstandes innerhalb von zehn Sekunden, so erhält der Patient einen Punkt. Die maximal zu erreichende Punktzahl bei diesem Test liegt somit bei 15 Punkten. Neben den sprachlichen Fähigkeiten umfasst dieser Untertest die Benennungsfähigkeit sowie die Fähigkeit zur Wahrnehmung visueller Objektdarstellungen [77].

Mini-Mental Status [40]: Der Mini-Mental Status (MMST) ist ein weltweit anerkannter Screeningtest zur Beurteilung des allgemeinen kognitiven Funktionsniveaus. Besonderes Augenmerk wird auf den Orientierungssinn, die Sprache, die Merk- und Konzentrationsfähigkeit sowie die konstruktive Praxis gelegt [77]. Der MMST setzt sich aus 22 einzelnen Fragen zu verschiedenen kognitiven Funktionsbereichen zusammen. Dabei wird beim Patienten zunächst die zeitliche und räumliche Orientierung (z.B. „Welches Jahr haben wir gerade?“), dann das Kurzzeitgedächtnis (Merken von drei simplen Begriffen) und schließlich die konstruktive Praxis (z.B. Rückwärtsbuchstabieren, Objekte benennen, Abzeichnen etc.) evaluiert. Die verschiedenen Fragen werden jeweils mit Punkten bewertet. Die für den Patienten maximal erreichbare Punktzahl beträgt 30.

Wortliste (Lernen, Abrufen, Intrusionen, Savings, Wiedererkennen) [5,67,84]: Hierbei werden dem Patienten im ersten Schritt (*Wortliste Lernen*) nacheinander zehn Wörter in geschriebener Form präsentiert, verbunden mit der Aufforderung, diese jeweils laut vorzulesen. Im Anschluss daran versucht der Patient in einem Zeitraum von 90 Sekunden, möglichst viele der präsentierten Wörter aus dem Gedächtnis zu reproduzieren. Dieser Ablauf – Präsentation der Wörter und nachfolgende Aufgabe, möglichst viele Wörter zu erinnern – wird insgesamt dreimal durchgeführt. Die zu erinnernden Wörter bleiben hierbei dieselben, lediglich ihre Reihenfolge in der Präsentation wird variiert. Für jedes korrekt wiedergegebene Wort erhält der Patient einen Punkt, sodass die maximale Punktzahl hier bei 30 Punkten (3 x 10) liegt. Nennt der Patient ein Wort, welches sich nicht unter den zehn ursprünglich präsentierten befindet, wird dies ebenfalls notiert und bei der Auswertung unter dem Punkt *Wortliste Intrusionen* berücksichtigt. Die Prozentzahl der erinnerten Wörter über alle drei Durchgänge ist definiert als *Wortliste Saving*. Nach einer Zwischenzeit, in welcher der Patient einen anderen Untertest absolvierte, müssen die zehn Wörter erneut reproduziert werden, dieses Mal allerdings ohne vorangehende erneute Präsentation (*Wortliste Abrufen*). Hierbei können

erneut maximal zehn Punkte erreicht werden. Im letzten Schritt werden dem Patienten noch einmal 20 Wörter gezeigt. Neben den zehn bereits bekannten wird die Liste um zehn neue, dem Patienten unbekannte Wörter ergänzt. Diese müssen im Folgenden jeweils als „alt“ bzw. „neu“ identifiziert werden (*Wortliste Wiedererkennen*). Insgesamt können hier nach dem bereits bekannten Muster 20 Punkte erreicht werden. In diesem umfangreichen Untertest werden insbesondere das Gedächtnis für Sprachinformationen, die Lernkapazität und die episodische Gedächtnisleistung untersucht. Durch den Punkt *Wortliste Wiedererkennen* kann außerdem evaluiert werden, inwiefern Abruf- oder Speicherdefizite zu einer eingeschränkten Gedächtnisleistung beitragen [77].

Figuren Abzeichnen [84]: Dem Patienten werden Abbildungen verschiedener geometrischer Figuren aufsteigender Komplexität (Kreis, Rhombus, zwei Rechtecke, Würfel) vorgelegt. Diese Vorlagen müssen nun so exakt wie möglich abgezeichnet werden. Eine zeitliche Begrenzung für die Aufgabe existiert nicht. Je nach Komplexität der Figur können zwischen zwei und vier Punkte pro Aufgabe erreicht werden, die maximale Punktzahl beträgt elf Punkte. Nach einem gewissen Zeitintervall, in welchem zwei andere Untertests bearbeitet wurden, muss der Patient die 4 Figuren erneut auf ein leeres Blatt zeichnen, dieses Mal jedoch ohne Vorlage (*Figuren Abrufen*). Der Bewertungsschlüssel ändert sich im Vergleich zum ursprünglichen Abzeichnen nicht. Die Prozentzahl der erinnerten Figuren ist als *Figuren Saving* definiert.

Der Untertest *Figuren Abzeichnen* erlaubt eine Einschätzung der visuokonstruktiven Fähigkeiten des Patienten sowie – durch die Unterpunkte *Figuren Abrufen/Saving* – auch eine Beurteilung des nonverbalen Gedächtnisses [77].

Trail Making Test A/B [81]: Dieser Untertest besteht aus zwei aufeinander folgenden Teilen. Beim *Trail Making Test A* erhält der Patient ein Blatt Papier, auf welchem die Zahlen 1 bis 25 willkürlich angeordnet sind. Die Aufgabe besteht darin, die Zahlen in korrekter, aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden, ohne dabei den Stift vom Papier zu entfernen. Unterläuft dem Patienten ein Fehler, so weist der Testleiter ihn darauf hin und die Testperson fährt von der Stelle der letzten korrekt anvisierten Zahl an mit der Übung fort. Der Fehler wird in den Unterlagen notiert. Außerdem wird die Zeit, die der Patient für die vollständige Bearbeitung des Tests benötigt, gestoppt und vermerkt. Im zweiten Teil wird dem Patienten der *Trail Making Test B* übergeben. Hierbei befinden sich auf dem Papier neben Zahlen (1 bis 13) zusätzlich auch Buchstaben (A bis L). Bei diesem Untertest muss der Patient sowohl die Zahlen als auch die Buchstaben in richtiger Reihenfolge verbinden, und zwar Zahlen und Buchstaben immer abwechselnd (1, A, 2, B, 3, C etc.). Auch hierbei werden Zeit und gegebenenfalls unterlaufende Fehler notiert. Die maximale Bearbeitungszeit für den ersten Teil des Untertests liegt bei 180, für den zweiten Teil bei 300 Sekunden. Überschreitet der Patient diese Zeitvorgabe, so wird der Test abgebrochen.

Beide Untertests erfordern vom Patienten die Fähigkeit zu sequenzieren und dienen der Erfassung der Aufmerksamkeit des Teilnehmers. Außerdem werden die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und - beim *Trail Making Test B* - die Fähigkeit zum Anpassen der kognitiven Einstellung untersucht [2].

Phonematische Flüssigkeit [90]: Die Aufgabe im letzten Untertest besteht darin, binnen 60 Sekunden möglichst viele Wörter zu nennen, die mit dem Buchstaben „S“ beginnen. Ausgenommen sind Namen von Personen, geographische Eigennamen, Zahlen sowie Stammergeänzungen (z.B. Tisch, Tischbein, Tischplatte etc.). Die genannten Begriffe werden notiert, je korrektem Wort erhält der Patient einen Punkt. Bei dieser Aufgabe werden sowohl das phonematische Gedächtnis als auch die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit des Patienten erfasst [2].

Das Gesamtergebnis des CERAD-PLUS-Tests setzt sich aus den erreichten Punktzahlen der einzelnen Untertests zusammen. Des Weiteren ist es möglich, neben diesem absoluten Wert noch einen relativen Wert, ausgedrückt als Standardabweichung und bezüglich Geschlecht, Alter und Anzahl der Ausbildungsjahre der Testperson gegenüber einem Normkollektiv korrigiert, anzugeben. In dieser Studie werden bei den durchgeführten Korrelationen jedoch die absoluten Werte herangezogen, da die Ergebnisse der [¹²³I]FP-CIT-SPECT ebenfalls als nicht korrigiert bezüglich dieser Aspekte vorliegen.

Der CERAD-PLUS-Test wurde bei allen eingeschlossenen Patienten entweder von einem Neuropsychologen der Universität des Saarlandes oder vom betreuenden Doktoranden selbst durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Testdurchführung war der Testleiter nicht über die Ergebnisse der [¹²³I]FP-CIT-SPECT informiert.

3.3.2 SCOPA-AUT (s. 11.4)

Der „Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic-Fragebogen (SCOPA-AUT)“ wurde im Jahr 2004 mit dem Ziel entwickelt, einen Überblick über autonome Einschränkungen von Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom zu schaffen [100]. Zu diesem Thema existierten zwar bereits im Vorfeld einige Fragebögen, allerdings konnte bei keinem von diesen eine zufriedenstellende Reliabilität und Validität nachgewiesen werden.

Der SCOPA-AUT setzt sich aus 25 Fragestellungen zu verschiedenen autonomen Körperfunktionen der Patienten zusammen. Im Einzelnen handelt es sich hierbei um Fragen zu gastrointestinaler (7 Fragen), urologischer (6), kardiovaskulärer (3), thermoregulatorischer (4), pupillomotorischer (1) und sexueller (4, je Geschlecht 2) Symptomatik. Zu jeder Frage hat der Patient die Wahl zwischen folgenden vier Antwortmöglichkeiten: „nie“, „manchmal“, „regelmäßig“ und „oft“. Bei den Fragen zur sexuellen Symptomatik der Patienten existiert außerdem die Option „nicht zutreffend“. Bei der Auswertung des SCOPA-AUT werden die vier Auswahlmöglichkeiten zu jeder Frage aufsteigend mit Punkten bewertet (nie = 0 Punkte,

manchmal = 1 Punkt, regelmäßig = 2 Punkte, oft = 3 Punkte). Ein hoher Score (3 Punkte) steht für eine sehr ausgeprägte, ein niedriger Score (0 Punkte) für eine fehlende bzw. weniger stark ausgeprägte Beeinträchtigung der untersuchten Körperfunktion des Patienten. Die Auswertung der Fragen erfolgt einzeln und nicht im Gesamten, da im SCOPA-AUT sehr verschiedene Defizite abgefragt werden und die Symptomatik bei vielen Patienten nur bestimmte Bereiche des autonomen Systems betrifft. Sowohl die Entwickler selbst [100] als auch weitere, unabhängige Forschungsteams [17,83] haben die Reliabilität und Validität des SCOPA-AUT zur Erfassung von autonomen Symptomatik bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom nachgewiesen.

3.3.3 BDI (s. 11.5)

Das „Beck-Depressions-Inventar“ (BDI, entwickelt 1961 [7]) ist ein psychologisches Testverfahren, welches der Objektivierung der Schwere einer depressiven Symptomatik dient und im klinischen Bereich flächendeckend eingesetzt wird. Das BDI folgt dabei eng dem „diagnostischen und statistischen Leitfaden psychischer Störungen (DSM)“ der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft. Es handelt sich um ein Selbstbeurteilungsverfahren: Der Patient wird in 21 Aussagengruppen zu den am häufigsten durch Betroffene selbst beschriebenen Symptomen einer Depression befragt. Diese 21 Gruppen bestehen aus jeweils vier Aussagen, unter denen der Patient diejenige auswählen kann, die seinen Zustand in den vergangenen zwei Wochen seiner Meinung nach am besten widerspiegelt. Die jeweiligen Aussagen werden aufsteigend mit 0-3 Punkten bewertet, entsprechend einer schwächeren bzw. stärkeren Ausprägung eines Symptoms beim Patienten (z.B. Aussage 0: „Ich bin nicht von mir enttäuscht.“ vs. Aussage 3: „Ich hasse mich.“). Insgesamt ergibt sich ein Gesamtscore zwischen 0 und 63 Punkten, welchem zufolge bei der Auswertung eine Einteilung in verschiedene Schweregrade der Erkrankung erfolgen kann. Hierbei ergeben sich die Einstufungen „keine Depression“ (0-9 Punkte), „milde Depression“ (10-18 Punkte), „mittelschwere Depression“ (19-29 Punkte) und „schwere Depression“ (ab 30 Punkten). Die Bearbeitungsdauer des Tests beträgt meist nur 5-10 Minuten. Neben einer Erfassung der gegenwärtigen Schwere einer Depression ermöglicht das BDI außerdem eine simple Verlaufskontrolle der Erkrankung [9]. Eine gute Reliabilität und Validität des Testverfahrens konnte gezeigt werden, weshalb das BDI die Anforderungen der vorliegenden Studie erfüllt und sich gut zur Erfassung der persönlichen Lebensqualität der Patienten eignet [8].

3.3.4 UPDRS (Teil 2) (s. 11.6)

Bei der „Unified Parkinson Disease Rating Scale“ (UPDRS, entwickelt 1987 [38]) handelt es sich um einen etablierten Fragebogen zur Erfassung der Ausprägung eines idiopathischen Parkinsonsyndroms. Neben der Momentaufnahme zur aktuellen Verfassung des Patienten liefert die Skala bei mehrfacher Untersuchung außerdem eine relativ einfache Möglichkeit zur Verlaufsbeobachtung der Erkrankung. Die UPDRS ist in vier Bereiche unterteilt: Im ersten Teil werden kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung des Patienten betrachtet, gefolgt von Fragen zu Aktivitäten des täglichen Lebens im zweiten Teil der Skala. Der dritte Teil der Skala besteht aus der motorischen Untersuchung durch den Testleiter, ehe zum Schluss potentiell vorhandene Komplikationen der Behandlung in der Woche vor der Befragung erfasst werden. Die vorliegende Studie befasst sich lediglich mit dem zweiten Teilbereich der UPDRS („Aktivitäten des täglichen Lebens“), weshalb die anderen Unterbereiche in der Folge nicht mehr genauer betrachtet werden.

Der zweite Abschnitt der Skala besteht aus 13 Fragestellungen, die jeweils mit Aussagen von 0 (entspricht einer normalen Funktion/keiner Einschränkung) bis 4 (entspricht einer maximalen Krankheitsausprägung/schwersten Beeinträchtigung) Punkten beantwortet werden können. Insgesamt kann die Auswertung dieses Bereichs also maximal eine Summe von 52 Punkten ergeben, was die schwerste Manifestation des Morbus Parkinson im Alltag widerspiegelt. Eine vergleichsweise niedrigere Punktzahl spricht für eine (noch) milde Ausprägung der Erkrankung. Die Beantwortung der einzelnen Fragestellungen erfolgt jeweils getrennt für on- und off-Perioden des Patienten.

3.4 Statistische Auswertung

Die Korrelationen der vorliegenden Studie wurden mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet, da die ermittelten Werte in der [¹²³I]FP-CIT-SPECT nach Überprüfung mittels Kolmogorov-Smirnov keine Normalverteilung aufwiesen. Für deskriptive Statistiken wurden Mittelwert (\bar{X}), Median und Standardabweichung (s) verwendet. Um die Gefahr der Entstehung eines Fehlers 1. Ordnung zu neutralisieren, wurde bei der Auswertung auf die Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche zurückgegriffen [3]: Im ersten Schritt wurden die Ergebnisse der 15 Untertests des CERAD, ausgedrückt in absoluten Werten, mit der [¹²³I]FP-CIT-Anreicherung in allen vier untersuchten Hirnarealen korreliert. Dies führte zu insgesamt $15 \times 4 = 60$ Korrelationskoeffizienten. Die Auswertung der Ergebnisse des SCOPA-AUT erfolgte separat ebenfalls nach der Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche, hierbei ergaben sich $25 \times 4 = 100$ Korrelationskoeffizienten. Als nächstes wurden die Zusammenhänge zwischen Untertests bzw. Scores und Hirnregionen, die die höchsten Korrelationskoeffizienten aufwiesen, identifiziert. Intention hierbei war, die Anzahl der Korrelationskoeffizienten zu reduzieren. Im letzten Schritt wurden die verschiedenen p-Werte

mit dem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau verglichen. Dieses ergibt sich aus dem Quotienten $0,05/\text{Anzahl der betrachteten Korrelationen}$. Ein Korrelationskoeffizient wurde als signifikant angenommen, wenn der p-Wert unter dem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau lag.

Für die Auswertung von UPDRS (Teil 2, on- und off-Perioden) und BDI wurden die einzelnen Antworten für jeden Patienten zu einem Gesamtscore addiert und mit den Quotienten der zerebralen DAT-Dichte in den Ncll. caudati bzw. den Putamina korreliert. Ziel dabei war das Erreichen des 5%-Signifikanzniveaus ($p < 0,05$).

4. Ergebnisse

4.1 [¹²³I]FP-CIT-SPECT

Bei allen 54 in die Arbeit eingeschlossenen Patienten wurde eine [¹²³I]FP-CIT-SPECT durchgeführt. Hierbei ergaben sich ausnahmslos pathologische Werte, welche zur Diagnosefindung des jeweiligen behandelnden Neurologen beitrugen. In Tabelle 1 findet sich die deskriptive Statistik zur gemessenen Intensität der striatalen [¹²³I]FP-CIT-Bindung der Patienten. Diese wird jeweils als Quotient aus den detektierten Zählratendichten in den betrachteten Hirnregionen und der Referenzregion (dem Okzipitallappen) angegeben.

Untersuchte Hirnregion	$\bar{X} \pm s$	Minimum	Maximum
NCL. CAUDATUS IPSILATERAL	1,87 ± 0,417	1,23	2,73
NCL. CAUDATUS KONTRALATERAL	1,72 ± 0,412	1,07	2,89
PUTAMEN IPSILATERAL	1,38 ± 0,432	0,65	2,72
PUTAMEN KONTRALATERAL	1,23 ± 0,389	0,53	2,39

Tab.1: Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung in den vier untersuchten Hirnregionen (Quotienten Zählratendichte jeweilige Hirnregion/Okzipitallappen), bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv von 54 Patienten

Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Intensität der zerebralen [¹²³I]FP-CIT-Bindung und dem Alter der teilnehmenden Patienten zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt (s. Tabelle 2).

	NCL. CAUDATUS IPSILATERAL	NCL. CAUDATUS KONTRALATERAL	PUTAMEN IPSILATERAL	PUTAMEN KONTRALATERAL
Alter	p = 0,196 r = - 0,179	p = 0,473 r = - 0,100	p = 0,144 r = - 0,202	p = 0,928 r = - 0,013

Tab.2: Korrelation der Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung in den vier untersuchten Hirnregionen (Quotienten Zählratendichte jeweilige Hirnregion/Okzipitallappen) mit dem Alter der Patienten (n = 54) zum Untersuchungszeitpunkt

4.2 CERAD-PLUS

4.2.1 Deskriptive Statistik

Der CERAD-PLUS wurden von allen 54 an der vorliegenden Studie teilnehmenden Patienten durchgeführt. Aufgrund von Verständnisproblemen wurden die Untertests „Wortliste Lernen“, „Wortliste Abrufen“, „Wortliste Wiedererkennen“ bzw. „Figuren Abzeichnen“ und „Figuren

Abrufen“ jedoch nur von 52 Patienten absolviert. Ein Patient war aufgrund einer starken Ausprägung der motorischen Parkinson-Symptomatik nicht dazu in der Lage, die Abschnitte „Trail Making Test A und B“ zu bearbeiten. Die Abschnitte „Trail Making Test A und B“ wurden daher nur von 53 Patienten absolviert. Tabelle 3 gibt die jeweiligen deskriptiven Statistiken zu den erreichten Punktzahlen bei den einzelnen Untertests des CERAD-PLUS wieder:

CERAD-PLUS Untertest	n	$\bar{X} \pm s$	Median	Minimum	Maximum
Verbale Flüssigkeit (Punkte)	54	19,8 ± 6,646	20	7	34
Boston Naming Test (Punkte)	54	14,0 ± 1,427	14,5	9	15
Mini-Mental Status (Punkte)	54	27,46 ± 3,289	28	9	30
Wortliste Lernen Total (Punkte)	52	19,83 ± 3,96	20	10	27
Wortliste Abrufen (Punkte)	52	6,94 ± 1,994	7	2	10
Wortliste Intrusionen (Punkte)	52	0,65 ± 1,62	0,00	0	9
Wortliste Savings (%)	52	88,15 ± 18,328	88,5	40	134
Wortliste Wiedererkennen (%)	52	96,35 ± 6,651	100	75	100
Figuren Abzeichnen (Punkte)	52	10,04 ± 1,204	10	7	11
Figuren Abrufen (Punkte)	52	8,17 ± 2,145	8	2	11
Figuren Savings (%)	52	79,71 ± 23,374	87	0	113
Trail Making Test A (Sekunden)	53	60,3 ± 33,362	50	21	180
Trail Making Test B (Sekunden)	53	142,38 ± 77,55	110	47	300
Phonematische Flüssigkeit (Punkte)	54	12,36 ± 5,065	13	0	24

Tab.3: Ergebnisse (absolute Werte) der einzelnen Untertests des CERAD-PLUS, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv von 54 Patienten

Die 54 untersuchten, an Morbus Parkinson erkrankten Patienten erzielten bei der Bearbeitung der CERAD-PLUS-Testbatterie verglichen mit einem hinsichtlich Alter, Geschlecht und Ausbildungsjahren korrigierten Normkollektiv im Durchschnitt normale Resultate in den Untertests „Boston Naming Test“, „Wortliste Lernen“, „Wortliste Abrufen“, „Wortliste Intrusionen“, „Wortliste Savings“, „Wordliste Wiedererkennen“ sowie „Phonematische Flüssigkeit“. Alle diese Testabschnitte haben zum Ziel, die Sprachfunktion der Patienten zu untersuchen.

In den Untertests „Verbale Flüssigkeit“, „Mini-Mental Status“, „Figuren Abzeichnen“, „Figuren Abrufen“, „Figuren Savings“ sowie „Trail Making Test A“ und „Trail Making Test B“ erzielten die eingeschlossenen Patienten im Vergleich zum Normkollektiv deutlich schwächere

Ergebnisse. Diese Untertests untersuchen das semantische und das non-verbale Gedächtnis, visuokonstruktive Funktionen und exekutive Fähigkeiten.

Die erreichten Resultate des beobachteten Patientenkollektivs fielen in keinem der 15 Untertests deutlich besser als die des Normkollektivs aus.

CERAD-PLUS Untertest	n	\bar{X}	s
Verbale Flüssigkeit	54	- 0,54	1,27
Boston Naming Test	54	- 0,1	1,11
Mini-Mental Status	54	- 1,22	1,69
Wortliste Lernen Total	52	- 0,3	1,23
Wortliste Abrufen	52	- 0,09	1,16
Wortliste Intrusionen	52	0,04	0,98
Wortliste Savings	52	0,01	1,31
Wortliste Wiedererkennen	52	- 0,12	1,24
Figuren Abzeichnen	52	- 0,4	1,11
Figuren Abrufen	52	- 0,68	1,25
Figuren Savings	52	- 0,46	1,04
Trail Making Test A	53	- 0,71	1,33
Trail Making Test B	53	- 0,51	1,13
Phonematische Flüssigkeit	54	- 0,16	1,26

*Tab.4: Erreichte Resultate des Patientenkollektivs in den jeweiligen CERAD-PLUS-Untertests verglichen mit einem in Alter, Geschlecht und Ausbildung korrigiertem Normkollektiv (also relative Werte), beschrieben als Mittelwerte und Standardabweichungen
Die Untertests, in denen die eingeschlossenen Patienten deutlich schlechter abschnitten als die Kontrollgruppe, sind fett markiert.*

4.2.2 Korrelation der CERAD-PLUS-Ergebnisse mit der zerebralen Dopamintransporterdichte in den vier untersuchten Hirnarealen

Bei der Untersuchung der Korrelationen zwischen den erzielten Punktzahlen beziehungsweise Zeiten der einzelnen Untertests des CERAD-PLUS, ausgedrückt in absoluten Werten, und der Dopamintransporter (DAT)-Dichte in den vier untersuchten Hirnarealen wurden die Korrelationen zwischen den Putamina (ipsi- bzw. kontralateral) und den beiden Items „Wortliste Lernen Total“ und „Figuren Savings“ als diejenigen identifiziert, welche die höchsten Korrelationskoeffizienten aufwiesen.

Die entsprechenden p- bzw. r-Werte (Spearman's correlation coefficient) der Korrelationen finden sich in Tabelle 5 wieder:

	n	PUTAMEN IPSILATERAL	PUTAMEN KONTRALATERAL
Wortliste Lernen Total	52	p = 0,006* r = 0,373*	p = 0,023 r = 0,312
Figuren Savings	52	p = 0,01* r = 0,354*	p = 0,009* r = 0,361*

Tab.5: Korrelation der CERAD-PLUS-Ergebnisse, ausgedrückt in absoluten Werten, mit der Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung (Quotienten Zählratendichte ipsi- bzw. kontralaterales Putamen/Okzipitallappen) im ipsi- bzw. kontralateralen Putamen
*die Korrelation ist auf dem Bonferroni-korrigierten Niveau signifikant

Drei der vier oben genannten Korrelationen erwiesen sich als statistisch signifikant. Das Bonferroni-korrigierte Signifikanzniveau lag in diesem Fall bei $0,05/4 = 0,0125$, das heißt alle Korrelationen mit einem p-Wert $< 0,0125$ waren nach der Bonferroni-Korrektur als signifikant anzusehen.

Zur besseren Veranschaulichung der statistisch signifikanten Korrelationen folgt an dieser Stelle eine graphische Auswertung der jeweiligen Daten (Abbildung 1-3):

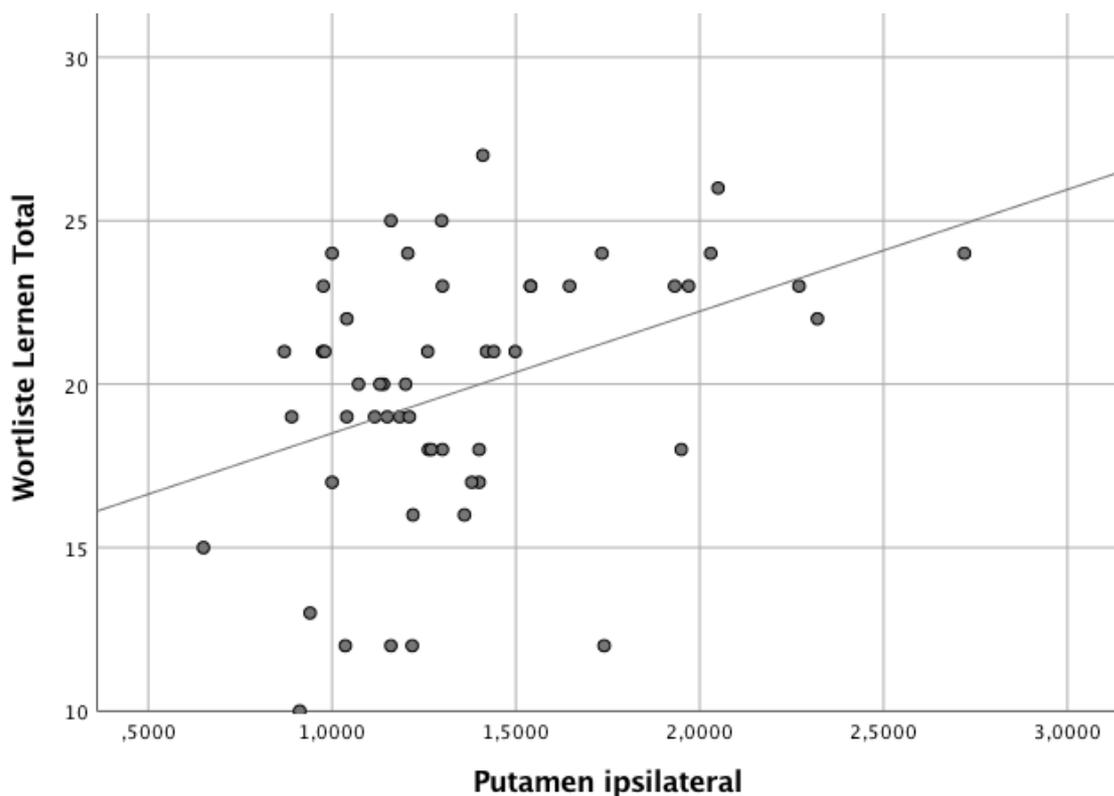


Abb.1: Korrelation zwischen den Patientenergebnissen im CERAD-PLUS-Untertest „Wortliste Lernen Total“ und der Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung (Quotienten Zählratendichte Putamen/Okzipitallappen) im ipsilateralen Putamen über alle 54 Patienten

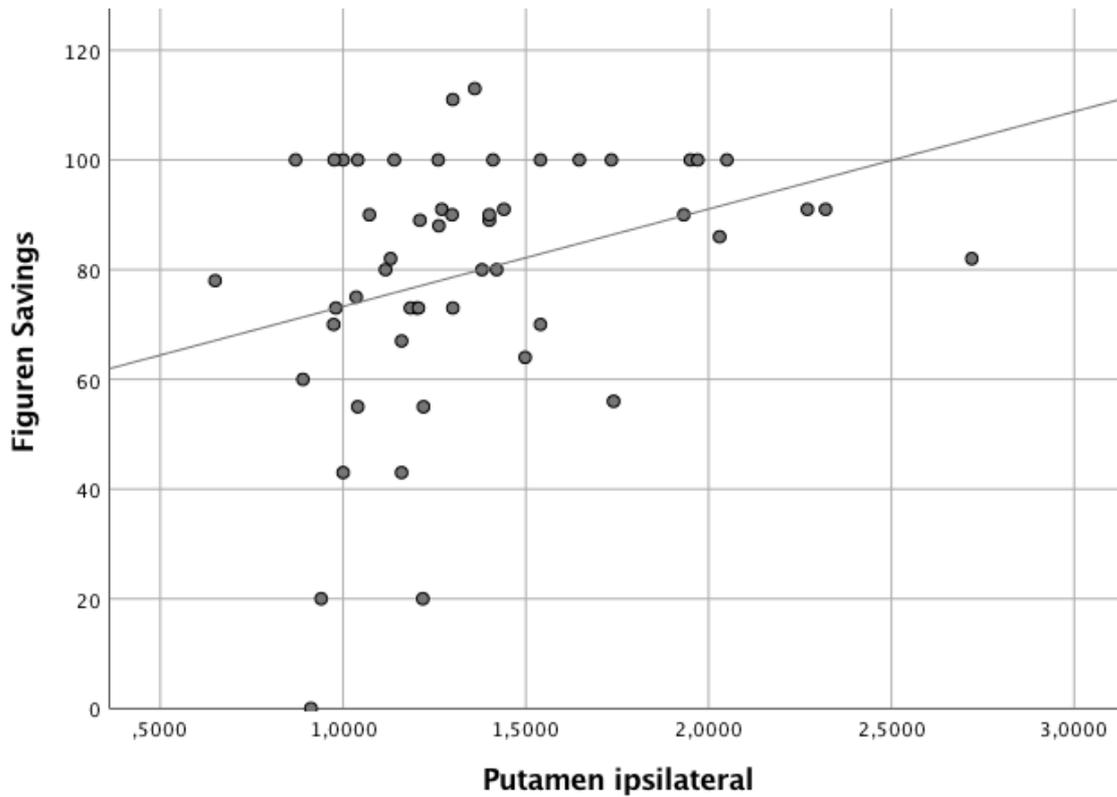


Abb.2: Korrelation zwischen den Patientenergebnissen im CERAD-PLUS-Untertest „Figures Savings“ und der Intensität der $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT-Bindung (Quotienten Zählratendichte Putamen/Okzipitallappen) im ipsilateralen Putamen über alle 54 Patienten

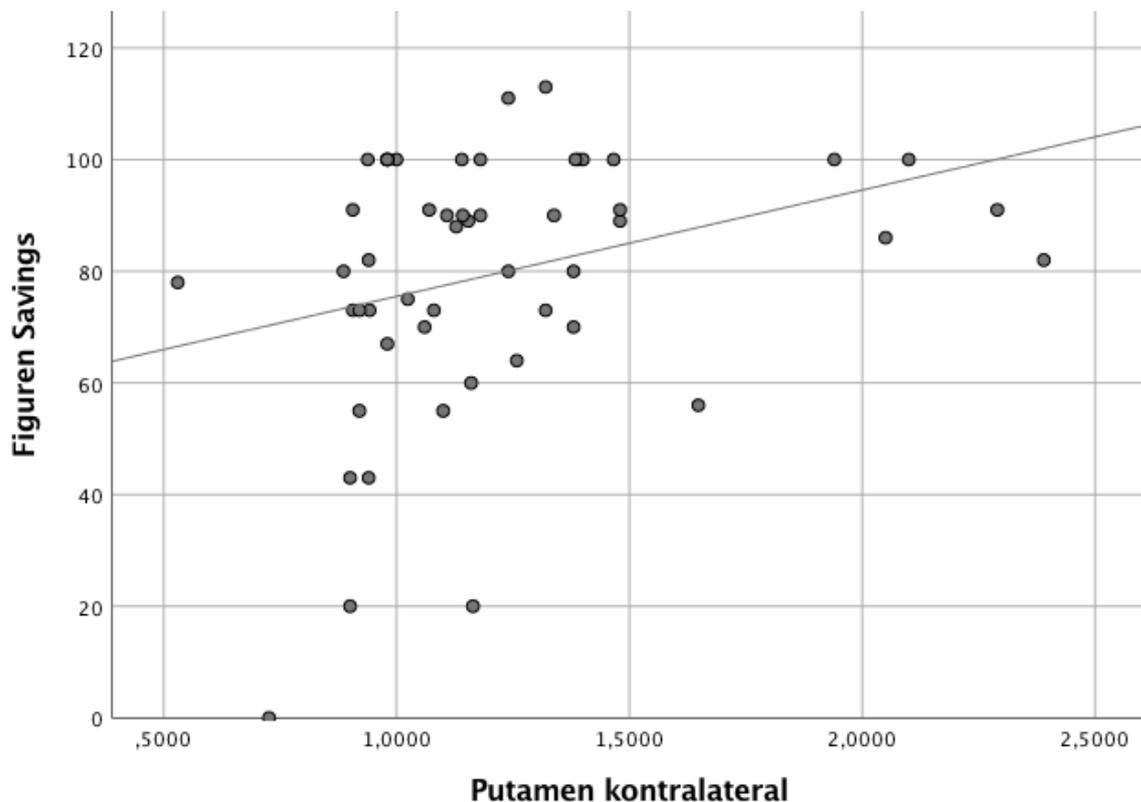


Abb.3: Korrelation zwischen den Patientenergebnissen im CERAD-PLUS-Untertest „Figures Savings“ und der Intensität der $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT-Bindung (Quotienten Zählratendichte Putamen/Okzipitallappen) im kontralateralen Putamen über alle 54 Patienten

Anmerkung: Die Kategorie „Figures Savings“ kann Werte von mehr als 100% annehmen, wenn es

dem Patienten gelingt, aus dem Kopf heraus mehr Figuren korrekt zu zeichnen als beim initialen Versuch mit Vorlage

4.3 SCOPA-AUT

4.3.1 Deskriptive Statistik

21 der 25 Items des SCOPA-AUT und die entsprechenden Fragestellungen wurden von allen 54 in die Studie eingeschlossenen Patienten beantwortet. Die Fragen zu den sexuellen Funktionseinschränkungen bei Männern wurden lediglich von 21 der 36 männlichen Teilnehmer beantwortet. 15 der 36 Patienten wählten auf dem Fragebogen die Option „nicht zutreffend“ und schieden somit für die Auswertung aus. Die Fragestellungen zur sexuellen Funktionseinschränkung bei Frauen wurden von allen 18 weiblichen Teilnehmerinnen beantwortet.

In Tabelle 6 sind Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen SCOPA-AUT-Items bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv abgebildet. Die Range (Minimum – Maximum) betrug bei allen Fragestellungen 0 – 3, entsprechend der vier Antwortmöglichkeiten des Tests.

SCOPA-AUT-Item	n	$\bar{X} \pm s$
1. Schluckbeschwerden	54	0,52 ± 0,818
2. Unwillkürlicher Speichelfluss	54	1,07 ± 1,025
3. Essen bleibt im Halse stecken	54	0,48 ± 0,746
4. Schnell einsetzendes Sättigungsgefühl	54	0,50 ± 0,795
5. Verstopfung	54	1,06 ± 1,156
6. Starkes Pressen erforderlich	54	1,33 ± 1,116
7. Ungewollter Stuhlabgang	54	0,06 ± 0,231
8. Schwierigkeiten, Urin zu halten	54	1,19 ± 1,075
9. Ungewollter Urinabgang	54	0,58 ± 0,842
10. Blase nicht vollständig entleert	54	0,55 ± 0,748
11. Schwacher Urinstrahl	54	0,94 ± 1,167
12. Inn. 2h erneut Wasserlassen	54	1,40 ± 1,080
13. Nachts Wasser lassen	54	1,85 ± 0,846
14. Schwindel beim Aufstehen	54	0,91 ± 0,976
15. Schwindel beim Stehen	54	0,70 ± 0,838
16. Ohnmacht	54	0,07 ± 0,328
17. Schwitzen tagsüber	54	0,81 ± 1,134
18. Schwitzen nachts	54	0,69 ± 0,968
19. Augen bei hellem Licht empfindlich	54	1,13 ± 1,065

20. Schwierigkeiten bei Kälte	54	0,78 ± 1,058
21. Schwierigkeiten bei Hitze	54	1,02 ± 1,563
22. Erektionsstörungen (♂)	21	1,10 ± 1,221
23. Samenerguss nicht möglich (♂)	21	0,81 ± 1,289
24. Vaginaltrockenheit (♀)	18	0,60 ± 0,548
25. Schwierigkeiten, Orgasmus zu erreichen (♀)	18	0,67 ± 0,516

Tab.6: Antworten der eingeschlossenen Patienten auf die einzelnen Fragestellungen des SCOPA-AUT

4.3.2 Korrelation der Ergebnisse des SCOPA-AUT mit der zerebralen Dopamintransporterdichte in den vier untersuchten Hirnarealen

Im Zuge der Auswertungen zur Korrelation der einzelnen SCOPA-AUT-Items mit der zerebralen DAT-Dichte wiesen die Zusammenhänge zwischen ipsilateralem Putamen auf der einen und den vier in Tabelle 4 genannten Fragestellungen des Tests auf der anderen Seite die höchsten Korrelationskoeffizienten auf. Bei zwei der ausgewählten Korrelationen handelt es sich um Fragestellungen zur gastrointestinalen Symptomatik (Frage 5: „Hatten Sie im vergangenen Monat Probleme mit Verstopfung?“ bzw. Frage 6: „Mussten Sie im vergangenen Monat stark pressen, um Stuhlgang zu haben?“), bei den anderen beiden um Fragen zur sexuellen Funktionseinschränkung der Patienten (Frage 22: „Waren Sie im vergangenen Monat impotent?“ bzw. Frage 23: „Wie oft waren Sie im vergangenen Monat nicht in der Lage, einen Samenerguss zu bekommen?“, s. jeweils 11.4). Dabei korrelierte die abgefragte Beeinträchtigung jeweils invers mit der DAT-Dichte im ipsilateralen Striatum. Tabelle 7 gibt die entsprechenden p- und r-Werte der untersuchten Korrelationen nach Spearman wieder:

	n	PUTAMEN IPSILATERAL
Verstopfung	54	p = 0,003* r = -0,402
Starkes Pressen beim Stuhlgang erforderlich	54	p = 0,002* r = -0,417
Erektionsstörungen	21	p = 0,007* r = -0,568
Samenerguss nicht möglich	21	p = 0,005* r = -0,587

Tab.7: Korrelation der Scores der einzelnen SCOPA-AUT-Items mit der Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung (Quotienten Zählratendichte ipsi- bzw. kontralaterales Putamen/Okzipitallappen) im ipsi- bzw. kontralateralen Putamen
*die Korrelation ist auf dem Bonferroni-korrigierten Niveau signifikant

Alle vier oben gezeigten Korrelationen erwiesen sich als statistisch signifikant. Die einzelnen p-Werte erfüllen die Bedingungen des berechneten Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveaus für die hier durchgeführten Korrelationen ($0,05/4 = 0,0125$).

4.4 BDI

4.4.1 Deskriptive Statistik

Im Rahmen der klinischen Testung wurden die 21 Aussagengruppen des BDI von allen 54 in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten bearbeitet.

Hierbei wurden aus den einzelnen Angaben Gesamtscores von minimal 1 bis maximal 29 Punkten errechnet ($\bar{X} \pm s$: $10,15 \pm 6,353$). Im Detail ergab die Befragung bei 32 Patienten einen Score zwischen 0 und 9 Punkten und somit die Einteilung in die Kategorie „keine Depression“. 16 Patienten lagen im Bereich zwischen 10 und 18 Punkten (entsprechend einer „milden Depression“). Die verbliebenen 6 Patienten wurden aufgrund eines Scores von 19 bis 29 Punkten in die Kategorie „mittelschwere Depression“ eingeordnet. Das Vorliegen einer „schweren Depression“ aufgrund eines Gesamtscores von mehr als 30 Punkten wurde bei keinem Patienten festgestellt.

4.4.2 Korrelation der Ergebnisse des „Beck Depressions Inventar“ mit der zerebralen Dopamintransporterdichte in den vier untersuchten Hirnarealen

Die Korrelation zwischen den Resultaten der Patienten bei der Bearbeitung des BDI und der Quotienten der zerebralen DAT-Dichte in den beiden Ncl. Caudati ergab auf dem 5%-Niveau keine statistische Signifikanz. Auch zwischen den BDI-Ergebnissen und der [¹²³I]FP-CIT-Anreicherung in den Putamina fanden sich keine signifikanten Korrelationen.

Tabelle 8 zeigt die jeweiligen p-Werte und Korrelationskoeffizienten (r) der durchgeführten Korrelationen nach Spearman:

	NCL. CAUDATUS IPSILATERAL	NCL. CAUDATUS KONTRALATERAL	PUTAMEN IPSILATERAL	PUTAMEN KONTRALATERAL
BDI	p = 0,48 r = -0,098	p = 0,951 r = -0,009	p = 0,328 r = -0,136	p = 0,694 r = -0,055

Tab.8: Korrelation der Ergebnisse des BDI mit der Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung (Quotienten Zählratendichte Putamina bzw. Ncl. caudatus/Okzipitallappen) in den vier untersuchten Hirnarealen, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv von 54 Patienten

4.5 UPDRS (Teil 2)

4.5.1 Deskriptive Statistik

Der Gesamtscore des zweiten Teils der UPDRS, welcher die Aktivitäten des alltäglichen Lebens der Patienten erfasst, wurde für das gesamte Patientenkollektiv ermittelt.

Dabei ergaben sich Summen zwischen 0 und 28 Punkten für die on- bzw. zwischen 2 und 31 Punkten für die off-Perioden des IPD der Patienten ($\bar{X} \pm s$: $12,5 \pm 6,288$ bzw. $15,2 \pm 7,04$).

4.5.2 Korrelation der Ergebnisse der „Unified Parkinson Disease Rating Scale (Teil 2)“ mit der zerebralen Dopamintransporterdichte in den vier untersuchten Hirnarealen

Zwischen den ermittelten Patientenergebnissen im zweiten Teil der UPDRS in den on- bzw. off-Phasen der Parkinsonerkrankung und der Quotienten der DAT-Anreicherung in den vier untersuchten Hirnarealen ließen sich in den durchgeführten Korrelationen nach Spearman mehrere Signifikanzen nachweisen, welche in Tabelle 9 im Einzelnen wiedergegeben werden:

	NCL. CAUDATUS IPSILATERAL	NCL. CAUDATUS KONTRALATERAL	PUTAMEN IPSILATERAL	PUTAMEN KONTRALATERAL
UPDRS (on)	p = 0,041* r = -0,28*	p = 0,145 r = -0,201	p = 0,137 r = -0,205	p = 0,145 r = -0,201
UPDRS (off)	p = 0,002** r = -0,418**	p = 0,006** r = -0,366**	p = 0,034* r = -0,289*	p = 0,041* r = -0,28*

Tab. 9: Korrelation der Ergebnisse der „Unified Parkinson Disease Rating Scale (Teil 2)“ mit der Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung (Quotienten Zählratendichte Putamina bzw. Ncl. caudatus/Okzipitallappen) in den vier untersuchten Hirnarealen; jeweils in on- und off-Perioden der Erkrankung (n = 54)

*die Korrelation ist auf dem 5%-Niveau signifikant

**die Korrelation ist auf dem 1%-Niveau signifikant

Zu erwähnen ist hierbei die Korrelation der UPDRS-Resultate in der on-Periode mit dem Ncl. Caudatus auf der ipsilateralen Hirnseite, welche eine Signifikanz auf dem 5%-Niveau zeigt. Außerdem ist die Erfüllung des 1%-Signifikanzniveaus im Bereich der Korrelationen zwischen beiden Ncll. Caudati und den Werten der UPDRS in den off-Phasen der Patienten zu beachten (vgl. hierzu Abbildung 4 und 5).

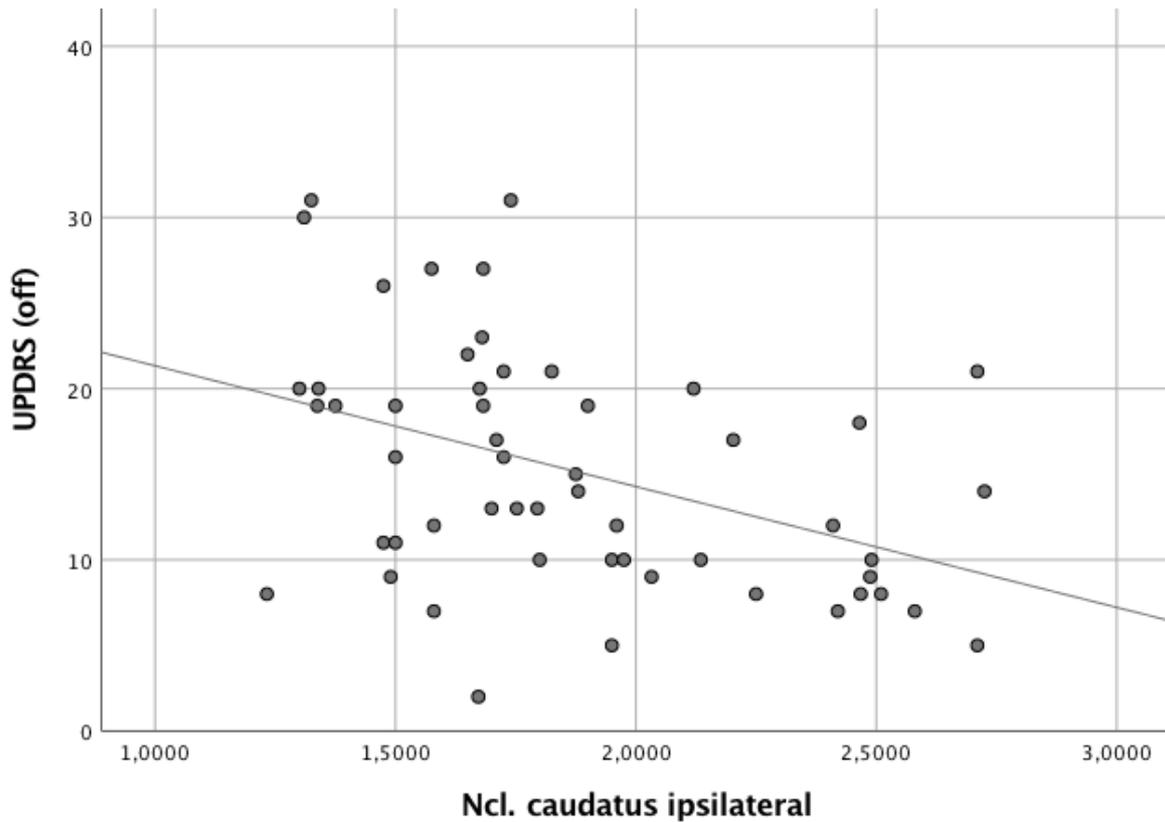


Abb.4: Korrelation zwischen den Ergebnissen der UPDRS (Teil 2) in der off-Periode der Patienten und der Intensität der $[^{123}\text{I}]\text{FP-CIT}$ -Bindung (Quotienten Zählratendichte Putamen/Okzipitallappen) im ipsilateralen Ncl. Caudatus über alle 54 Patienten

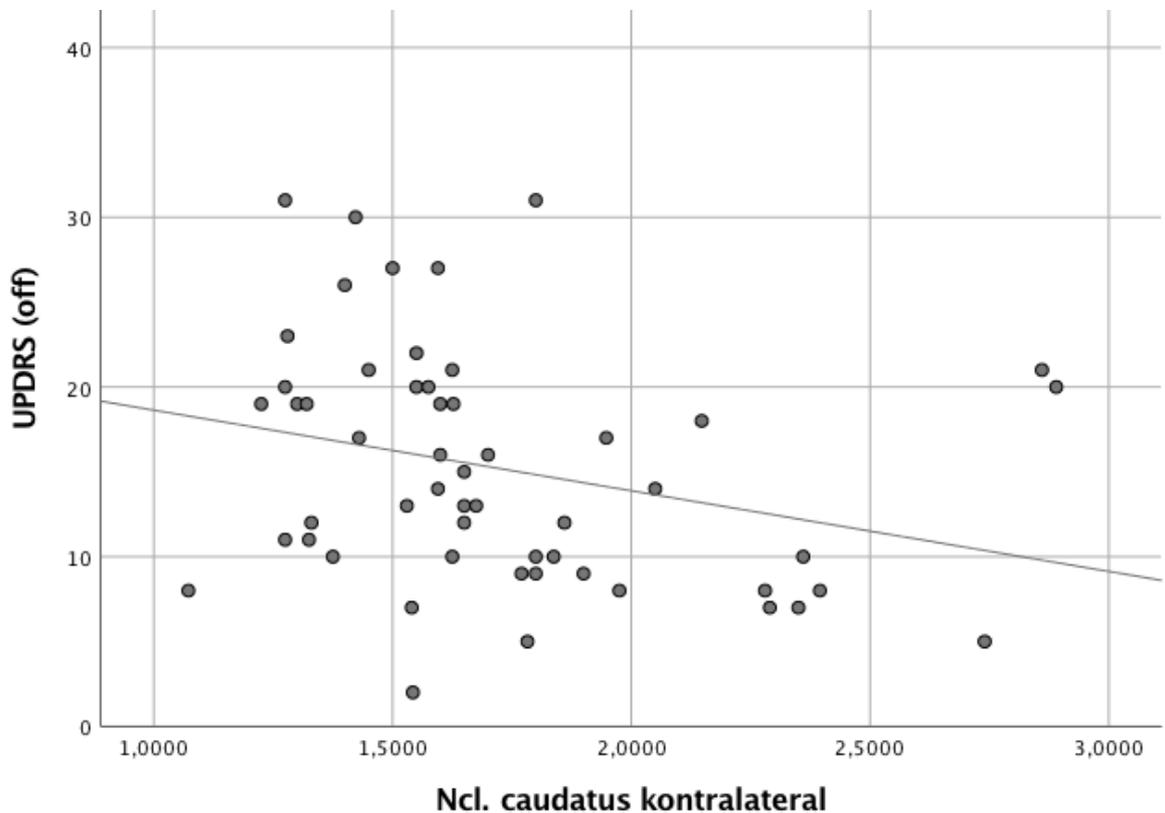


Abb.5: Korrelation zwischen den Ergebnissen der UPDRS (Teil 2) in der off-Periode der Patienten und der Intensität der $[^{123}\text{I}]\text{FP-CIT}$ -Bindung (Quotienten Zählratendichte Putamen/Okzipitallappen) im kontralateralen Ncl. caudatus über alle 54 Patienten

5. Diskussion

5.1 Kritische Wertung der Fragestellung

Die Entwicklung von kognitiv-mnestischen Defiziten im Verlauf des Morbus Parkinson und die bis heute oft nicht zufriedenstellende Therapie dieser stellen eine wesentliche Problematik von Patienten mit Morbus Parkinson dar und gehen mit einem erheblichen Verlust an Lebensqualität einher. Die Fokussierung auf das cholinerge System als alleinigen Faktor bei der Entstehung von kognitiv-mnestischen Defiziten hat in der Vergangenheit keine zufriedenstellende Lösung dieser Problematik ergeben. Als einzige pharmakologische Therapie zur Behandlung kognitiv-mnestischer Defizite und der Demenz im Rahmen des Morbus Parkinson ist der Cholinesterase-Hemmer Rivastigmin zugelassen, der jedoch nur eine begrenzte Wirksamkeit bei den kognitiven Symptomen (analog zu Therapieversuchen mit Rivastigmin beim M. Alzheimer) und zusätzlich ein beachtliches Nebenwirkungsspektrum (z.B. Nausea, Erbrechen, Tremor) aufweist [36]. Aus diesem Grund sind das dopaminerge System und seine Bedeutung für die kognitiv-mnestischen Fähigkeiten der Patienten in jüngster Zeit wieder vermehrt in den Fokus geraten. Mehrere aktuelle Studien konnten belegen, dass kognitive Einschränkungen bei de novo-Parkinson-Patienten gehäuft mit einer erniedrigten zerebralen Dopaminkonzentration einhergehen [22]. An dieser Stelle knüpft die vorliegende Studie an.

Mit der [¹²³I]FP-CIT-SPECT steht eine zugelassene Methode zur in vivo-Quantifizierung des Funktionszustandes der präsynaptischen striatalen Dopamin-Transporter zur Verfügung, deren Aussagekraft mehrfach unabhängig voneinander belegt wurde [66]. Die CERAD-PLUS-Testung erlaubt dem Untersucher, in relativ kurzer Zeit einen Überblick über verschiedenste kognitiv-mnestische Funktionen eines Patienten zu erhalten.

Eine Korrelation zwischen den Ergebnissen der [¹²³I]FP-CIT-SPECT und den Resultaten des CERAD-PLUS ist gemäß einer ausführlichen Literaturrecherche bislang nicht erfolgt. Eine weitere Neuerung besteht darin, dass in der vorliegenden Untersuchung Patienten aller Hoehn und Yahr-Stadien eingeschlossen wurden. Eine Fokussierung auf neu erkrankte Patienten, wie es in vielen vergleichbaren Studien der Fall ist, fand also in der vorliegenden Arbeit nicht statt. Auch auf eine Selektion bezüglich des Vorliegens einer leichtgradigen kognitiven Einschränkung der Patienten (engl. „mild cognitive impairment“, kurz MCI) wurde anders als in diversen anderen Arbeiten verzichtet.

Ziel dieser Arbeit war eine weitere Ergründung des Zusammenhangs zwischen dopaminergem Defizit und kognitiv-mnestischer Symptomatik der Patienten. Außerdem waren die Bedeutung der verminderten zerebralen Dopaminkonzentration für vegetative Beschwerden, persönliche Lebensqualität und Alltagsfunktion von Parkinson-Patienten Fragestellungen dieser Dissertation. Dabei stellte die Hypothese, dass zukünftig eine dopaminerge Medikation zur

Verbesserung auch des nicht-motorischen Beschwerdebilds des Morbus Parkinson beitragen könnte, eine besondere Motivation dar.

5.2 Kritische Wertung des Materials und der Methodik

5.2.1 Patientenkollektiv

Um die Einschlusskriterien der vorliegenden Studie zu erfüllen, war die Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms nach den UK Brain Bank Diagnostikkriterien für jeden teilnehmenden Patienten obligat. Da es sich hierbei wie oben erläutert um eine klinische Diagnose handelt, sind etwaige untersucherabhängige Verzerrungen nicht auszuschließen. Um diesen potentiellen Fehler möglichst klein zu halten, wurden die Patienten von mindestens zwei unterschiedlichen Neurologen untersucht und beurteilt.

Auf den Einschluss einer Kontrollgruppe mit gesunden Probanden wurde verzichtet, da bereits im Rahmen anderer Studien klar nachgewiesen werden konnte, dass gesunde Probanden in der [¹²³I]FP-CIT-SPECT eine signifikant höhere Bindungsintensität an den präsynaptischen Dopamintransportern aufweisen als Patienten mit Morbus Parkinson [66].

5.2.2 [¹²³I]FP-CIT-SPECT

Die [¹²³I]FP-CIT-SPECT ist ein etabliertes Verfahren zur Diagnoseklärung bei Patienten mit unklaren Parkinson- oder Tremor-Syndromen. Als Kontraindikationen sind lediglich Gravidität und ein offensichtlicher Mangel an Kooperationsfähigkeit zu nennen; die entstehende Strahlenbelastung ist vergleichbar mit anderen radiologischen Bildgebungen (4,35 mSv bei einem Körpergewicht von 70 kg; vgl. cCT: 2 – 4 mSv) [29]. Schwere Nebenwirkungen sind bei Verwendung der empfohlenen Aktivitätsdosis äußerst selten zu beobachten [42].

Die [¹²³I]FP-CIT-SPECT wird durch die bestehende, zugelassene Antiparkinsonmedikation des jeweiligen Patienten nicht beeinflusst, weshalb keine Notwendigkeit für ein Pausieren der Therapie bestand [15]. Relevante Wechselwirkungen werden hingegen bei gleichzeitiger Einnahme von Psychostimulanzien (z.B. Kokain, Metamphetamin), nicht-trizyklischen Antidepressiva (z.B. Venlafaxin), einigen Anästhetika (z.B. Ketamin, Isofluran) und Fentanyl beobachtet [15]. Um eine Beeinträchtigung der quantitativen oder visuellen Beurteilbarkeit der [¹²³I]FP-CIT-SPECT zu vermeiden, wurden diese Substanzen von den teilnehmenden Patienten für einen Zeitraum von mindestens fünf biologische Halbwertszeiten im Vorfeld der Untersuchung abgesetzt.

Die Datenerhebung erfolgte mittels standardisiertem ROI-Verfahren. Hierbei wurden die beiden Ncll. caudati sowie das ipsi- und kontralaterale Putamen als striatale ROI, der Okzipitallappen als Referenz-ROI definiert. Es erfolgte keine separate Unterteilung in anteriores bzw. posteriores Putamen, um die Gefahr eventueller Fehleinschätzungen durch

die geringe Größe der entstehenden ROIs zu vermeiden. Dies entspricht den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin [29]. Die berechneten spezifischen Bindungswerte wurden mit Normwerten einer zentralen Datenbank verglichen, um Verzerrungen durch Verwendung von zentrumsspezifischen Normkollektiven zu vermeiden. Zusätzlich zur semi-quantitativen Auswertung erfolgte zur Plausibilitätsprüfung - wie empfohlen - eine ausführliche visuelle Beurteilung des Befundes durch einen erfahrenen Nuklearmediziner.

5.2.3 Klinische Testung

Bei allen hier zur klinischen Testung verwendeten neuropsychologischen Tests und Fragebögen handelt es sich um validierte und im klinischen Alltag etablierte Methoden [1,6,8,17,34,46,82,83,86,100].

Die Aussagekraft von SCOPA-AUT, BDI und UPDRS basiert auf Patientenangaben, weshalb der Untersucher auf eine hohe Compliance und das Treffen von wahrheitsgetreuen Aussagen durch die Patienten angewiesen ist. Um hierbei bestmögliche Umstände zu schaffen, wurden selbstverständlich alle Patienten über die Anonymität und den vertraulichen Umgang mit ihren Angaben aufgeklärt. Weiterhin war der jeweilige Untersucher im Vorfeld der Durchführung der neuropsychologischen Tests nicht über die Ergebnisse der [¹²³I]FP-CIT-SPECT des entsprechenden Patienten informiert, um diesbezügliche Verzerrungen zu vermeiden.

5.2.4 Statistische Auswertung

Um einen Fehler der ersten Art, herbeigeführt durch die große Anzahl an durchgeführten Korrelationen, zu vermeiden, wurde für die Korrelationen [¹²³I]FP-CIT-SPECT vs. CERAD-PLUS (s. 4.1.2) bzw. [¹²³I]FP-CIT-SPECT vs. SCOPA-AUT (s. 4.2.2) die Bonferroni-Korrektur für multiple Korrelationen verwendet (s.o.).

Bei der Auswertung der CERAD-PLUS-Daten wurde mit absoluten Werten gerechnet und somit analog zu den vorliegenden [¹²³I]FP-CIT-SPECT-Daten auf eine Korrektur hinsichtlich Alter, Ausbildung oder Geschlecht verzichtet, um diesbezügliche Verzerrungen der Korrelationen auszuschließen.

5.3 Kritische Wertung der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie war es uns möglich, mehrere signifikante Zusammenhänge zwischen einzelnen CERAD-PLUS-Untertests und den [¹²³I]FP-CIT-SPECT-Daten und somit der Dichte der präsynaptischen nigrostriatalen Dopamintransporter (DAT) nachzuweisen.

Der Untertest „Wortliste Lernen Total“ korrelierte signifikant mit der Bindungsintensität des [¹²³I]FP-CIT an die DAT im ipsilateralen Putamen. Des Weiteren fanden sich signifikante

Korrelationen zwischen dem Untertest „Figuren Savings“ und der FP-CIT-Anreicherung sowohl des ipsi- als auch des kontralateralen Putamens. Weitere Korrelationen zwischen CERAD-PLUS-Untertests und spezifischer DAT-Bindung wiesen ebenfalls hohe Korrelationskoeffizienten auf, erreichten allerdings nicht das Bonferroni-korrigierte Signifikanzlevel. Dies lässt sich möglicherweise durch die vergleichsweise niedrige Anzahl an in die Studie eingeschlossenen Patienten erklären.

Die gezeigten Korrelationen weisen wie diverse aktuelle Studien [22,31,56,59,70,71,76,87] auf eine deutliche Rolle der verminderten zerebralen Dopaminkonzentration für die Entwicklung kognitiv-mnestischer Defizite im Rahmen des Morbus Parkinson hin. Darüber hinaus existieren Studien, welche einen positiven Effekt einer dopaminergen Medikation auf kognitive Funktionen – insbesondere in den Bereichen Arbeitsgedächtnis, phonematische Flüssigkeit, exekutive und visuokonstruktive Fähigkeiten – bei Patienten mit Morbus Parkinson nachweisen konnten [24,60,62]. Beides legt nahe, dass neben dem bekannten Einfluss des cholinergen Systems auch die dopaminerge Degeneration erhebliche Relevanz für die Ausbildung derartiger Defizite im Laufe der Parkinsonerkrankung besitzt (sog. „dual syndrome hypothesis“ [55]). Der zerebrale Dopaminmangel scheint dabei vor allem in einer Verschlechterung der exekutiven Funktionen der Patienten zu resultieren, während Gedächtnisstörungen und Defizite der Sprachfunktion auf eine cholinerge Minderinnervation zurückzuführen sind und von einer Therapie mit dem Anticholinergikum Rivastigmin profitieren [4,36]. Bei Untermauerung dieser Beobachtungen durch weitere klinische Studien könnte im nächsten Schritt die Entwicklung bzw. Optimierung einer entsprechenden dopaminergen Therapie zur Behandlung der genannten Einschränkungen beitragen.

Bei den Patientenangaben zu den einzelnen SCOPA-AUT-Items fanden sich ebenfalls signifikante Korrelationen mit den Ergebnissen der [¹²³I]FP-CIT-SPECT (s. 4.2.2). So erfüllten die Korrelationen zwischen vier Items des Fragebogens und der spezifischen DAT-Bindung im ipsilateralen Putamen die Bedingungen des Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveaus. Im Einzelnen handelte es sich hierbei um zwei Fragen zu gastrointestinalen (Item 5: „Verstopfung“ bzw. Item 6: „Verstärktes Pressen notwendig“) und zwei Fragen zu sexuellen Funktionseinschränkungen (Item 22: „Erektionsstörungen“ bzw. Item 23: „Samenerguss nicht möglich“) der Patienten. Auch bei den übrigen Korrelationen zu dieser Fragestellung ergaben sich viele weitere Koeffizienten, die auf einen Zusammenhang zwischen dopaminerner Degeneration und vegetativer Symptomatik der Patienten schließen lassen, ohne nach dem Bonferroni-korrigierten Level als signifikant zu gelten. Hierbei sei erneut auf das verhältnismäßig kleine Patientenkollektiv verwiesen.

In der Zusammenschau mit Ergebnissen neuester Studien lässt sich schließen, dass der Untergang des dopaminergen Systems wesentlich zum autonomen Beschwerdebild des

Morbus Parkinson beiträgt [47,58]. Die vorliegende Studie weist besonders auf die Beteiligung an gastrointestinalen und sexuellen Einschränkungen hin. Für eine etwaige dopaminerge Therapie wird zu berücksichtigen sein, dass das breite Spektrum der vegetativen Symptomatik der Patienten auf eine entsprechende Behandlung nach bisherigem Kenntnisstand in sehr verschiedenem Ausmaß anspricht. Die Beschwerden können sich bessern, sistieren oder sogar verstärken [47,57]. Hier erscheint eine weitere Untersuchung zur Klärung der Evidenz einer dopaminergen Therapie im Rahmen von Studien mit größeren Patientenkollektiven als unabdingbar.

Bei der Analyse der Korrelationen zwischen den Resultaten des BDI und den Daten der [¹²³I]FP-CIT-SPECT ergaben sich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Zusammenhänge (s. 4.3.2). Dies erscheint auf den ersten Blick nicht unbedingt plausibel, da in der Literatur überwiegend die Meinung dominiert, dass sich eine dopaminerge Therapie bei Patienten mit IPD positiv auf den Verlauf der depressiven Symptomatik auswirkt [85,95]. Die Studienlage zu dieser Frage ist jedoch nicht abschließend geklärt, da nicht alle Untersuchungen die Wirksamkeit der dopaminergen Behandlung bestätigen [21]. Die Bedeutung des dopaminergen Systems für die Ätiologie der Depression beim Morbus Parkinson ist ebenfalls umstritten. Einerseits wurde bei Patienten mit Morbus Parkinson und entwickelter Depression oder Angststörung eine signifikante Erniedrigung des striatalen Dopaminlevels gegenüber Morbus Parkinson-Patienten ohne Depression gefunden [30,37,63,78,101]. Andererseits existieren auch vereinzelte Studien, die das Ergebnis der vorliegenden Dissertation stützen und keinen Zusammenhang zwischen dopaminerner Degeneration und depressivem Beschwerdebild nachweisen konnten [74].

Bezüglich der Ergebnisse dieser Studie ist die Möglichkeit einer Verzerrung durch aus Schamgefühl getätigte, nicht wahrheitsgemäße Aussagen von Seite der teilnehmenden Patienten kritisch anzumerken. Dieser Aspekt könnte das Fehlen von signifikanten Zusammenhängen zwischen dem Ausmaß der Depression und der striatalen DAT-Dichte möglicherweise erklären.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Ätiologie und die Therapieoptionen depressiver Störungen im Rahmen des Morbus Parkinson weiterhin in großen Teilen unverstanden bleiben und auch in Zukunft Gegenstand von Forschungsprojekten sein sollten.

Im letzten Teil der Studie wurden die Korrelationen zwischen den Ergebnissen des zweiten Teils der UPDRS (Aktivitäten des täglichen Lebens; getrennt in on- und off-Perioden ermittelt) und denen der [¹²³I]FP-CIT-SPECT analysiert. Hierbei zeigten sich hochsignifikante Zusammenhänge.

Die Korrelationen der UPDRS im off-Stadium der Erkrankung mit der Intensität der FP-CIT-Bindung im ipsi- bzw. kontralateralen Ncl. caudatus erwiesen sich als statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$). Die Betrachtung der weiteren Korrelationen zwischen UPDRS (sowohl in der on- als auch in der off-Periode) und allen vier untersuchten Hirnarealen ergab ebenfalls einige statistisch signifikante Zusammenhänge (s. 4.4.2).

Dieses Ergebnis bestätigt unsere Vermutung, dass der Untergang des dopaminergen Systems als zentrales pathophysiologisches Korrelat des Morbus Parkinson nicht nur eine zentrale Rolle für die motorische Symptomatik (erfasst in Teil 3 der UPDRS), sondern auch für die zunehmende Behinderung der Patienten im Alltag einnimmt. Diese resultiert für die Betroffenen in einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität und bedarf einer besonderen Aufmerksamkeit durch den jeweiligen behandelnden Neurologen. Auch unter diesen Gesichtspunkten wird eine Optimierung der dopaminergen Therapie der Patienten zukünftig zu diskutieren sein.

5.4 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Dissertation konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen kognitiv-mnestischen Defiziten und der nigrostriatalen Dopamintransporterdichte bei Patienten mit Morbus Parkinson nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigte sich ein bedeutender Einfluss der präsynaptischen DAT-Dichte auf autonome und alltägliche Funktionen der Betroffenen.

6. Literaturverzeichnis

1. Aebi C, Monsch AU, Opwis K (2002) Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP, eine Multi-Center Studie.
2. Aghazadeh Y (2013) Vagus-evozierte Potentiale zur Frühdiagnose der Alzheimer Erkrankung (urn:nbn:de:bvb:20-opus-85038). Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg. URL: urn:nbn:de:bvb:20-opus-85038
3. Armstrong RA (2014) When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic Physiol Opt* 34:502–508
4. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA (2019) Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA* 322:1589–1599
5. Atkinson RC, Shiffrin RM (1971) The control of short-term memory. *Sci Am* 225:82–90
6. Barth S, Schönknecht P, Pantel J, Schröder J (2005) [Mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation of the CERAD-NP test battery]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 73:568–576
7. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561–571
8. Beck AT, Steer RA (1984) Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol* 40:1365–1367
9. Beck AT, Steer RA, Hautzinger M (2001) Beck-Depressions-Inventar (BDI): Testhandbuch. 2., überarb. Aufl., 1. Nachdr edition. Huber, Bern
10. Becker G, Müller A, Braune S, Büttner T, Benecke R, Greulich W, Klein W, Mark G, Rieke J, Thümler R (2002) Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 249 Suppl 3:III/40-48
11. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Rodríguez J, Molina J-A, Gabriel R, Morales J-M, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group (2003) Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 18:267–274
12. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F (1973) Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 20:415–455
13. Berres M, Monsch AU, Bernasconi F, Thalmann B, Stähelin HB (2000) Normal ranges of neuropsychological tests for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Stud Health Technol Inform* 77:195–199
14. Bohnen NI, Kanel P, Müller MLTM (2018) Molecular Imaging of the Cholinergic System in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 141:211–250
15. Booij J, Kemp P (2008) Dopamine transporter imaging with [(123)I]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:424–438
16. Bosboom JLW, Stoffers D, Wolters EC (2004) Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 111:1303–1315
17. Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Danglis I, Karakasis H, Milioni D, Falup-Pecurariu C (2016) Self-reported autonomic symptoms in Parkinson's disease: properties of the SCOPA-AUT scale. *Hippokratia* 20:115–120
18. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K (2004) Stages in the development

of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318:121–134

19. Chang L-T (1978) A Method for Attenuation Correction in Radionuclide Computed Tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science* 25:638–643
20. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV, National Institute for Clinical Excellence (2006) Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 5:235–245
21. Chung SJ, Asgharnejad M, Bauer L, Ramirez F, Jeon B (2016) Evaluation of rotigotine transdermal patch for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 17:1453–1461
22. Chung SJ, Yoo HS, Oh JS, Kim JS, Ye BS, Sohn YH, Lee PH (2018) Effect of striatal dopamine depletion on cognition in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 51:43–48
23. Clarke CE, Davies P (2000) Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:590–594
24. Costa A, Peppe A, Dell'Agnello G, Caltagirone C, Carlesimo GA (2009) Dopamine and cognitive functioning in de novo subjects with Parkinson's disease: effects of pramipexole and pergolide on working memory. *Neuropsychologia* 47:1374–1381
25. D'Amelio M, Ragonese P, Morgante L, Reggio A, Callari G, Salemi G, Savettieri G (2006) Long-term survival of Parkinson's disease: a population-based study. *J Neurol* 253:33–37
26. de Lau LML, Breteler MMB (2006) Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5:525–535
27. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA (1997) Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:10–15
28. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2016) S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinsonsyndrom.
29. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V., Herausgeber (2017) S1-Leitlinie: SPECT-Untersuchungen mit dem 123I-markierten TM Dopamintransporter-Liganden FP-CIT (DaTSCAN). AWMF online
30. Di Giuda D, Camardese G, Bentivoglio AR, Cocciolillo F, Guidubaldi A, Pucci L, Bruno I, Janiri L, Giordano A, Fasano A (2012) Dopaminergic dysfunction and psychiatric symptoms in movement disorders: a 123I-FP-CIT SPECT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39:1937–1948
31. Ding W, Ding L-J, Li F-F, Han Y, Mu L (2015) Neurodegeneration and cognition in Parkinson's disease: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 19:2275–2281
32. Dissanayaka NNW, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, Marsh R, Mellick GD (2010) Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord* 25:838–845
33. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM (2007) Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 68:384–386
34. Ehrensperger MM, Berres M, Taylor KI, Monsch AU (2010) Early detection of Alzheimer's disease with a total score of the German CERAD. *Journal of the International Neuropsychological Society* 16:910–920

35. Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, Maraganore DM, McDonnell SK, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA (2003) Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. *Arch Neurol* 60:91–96
36. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R (2004) Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351:2509–2518
37. Erro R, Pappatà S, Amboni M, Vicidomini C, Longo K, Santangelo G, Picillo M, Vitale C, Moccia M, Giordano F, Brunetti A, Pellecchia MT, Salvatore M, Barone P (2012) Anxiety is associated with striatal dopamine transporter availability in newly diagnosed untreated Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 18:1034–1038
38. Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, Herausgeber (1987) Recent developments in Parkinson's disease. Volume II Volume II. Macmillan Healthcare Information, Florham Park
39. Fall PA, Axelson O, Fredriksson M, Hansson G, Lindvall B, Olsson JE, Granérus AK (1996) Age-standardized incidence and prevalence of Parkinson's disease in a Swedish community. *J Clin Epidemiol* 49:637–641
40. 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
41. Goetz CG (1986) Charcot on Parkinson's disease. *Mov Disord* 1:27–32
42. Grosset DG, Tatsch K, Oertel WH, Tolosa E, Bajaj N, Kupsch A, O'Brien JT, Seibyl J, Walker Z, Sherwin P, Chen C, Grachev ID (2014) Safety analysis of 10 clinical trials and for 13 years after first approval of ioflupane 123I injection (DaTscan). *J Nucl Med* 55:1281–1287
43. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L, Gannon B, Jones DH, Jennum P, Jordanova A, Jönsson L, Karampampa K, Knapp M, Kobelt G, Kurth T, Lieb R, Linde M, Ljungcrantz C, Maercker A, Melin B, Moscarelli M, Musayev A, Norwood F, Preisig M, Pugliatti M, Rehm J, Salvador-Carulla L, Schlehofer B, Simon R, Steinhausen H-C, Stovner LJ, Vallat J-M, Van den Bergh P, den Bergh PV, van Os J, Vos P, Xu W, Wittchen H-U, Jönsson B, Olesen J, CDBE2010Study Group (2011) Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 21:718–779
44. Hacke W, Herausgeber *Neurologie*. 14., überarbeitete Auflage edition.
45. Halldin C, Gulyás B, Langer O, Farde L (2001) Brain radioligands--state of the art and new trends. *Q J Nucl Med* 45:139–152
46. Harrison MB, Wylie SA, Frysinger RC, Patrie JT, Huss DS, Currie LJ, Wooten GF (2009) UPDRS activity of daily living score as a marker of Parkinson's disease progression. *Movement Disorders* 24:224–230
47. Hinkle JT, Perepezko K, Mills KA, Mari Z, Butala A, Dawson TM, Pantelyat A, Rosenthal LS, Pontone GM (2018) Dopamine transporter availability reflects gastrointestinal dysautonomia in early Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 55:8–14
48. Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17:427–442
49. Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S, Glocker FX (2020) *Neurologie compact: Für Klinik und Praxis*.

50. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:181–184
51. Isaacs B, Kennie AT (1973) The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry* 123:467–470
52. Jankovic J, Kapadia AS (2001) Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 58:1611–1615
53. Jost WH (2013) Urological problems in Parkinson's disease: clinical aspects. *J Neural Transm (Vienna)* 120:587–591
54. Kaplan, Goodglass, Weintraub (1983) Boston Naming Test. Lea & Febinger, Philadelphia
55. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW (2013) Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis* 11:79–92
56. Kim H, Oh M, Oh JS, Moon H, Chung SJ, Lee CS, Kim JS (2019) Association of striatal dopaminergic neuronal integrity with cognitive dysfunction and cerebral cortical metabolism in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Nucl Med Commun* 40:1216–1223
57. Kim R, Jeon B (2017) Nonmotor Effects of Conventional and Transdermal Dopaminergic Therapies in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 134:989–1018
58. Kim R, Jun J-S (2019) Association of autonomic symptoms with presynaptic striatal dopamine depletion in drug-naive Parkinson's disease: An analysis of the PPMI data. *Auton Neurosci* 216:59–62
59. Kübler D, Schroll H, Buchert R, Kühn AA (2017) Cognitive performance correlates with the degree of dopaminergic degeneration in the associative part of the striatum in non-demented Parkinson's patients. *J Neural Transm (Vienna)* 124:1073–1081
60. Lange KW, Robbins TW, Marsden CD, James M, Owen AM, Paul GM (1992) L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 107:394–404
61. Levy G, Tang M-X, Louis ED, Côté LJ, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K (2002) The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 59:1708–1713
62. Lewis SJG, Slabosz A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM (2005) Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 43:823–832
63. Lian T-H, Guo P, Zuo L-J, Hu Y, Yu S-Y, Liu L, Jin Z, Yu Q-J, Wang R-D, Li L-X, Piao Y-S, Zhang W (2018) An Investigation on the Clinical Features and Neurochemical Changes in Parkinson's Disease With Depression. *Front Psychiatry* 9:723
64. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M (2013) *Neurologie. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage* edition. Thieme, Stuttgart
65. Mattle H, Mumenthaler M, Schroth G (2013) *Neurologie. 13., vollständig überarbeitete Auflage* edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
66. Mo SJ, Linder J, Forsgren L, Larsson A, Johansson L, Riklund K (2010) Pre- and postsynaptic dopamine SPECT in the early phase of idiopathic parkinsonism: a population-based study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:2154–2164
67. Mohs, RC Assessing changes in Alzheimer's disease: Memory and language. American

Psychological Association, Washington, DC

68. Morgante L, Rocca WA, Di Rosa AE, De Domenico P, Grigoletto F, Meneghini F, Reggio A, Savettieri G, Castiglione MG, Patti F (1992) Prevalence of Parkinson's disease and other types of parkinsonism: a door-to-door survey in three Sicilian municipalities. The Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. *Neurology* 42:1901–1907
69. Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A (1988) Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull* 24:641–652
70. Nicastro N, Manuel AL, Garibotto V, Burkhard PR, Schnider A (2018) Consolidation of a Learned Skill Correlates with Dopamine SPECT Uptake in Early Parkinson's Disease. *J Clin Neurol* 14:505–512
71. Nobili F, Campus C, Arnaldi D, De Carli F, Cabassi G, Brugnolo A, Dessi B, Morbelli S, Sambuceti G, Abbruzzese G, Rodriguez G (2010) Cognitive-nigrostriatal relationships in de novo, drug-naïve Parkinson's disease patients: a [¹²³I]FP-CIT SPECT study. *Mov Disord* 25:35–43
72. Pagano G, Politis M (2018) Molecular Imaging of the Serotonergic System in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 141:173–210
73. Papatsoris AG, Deliveliotis C, Singer C, Papapetropoulos S (2006) Erectile dysfunction in Parkinson's disease. *Urology* 67:447–451
74. Park SB, Kwon K-Y, Lee J-Y, Im K, Sunwoo J-S, Lee KB, Roh H, Ahn M-Y, Park S, Kim S-J, Oh JS, Kim JS (2019) Lack of association between dopamine transporter loss and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease: a detailed PET analysis of 12 striatal subregions. *Neurol Sci* 40:311–317
75. Parkinson J (2002) An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14:223–236; discussion 222
76. Pellecchia MT, Picillo M, Santangelo G, Longo K, Moccia M, Erro R, Amboni M, Vitale C, Vicidomini C, Salvatore M, Barone P, Pappatà S (2015) Cognitive performances and DAT imaging in early Parkinson's disease with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Acta Neurol Scand* 131:275–281
77. Pflüger M, Aebi C, Monsch AU (2003) Klinisches Untersuchungsverfahren. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 32:64–66
78. Picillo M, Santangelo G, Erro R, Cozzolino A, Amboni M, Vitale C, Barone P, Pellecchia MT (2017) Association between dopaminergic dysfunction and anxiety in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 37:106–110
79. Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kühn A, Lüdemann L, Arnold G, Wernecke K-D, Kupsch A, Felix R, Venz S (2005) Combined ¹²³I-FP-CIT and ¹²³I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm (Vienna)* 112:677–692
80. Ramani L, Malek N, Patterson J, Nissen T, Newman EJ (2017) Relationship between [¹²³I]-FP-CIT SPECT and clinical progression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 135:400–406
81. Reitan RM (1955) The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol* 19:393–394
82. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H (1998) On the Validity of the Beck Depression Inventory. *Psychopathology* 31:160–168

83. Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, Frades-Payo B, de Pedro-Cuesta J, Martinez-Martin P, Longitudinal Parkinson's Disease Patient Study, Estudio Longitudinal de Pacientes con Enfermedad da Parkinson Group (2010) Independent validation of the scales for outcomes in Parkinson's disease-autonomic (SCOPA-AUT). *Eur J Neurol* 17:194–201
84. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL (1984) A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 141:1356–1364
85. Schaeffer E, Berg D (2017) Dopaminergic Therapies for Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *CNS Drugs* 31:551–570
86. Schmid NS, Ehrensperger MM, Berres M, Beck IR, Monsch AU (2014) The Extension of the German CERAD Neuropsychological Assessment Battery with Tests Assessing Subcortical, Executive and Frontal Functions Improves Accuracy in Dementia Diagnosis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra* 4:322–334
87. Siepel FJ, Brønnick KS, Booij J, Ravina BM, Lebedev AV, Pereira JB, Grüner R, Aarsland D (2014) Cognitive executive impairment and dopaminergic deficits in de novo Parkinson's disease. *Mov Disord* 29:1802–1808
88. Skorvanek M, Martinez-Martin P, Kovacs N, Zezula I, Rodriguez-Violante M, Corvol J-C, Taba P, Seppi K, Levin O, Schrag A, Aviles-Olmos I, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, Aschermann Z, Benchetrit E, Benoit C, Bergareche-Yarza A, Cervantes-Arriaga A, Chade A, Cormier F, Datieva V, Gallagher DA, Garretto N, Gdovinova Z, Gershanik O, Grofik M, Han V, Kadastik-Eerme L, Kurtis MM, Mangone G, Martinez-Castrillo JC, Mendoza-Rodriguez A, Minar M, Moore HP, Muldmaa M, Mueller C, Pinter B, Poewe W, Rallmann K, Reiter E, Rodriguez-Blazquez C, Singer C, Valkovic P, Goetz CG, Stebbins GT (2018) Relationship between the MDS-UPDRS and Quality of Life: A large multicenter study of 3206 patients. *Parkinsonism Relat Disord* 52:83–89
89. Spiegel J, Hellwig D, Möllers M-O, Behnke S, Jost W, Fassbender K, Samnick S, Dillmann U, Becker G, Kirsch C-M (2006) Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain* 129:1188–1193
90. Spreen O, Benton, Arthur (1977) Manual of instructions for the Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia. University of Victoria, Victoria
91. Stögbauer J, Rosar F, Dillmann U, Faßbender K, Ezziddin S, Spiegel J (2020) Striatal dopamine transporters and cognitive function in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*
92. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology (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. Suratos CTR, Saranza GRM, Sumalapao DEP, Jamora RDG (2018) Quality of life and Parkinson's disease: Philippine translation and validation of the Parkinson's disease questionnaire. *J Clin Neurosci* 54:156–160
94. Tatsch K, Bartenstein P, Brust P, Coenen HH (2010) SPECT-Untersuchungen mit dem 123I -markierten Dopamintransporter Liganden FP-CIT (DaTSCAN).
95. Titova NV (2015) [A current view on dopamine receptor agonists in the treatment of Parkinson's disease]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 115:76–83

96. Treglia G, Stefanelli A, Cason E, Cocciolillo F, Di Giuda D, Giordano A (2011) Diagnostic performance of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in differential diagnosis between Parkinson's disease and multiple-system atrophy: a systematic review and a meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 113:823–829
97. Turner B (1968) *Pathology of paralysis agitans*. North-Holland Publishing Company, John Wiley & Sons Inc, Amsterdam, New York
98. Van Laere KJ, Warwick J, Versijpt J, Goethals I, Audenaert K, Van Heerden B, Dierckx R (2002) Analysis of clinical brain SPECT data based on anatomic standardization and reference to normal data: an ROC-based comparison of visual, semiquantitative, and voxel-based methods. *J Nucl Med* 43:458–469
99. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ (2007) Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 69:333–341
100. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ (2004) Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord* 19:1306–1312
101. Vriend C, Raijmakers P, Veltman DJ, van Dijk KD, van der Werf YD, Foncke EMJ, Smit JH, Berendse HW, van den Heuvel OA (2014) Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to reduced [¹²³I]FP-CIT binding in the caudate nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85:159–164

7. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BDI	Beck Depressions Inventar
bzw.	Beziehungsweise
cCT	kranielle Computertomographie
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
cm	Zentimeter
DAT	Dopamin Reuptake-Transporter
dt.	deutsch
DSM	Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen
engl.	englisch
etc.	et cetera
FP-CIT	Fluorpropyl-Carbomethoxy-Iodophenyl-Tropan
GBq	Giga-Becquerel
h	Stunde
H&Y	Hoehn & Yahr
Hz	Hertz
I	Iod
IPD	Idiopathic Parkinson's disease
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
K _i	Bindungsaffinität
L-Dopa	Levodopa
MBq	Mega-Becquerel
MCI	Mild cognitive impairment
mg	Milligramm
MIBG	Metaiodobenzylguanidine
M. Parkinson	Morbus Parkinson
n	Anzahl der Merkmalsausprägungen
Ncl.	Nucleus
Ncll.	Nuclei
nM	Nanomolar
PD	Parkinson's disease
p-Wert	Signifikanzwert
r	Korrelationskoeffizient
ROI	Region of interest
s	Standardabweichung
s.	siehe

SCOPA-AUT	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic
s.o.	siehe oben
sog.	sogenannte
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
\bar{X}	Mittelwert
z.B.	zum Beispiel

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Korrelation zwischen den Patientenergebnissen im CERAD-PLUS-Untertest „Wortliste Lernen Total“ und der Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung (Quotienten Zählratendichte Putamen/Okzipitallappen) im ipsilateralen Putamen über alle 54 Patienten

Abbildung 2: Korrelation zwischen den Patientenergebnissen im CERAD-PLUS-Untertest „Figuren Savings“ und der Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung (Quotienten Zählratendichte Putamen/Okzipitallappen) im ipsilateralen Putamen über alle 54 Patienten

Abbildung 3: Korrelation zwischen den Patientenergebnissen im CERAD-PLUS-Untertest „Figuren Savings“ und der Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung (Quotienten Zählratendichte Putamen/Okzipitallappen) im kontralateralen Putamen über alle 54 Patienten

Abbildung 4: Korrelation zwischen den Ergebnissen der UPDRS (Teil 2) in der off-Periode der Patienten und der Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung (Quotienten Zählratendichte Ncl. caudatus/Okzipitallappen) im ipsilateralen Ncl. Caudatus über alle 54 Patienten

Abbildung 5: Korrelation zwischen den Ergebnissen der UPDRS (Teil 2) in der off-Periode der Patienten und der Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung (Quotienten Zählratendichte Ncl. caudatus/Okzipitallappen) im kontralateralen Ncl. Caudatus über alle 54 Patienten

9. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung in den vier untersuchten Hirnregionen (Quotienten Zählratendichte jeweilige Hirnregion/Okzipitallappen), bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv von 54 Patienten
- Tabelle 2: Korrelation der Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung in den vier untersuchten Hirnregionen (Quotienten Zählratendichte jeweilige Hirnregion/Okzipitallappen) mit dem Alter der Patienten (n = 54) zum Untersuchungszeitpunkt
- Tabelle 3: Ergebnisse (absolute Werte) der einzelnen Untertests des CERAD-PLUS, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv von 54 Patienten
- Tabelle 4: Erreichte Resultate des Patientenkollektivs in den jeweiligen CERAD-PLUS-Untertests verglichen mit einem in Alter, Geschlecht und Ausbildung korrigiertem Normkollektiv (also relative Werte), beschrieben als Mittelwerte und Standardabweichungen
- Tabelle 5: Korrelation der CERAD-PLUS-Ergebnisse mit der Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung (Quotienten Zählratendichte ipsi- bzw. kontralaterales Putamen/Okzipitallappen) im ipsi- bzw. kontralateralen Putamen
- Tabelle 6: Antworten der eingeschlossenen Patienten auf die einzelnen Fragestellungen des SCOPA-AUT
- Tabelle 7: Korrelation der Scores der einzelnen SCOPA-AUT-Items mit der Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung (Quotienten Zählratendichte ipsi- bzw. kontralaterales Putamen/Okzipitallappen) im ipsi- bzw. kontralateralen Putamen
- Tabelle 8: Korrelation der Ergebnisse des BDI mit der Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung (Quotienten Zählratendichte Putamina bzw. Ncl. caudatus/Okzipitallappen) in den vier untersuchten Hirnarealen, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv von 54 Patienten
- Tabelle 9: Korrelation der Ergebnisse der „Unified Parkinson Disease Rating Scale (Teil 2)“ mit der Intensität der [¹²³I]FP-CIT-Bindung (Quotienten Zählratendichte Putamina bzw. Ncl. caudatus/Okzipitallappen) in den vier untersuchten Hirnarealen; jeweils in on- und off-Perioden der Erkrankung (n = 54)

10. Publikation

Diese Dissertation wurde in der peer-reviewten Fachzeitschrift ‚Acta neurologica scandinavica‘ publiziert [91]:

Stoegbauer J, Rosar F, Dillmann U, Faßbender K, Ezzidin S, Spiegel J. Striatal dopamine transporters and cognitive function in Parkinson’s disease. Acta Neurologica Scandinavica. 2020; 142(4): 385-391

11. Anhang

11.1 UK (United Kingdom) Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria [50]

1. Schritt: Diagnose des Parkinsonsyndroms

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

2. Schritt: Ausschlusskriterien für ein 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 Babinskizeichen
- Zerebraler Tumor oder kommunizierender Hydrozephalus in der kraniellen Bildgebung
- Kein Ansprechen auf hohe Levodopa-Dosen
- MPTP-Exposition

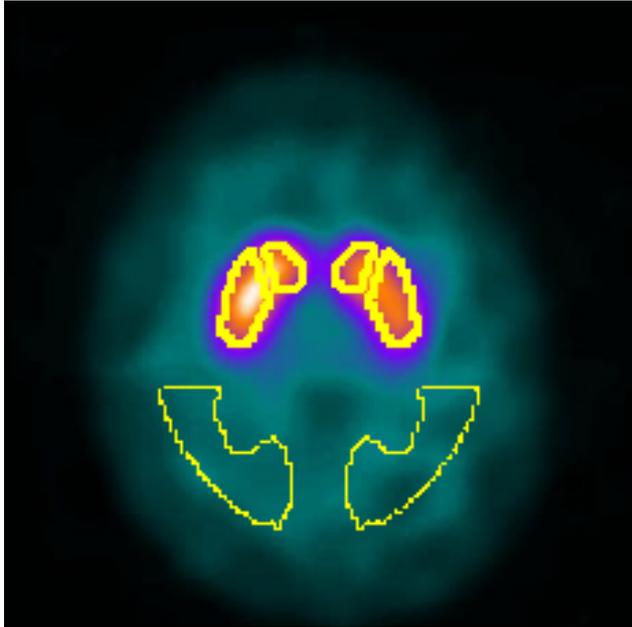
3. Schritt: Supportive positive Kriterien für einen Morbus Parkinson

(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

11.2 Beispiel einer [¹²³I]FP-CIT-SPECT bei einem Patienten mit M. Parkinson



[¹²³I]FP-CIT-SPECT eines 45-jährigen männlichen Patienten mit IPD (H&Y Stadium 1; Tremordominanztyp)

Erläuterung:

Putamina: ventromedial, dick gelb umrandet

Ncll. caudati: ventrolateral, dick gelb umrandet

Okzipitallappen (Referenzregion): dorsal, dünn gelb umrandet

11.3 CERAD-Plus Testbatterie [69]

ID-Nr.:

Initialen Testperson:

Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Name, Vorname Untersucher/-in _____

CERAD-Plus

The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

Neuropsychologische Testbatterie

mit zusätzlichen Tests (Plus):

- Trail Making Test A, B
- Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)

Copyright 1987
Revised edition, January, 2005

Anwendungs- und Bewertungs-Manual

für die

Neuropsychologische Testbatterie CERAD-Plus

Allgemeine Instruktionen

Alle CERAD-Aufgaben müssen in ihrer entsprechenden Reihenfolge durchgeführt werden. Ferner muss die gesamte CERAD-Batterie immer **vor** allen anderen neuropsychologischen Tests, welche an den jeweiligen klinischen Zentren verwendet werden, durchgeführt werden. Die Versuchsleiter, welche die Untersuchung mit der Testbatterie durchführen, sollen die TP dazu ermutigen die Aufgaben zu beenden, ohne aber die Testsituation noch mehr zu belasten. Sie sollen neutrale Aufforderungen zur Unterstützung der TP anbieten, wenn eine TP eine Aufgabe nicht erfüllen kann. Ein Feedback für die TP sollte positiv sein, darf aber **keine** Information über die Richtigkeit der Antwort enthalten.

Angemessene Sätze, welche verwendet werden können, sind: "**Das ist gut!**" oder "**Sie machen das ausgezeichnet!**". Ausserdem müssen die Bewertungsblätter ausserhalb des Sichtfeldes der TP plziert werden.

ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Seite 3

0. Zusammenfassung der Tests

	Durchgeführte Tests		Nicht durchgeführte Tests			
	Score = 0	Score = > 0	Körperliche Behinderung (Welche?)	Nicht kooperativ	Kognitiv beeinträchtigt	Andere Gründe (Welche?)
1. Verbale Flüssigkeit	0	1	2	3	4	5
2. Boston Naming Test	0	1	2	3	4	5
3. Mini-Mental Status	0	1	2	3	4	5
4. Wortliste Lernen	0	1	2	3	4	5
5. Figuren Abzeichnen	0	1	2	3	4	5
6. Wortliste Abrufen	0	1	2	3	4	5
7. Wortliste Wiedererkennen	0	1	2	3	4	5
8. Figuren Abrufen	0	1	2	3	4	5
9. Trail Making Test A	0	1	2	3	4	5
10. Trail Making Test B	0	1	2	3	4	5
11. Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)	0	1	2	3	4	5

Kommentar: _____

1. Verbale Flüssigkeit: Kategorie 'Tiere'

Dieser Test misst einerseits Störungen in der verbalen Produktion, andererseits ist es ein Test zur Untersuchung des semantischen Gedächtnis und der Sprache.

Instruktion:

"Ich werde Ihnen eine Kategorie nennen und möchte, dass Sie so schnell Sie können alle Dinge aufzählen, die in diese Kategorie gehören. Wenn ich zum Beispiel 'Kleidungsstücke' sage, können Sie 'Hemd', 'Krawatte' oder 'Hut', usw. aufzählen. Können Sie mir weitere Kleidungsstücke nennen?"

Warten Sie bis die TP **zwei** Wörter genannt hat. Gelingt es ihr, dann sagen Sie, dass die Antworten korrekt sind und fahren sie mit dem eigentlichen Test (**Kategorie 'Tiere'**) fort. Nennt die TP ein falsches Wort oder gibt eine unpassende Antwort, korrigieren sie die Antwort und wiederholen sie die Instruktion. Misslingt es der TP abermals zu antworten, wiederholen sie die Instruktion ein zweites Mal. Wenn es eindeutig wird, dass die TP die Instruktion immer noch nicht versteht, beenden sie diese Aufgabe und klären sie ab, weshalb dies so ist.

Wenn sie überzeugt sind, dass die TP die Aufgabe versteht und zwei Wörter genannt hat, die Kleidungsstücke bezeichnen, sagen Sie:

"Gut! Ich möchte Sie nun bitten, mir alle Dinge aufzuzählen, die zu einer anderen Kategorie gehören nämlich zur Kategorie 'Tiere'. Sie haben eine Minute Zeit. Sind Sie bereit? Bitte beginnen Sie!"

Die Bearbeitungszeit dieses Tests ist auf 60 Sekunden beschränkt. Hört die TP vor Ablauf dieser Zeit auf, ermutigen Sie sie weitere Wörter zu finden. Nennt er/sie länger als 15 Sekunden keine Tiere, wiederholen Sie die Instruktion ("**Zählen Sie mir alle Tiere auf, die Ihnen in den Sinn kommen**"). Auch wenn die Instruktion während der Untersuchung wiederholt werden muss, wird kein Zeitzuschlag gewährt!

Bewertung:

Im Verlaufsprotokoll werden die Antworten entsprechend den vier 15-Sekunden-Intervallen notiert. Der Punktwert der TP ist die Summe der korrekten Tiernennungen aus jedem 15 Sekunden-Intervall. Korrekt als 'Tier' bewertet wird alles, was lebendig ist und weder Pflanze noch Mineral darstellt. Jeder Vertreter des Tierreiches, real oder fiktiv, jede männliche, weibliche und kindliche Tierbezeichnung, jede Tierart oder -rasse innerhalb einer Spezies wird als richtig bewertet. Ausnahmen bilden Repetitionen und Eigennamen.

Beispiele für die Bewertung:

<u>Antworten</u>	<u>Punkte</u>
Hund	1
Terrier	1
Dackel	1
Köter	1
Grosser Hund	0 - Repetition
Welpen	1
Hündin	1
Fido	0 - Eigenname
Einhorn	1
Amöbe	1
Hundebaby	0 - Repetition
Grizzly	1
Braunbär	1

ID-Nr.:

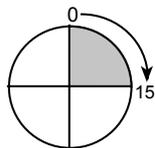
Untersuchungsdatum: Tag Monat Jahr

Seite 5

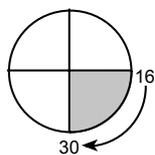
1. Verbale Flüssigkeit: Kategorie 'Tiere'

Zeitintervalle:

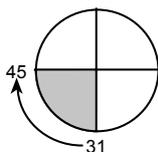
TIERE



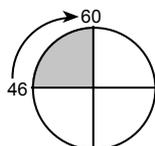
.....
.....
.....



.....
.....
.....



.....
.....
.....



.....
.....
.....

Bewertung:

Richtige

0 - 15 Sekunden

16 - 30 Sekunden

31 - 45 Sekunden

46 - 60 Sekunden

Total

2. 15 Items des Boston Naming Test

Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S, Segal O. (1978). Boston Naming Test.
Lea & Febiger, Philadelphia.

Dieser Test untersucht die sprachliche Fähigkeit der TP Objekte, welche als Strichzeichnungen vorliegen, zu benennen. Diese Kurzform enthält 15 Items, welche dem Boston Naming Test (Kaplan et al., 1978) entnommen sind. Die Auswahl enthält 5 häufige, 5 mittelhäufige und 5 weniger häufige Items. Jeder TP werden alle 15 Items (siehe Testheft) angeboten. Die richtigen Bezeichnungen der abgebildeten Objekte befinden sich auf dem Antwortblatt.

Instruktion:

"Nun werde ich Ihnen einige Bilder zeigen. Bitte sagen Sie mir, wie diese Dinge heissen."

Fragen Sie bei jedem Bild:

"Wie ist der Name dieses Gegenstandes?" oder **"Wie heisst das?"**

Notieren Sie fortlaufend alle Antworten wörtlich. Ist die Antwort falsch, notieren Sie die Antwort der TP und fahren Sie mit dem nächsten Item fort.

Gewähren Sie pro Bild eine maximale Antwortzeit von 10 Sekunden. Ist die TP nicht in der Lage, das Bild in dieser Zeit zu benennen, ermuntern Sie die TP und gehen Sie zum nächsten Item über. Macht die TP einen Fehler und korrigiert sich selbst spontan, wird die Antwort als richtig gewertet.

Bewertung:

Die Summe aller korrekten Benennungen der häufigen, mittelhäufigen und weniger häufigen Items ergibt den Gesamtwert.

Es dürfen keine semantischen oder phonematischen Hilfen angeboten werden. Eine unspezifische Hilfe darf **nur dann** angeboten werden, wenn die Antwort zu allgemein ist. Zum Beispiel, wenn die TP für das Item 'Kanu' die Antwort 'Boot' gibt, fragen Sie dann: **"Gibt es einen anderen Namen dafür?"**, aber fragen Sie **nicht**: **"Ist dies nicht eine spezielle Art von Boot?"** Müssen Sie eine Hilfe nach einer zu allgemeinen Antwort (z.B. 'Boot') anbieten, wird nur die korrigierte Antwort (z.B. 'Kanu') bewertet. Regionale Varianten von Ausdrücken und Synonyme, falls verifiziert, werden als richtig bewertet.

Beispiele für die Bewertung:

<u>Item</u>	<u>Beispiele für korrekte Antworten</u>
Blume	Rose, Distel
Haus	Schulhaus, Spital
Maske	Larve, Halbmaske
Harmonika	Mundharmonika, Schnurengeige, Maulorgel
Kamel	Dromedar

ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Seite 7

2. Boston Naming Test

"Nun werde ich Ihnen einige Bilder zeigen. Bitte sagen Sie mir, wie diese Dinge heissen."

(Notieren Sie alle Antworten wörtlich. Die maximale Bildarbidungsdauer beträgt 10 Sekunden.)

Bild	Antwort	falsch	richtig
[HÄUFIG]			
Baum	_____	0	1
Bett	_____	0	1
Pfeife	_____	0	1
Blume	_____	0	1
Haus	_____	0	1
[MITTEL]			
Kanu	_____	0	1
Zahnbürste	_____	0	1
Vulkan	_____	0	1
Maske	_____	0	1
Kamel	_____	0	1
[SELTEN]			
Mundharmonika	_____	0	1
Zange	_____	0	1
Hängematte	_____	0	1
Trichter	_____	0	1
Dominosteine	_____	0	1

Richtige Antworten

[HÄUFIG] [MITTEL] [SELTEN] Total

3. Mini-Mental Status

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini Mental State"- A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research 1975;12:189-198.

Stellen Sie die Fragen genau so, wie sie aufgeschrieben sind. Die drei Beiblätter können lose von den Untersuchungsbeilagen sein, vergewissern Sie sich aber, dass die CERAD ID-Nr. und das Datum auf jedem Blatt vermerkt sind.

Vorbemerkungen:

- ad Fragen: 5) Welchen Monat haben wir? Sowohl der Monatsname (z.B. 'Juli') als auch die entsprechende Zahl (z.B. der 'siebte' Monat) werden richtig gewertet.
- 7) Kanton? Gemeint ist der Kanton in welchem der Test durchgeführt wird. Fragen Sie **nicht** nach dem Heimatkanton!
- 10) Adresse? Fragen Sie nach dem "Namen oder der Adresse". Sowohl Name, als auch Adresse werden richtig gewertet.
- 12) Bewertung des rückwärts buchstabierten Wortes "**PREIS**"
- korrekte Sequenz = 5 Punkte.
 - je 1 Fehler für jede Auslassung, Buchstabentranspositionen (Verwechseln benachbarter Buchstaben), Einfügungen (Einfügen eines neuen Buchstaben) oder Fehlplatzierungen (Fehlplatzierung der Buchstaben **P, R, E, I, S** um mehr als nur einen ihm angestammten Platz).

Beispiele: (Punktzahlen in Klammern)

Richtig = **S I E R P** (5)

	Auslassung	Transposition	Einschub	Fehlplatzierung
Auslassung	S I R P (4)			
Transposition	S R I P (3)	S I R E P (4)		
Einschub	S I T R P (3)	I E P P R S (3)	S I E E R P (4)	
Fehlplatzierung	I R P S (3)	I E P R S (3)	I E P R P S (3)	I E R P S (4)

ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Seite 9

3. Mini-Mental Status

Fehler	Richtig	Nicht beurteilbar
--------	---------	----------------------

0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9

"Nun möchte ich Ihnen einige Fragen stellen, um Ihr Gedächtnis und Ihre Konzentration zu prüfen. Einige Fragen mögen einfach, andere schwieriger sein."

- 1) "Welches Jahr haben wir?" _____
- 2) "Welche Jahreszeit?" _____
- 3) "Den wievielten des Monats?" _____
- 4) "Welcher Wochentag ist heute?" _____
- 5) "Welcher Monat?" _____
- 6) "In welchem Land sind wir?" _____
- 7) "In welchem Kanton?" _____
- 8) "In welcher Ortschaft?" _____
- 9) "Auf welchem Stockwerk?" _____
- 10) "An welchem Ort (Name oder Adresse) befinden wir uns hier?" _____

- 11) "Ich werde Ihnen nun drei Wörter nennen. Nachdem ich Ihnen diese gesagt habe, möchte ich Sie bitten, sie zu wiederholen. Versuchen Sie sich diese Wörter zu merken; in einigen Minuten werde ich Sie bitten, sich wieder an diese Wörter zu erinnern."

0	1	9
0	1	9
0	1	9

- "Zitrone"** Bitte wiederholen Sie die Wörter!
"Schlüssel" (Die **erste** Wiederholung ergibt die Punktzahl [1 Punkt pro genanntes Wort]. Werden nicht alle drei Wörter im ersten Versuch nachgesprochen, wiederholen Sie die drei Begriffe bis zu 3 Mal, bis alle Wörter gelernt sind.)
"Ball"

- 12) "Nun werde ich Ihnen ein Wort nennen und bitte Sie dieses vorwärts und rückwärts zu buchstabieren. Das Wort ist "PREIS". Können Sie es vorwärts buchstabieren? Bitte buchstabieren Sie es jetzt rückwärts!"

(Wiederholen Sie das Wort wenn nötig und helfen Sie, wenn nötig, beim Vorwärtsbuchstabieren.)

Bewertung: Anzahl richtige Buchstaben in der korrekten Reihenfolge:

S I E R P

(0 bis 5; 9 = nicht durchführbar).

ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Seite 11

Fehler	Richtig	Nicht beurteilbar	
			"Welches sind die drei Wörter, die Sie sich merken sollten?"
0	1	9	13) "Zitrone" _____
0	1	9	14) "Schlüssel" _____
0	1	9	15) "Ball" _____
0	1	9	16) (Zeigen Sie der TP ihre <u>Armbanduhr</u>) "Was ist das?" _____
0	1	9	17) (Zeigen Sie der TP einen <u>Bleistift</u>) "Was ist das?" _____
0	1	9	18) "Sprechen Sie mir nach: (Der Satz lautet:) ' BITTE KEINE WENN UND ABER .' Es ist <u>nur ein Versuch</u> erlaubt!
0	1	9	19) "Lesen Sie bitte was auf diesem Blatt steht und führen Sie es aus!" (Auf dem Blatt steht:) " SCHLIESSEN SIE IHRE AUGEN " Richtig ist , wenn die TP die Augen schliesst !
0	1	9	20) "Ich werde Ihnen ein Blatt Papier geben. Wenn ich es Ihnen gebe, nehmen Sie es bitte mit der rechten Hand, Rechte Hand falten Sie es mit beiden Händen und Falten legen es dann auf Ihren Schoß!" Auf Schoß Lesen Sie zuerst die vollständige Instruktion und reichen Sie erst dann der TP das Blatt mit <u>beiden</u> Händen. Wiederholen Sie weder die Instruktion, noch leiten Sie die TP an.
0	1	9	21) "Schreiben Sie bitte irgendeinen vollständigen Satz auf dieses Blatt Papier!"
0	1	9	22) "Hier ist eine Figur. Bitte zeichnen Sie diese Figur auf dem gleichen Blatt Papier ab!" Richtig ist, wenn die zwei sich überlappenden Fünfecke ein Viereck bilden und alle Ecken der Fünfecke vorhanden sind.
<input type="text"/>			Total (Summe aller Punkte der 22 Fragen, ausgeschlossen sind Scores von '9'.)

--	--	--	--	--

Tag Monat Jahr

4. Wortliste Lernen

Dieser Wortlisten Lerntest mit zehn alltäglichen Begriffen dient dazu, die Fähigkeit der TP zu untersuchen, neu gelernte Information zu erinnern. Um sicher zu stellen, dass die TP mit den Wörtern vertraut ist und diese auch möglichst gut aufnimmt, wird sie gebeten, die Wörter einzeln aus dem Testheft vorzulesen. Die zehn Wörter werden in gleichmässiger Geschwindigkeit nacheinander präsentiert. Unmittelbar nach der Präsentation der Wörter bitten Sie die TP, so viele wie möglich zu erinnern. Die Reihenfolge spielt dabei keine Rolle.

(Denjenigen TPen, die aufgrund einer Sehbehinderung oder minimaler Bildung die Wörter nicht lesen können, werden die Wörter vom Testleiter vorgelesen und die TPen müssen die Wörter laut wiederholen. Allerdings ist festzuhalten, dass diese Vorgehensweise nicht dem laut lesen lassen entspricht, kommt der Originalaufgabe aber am nächsten. Auf diese Weise ist es möglich auch sehbehinderte und wenig gebildete TPen zu untersuchen, welche sonst nicht getestet werden könnten).

Es gibt **drei** Durchgänge, in jedem werden die Wörter in einer anderen Reihenfolge präsentiert.

Die **Instruktion** für den ersten Durchgang lautet:

"Ich werde Ihnen zehn Wörter zeigen. Lesen Sie bitte jedes Wort laut vor, wenn ich es Ihnen zeige. Danach werde ich Sie bitten, alle diese zehn Wörter aus dem Gedächtnis abzurufen."

Zeigen Sie der TP die Wörter des ersten Durchganges im Abstand von zwei Sekunden. Sollte die TP ein Wort nicht lesen können, lesen Sie es ihr/ihm vor und vermerken Sie es auf dem Antwortblatt für das entsprechende Wort in der Spalte "Kann nicht lesen". Nachdem das letzte Wort gelesen wurde, soll die TP versuchen, möglichst viele dieser Wörter zu erinnern. Die TP hat maximal 90 Sekunden Zeit. Verfahren Sie dann in gleicher Weise mit dem zweiten und dritten Durchgang dieser Wörter; ändern Sie Ihre Instruktion ein wenig, um die TP zu ermutigen.

Der Punktwert der TP ergibt sich aus der Summe der richtig erinnerten Wörter pro Durchgang. Vermerken Sie auch bei jedem Durchgang die Anzahl Wörter, welche die TP "erinnert", die aber nicht in der Liste enthalten sind (Intrusionen).

ID-Nr.:

Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

4. Wortliste Lernen

Instruktion:

"Ich werde Ihnen zehn Wörter zeigen. Lesen Sie bitte jedes Wort laut vor, wenn ich es Ihnen zeige. Danach werde ich Sie bitten, diese zehn Wörter aus dem Gedächtnis abzurufen."

Expositionszeit: je 1 Wort im Abstand von 2 Sekunden
 Erinnerungszeit: Maximum 90 Sekunden pro Durchgang

————— Nummerieren Sie jedes Wort so, wie es erinnert wurde —————

Kann nicht lesen	1. Durchgang	2. Durchgang	3. Durchgang
<input type="checkbox"/>	Butter <input type="checkbox"/>	Karte <input type="checkbox"/>	Königin <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Arm <input type="checkbox"/>	Hütte <input type="checkbox"/>	Gras <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Strand <input type="checkbox"/>	Butter <input type="checkbox"/>	Arm <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Brief <input type="checkbox"/>	Strand <input type="checkbox"/>	Hütte <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Königin <input type="checkbox"/>	Motor <input type="checkbox"/>	Stange <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Hütte <input type="checkbox"/>	Arm <input type="checkbox"/>	Strand <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Stange <input type="checkbox"/>	Königin <input type="checkbox"/>	Butter <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Karte <input type="checkbox"/>	Brief <input type="checkbox"/>	Motor <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Gras <input type="checkbox"/>	Stange <input type="checkbox"/>	Karte <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Motor <input type="checkbox"/>	Gras <input type="checkbox"/>	Brief <input type="checkbox"/>

Intrusionen:

Total:

<= Kann nicht lesen

Richtige =>

Intrusionen =>

5. Figuren Abzeichnen

Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. American Journal of Psychiatry 1984;11:1356-64.

Diese vier einfachen geometrischen Figuren von Rosen (1984) werden benutzt, um die konstruktive Praxis zu untersuchen, welche bei der Demenz beeinträchtigt ist. Die vier Figuren nehmen in ihrer Komplexität zu, so dass sowohl Patienten mit mildereren als auch schwereren Beeinträchtigungen beurteilt werden können.

Instruktionen:

Zeigen Sie der TP das Blatt mit dem Kreis (*Figur 1*) und sagen Sie, indem Sie auf die untere leere Hälfte des Blattes zeigen:

"Hier ist ein Kreis. Bitte zeichnen Sie ihn hier direkt darunter ab!"

Die meisten TP können einen geschlossenen Kreis zeichnen.

Zeigen Sie der TP das Blatt mit dem Rhombus (*Figur 2*) und sagen Sie:

"Hier haben wir die Zeichnung eines Rhombus. Zeichnen Sie sie ebenfalls so gut es geht darunter ab."

Hat die TP diese Figur abgezeichnet, zeigen Sie ihr das Blatt mit den sich überschneidenden Rechtecken (*Figur 3*):

"Gut! Und nun zeichnen Sie bitte auch diese dritte Figur!"

Nach der Figur der sich überschneidenden Rechtecke zeigen Sie der TP das Blatt mit dem Würfel (*Figur 4*):

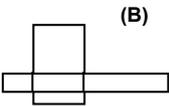
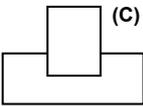
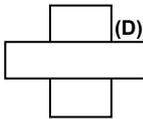
"Nun kommt die schwierigste Figur, die Sie zeichnen sollen. Lassen Sie sich Zeit!"

Lassen Sie der TP für jede zu kopierende Figur maximal 2 Minuten Zeit. Wiederholen Sie die Instruktion **einmal**, wenn die TP die Aufgabe nicht beim ersten Mal versteht. Es ist den TPen erlaubt, Fehler zu korrigieren, weshalb für diese Aufgabe ein Bleistift verwendet werden muss. Wenn die TP mehrere Male beginnt, ist dies erlaubt, ermutigen Sie sie/ihn aber **nicht** dazu. Bewertet wird der letzte Versuch oder diejenige Figur, welche von der TP als diejenige mit der Vorlage am besten übereinstimmend, angegeben wird.

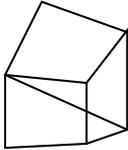
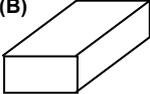
Bewertung (spezielle Details):

Figur 1 (= 'Kreis') und **2** (= 'Rhombus'): zwischen den Linien einer Figur werden Lücken von 3 mm akzeptiert.

Figur 3 (= 'Rechtecke'):

	(A)	(B)	(C)	(D)
				
1. Beide Rechtecke haben 4 Seiten (= 1 Punkt)	(A) 1	(B) 1	(C) 0	(D) 0
2. Die Überschneidung entspricht in etwa dem Original (= 1 Punkt)	1	1	0	1
Score	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>1</u>

Figur 4 (= 'Würfel'):

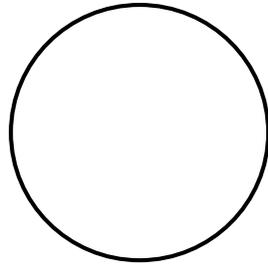
	(A)	(B)	(C)
			
* Die Frontseite kann links- oder rechtherum orientiert sein. Dies ist abhängig von der individuellen Sichtweise.			
1. Dreidimensionalität (= 1 Punkt)	(A) 0	(B) 1	(C) 1
2. Vorderseite korrekt orientiert (= 1 Punkt)*	1	1	1
3. Innere Linien korrekt gezeichnet (= 1 Punkt)	0	0	0
4. Gegenüberliegende Seiten sind parallel (= 1 Punkt)	0	1	1
Score	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>3</u>

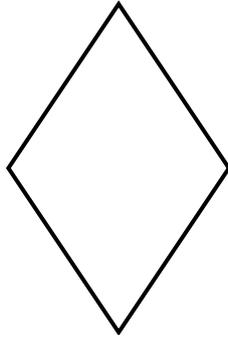
ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

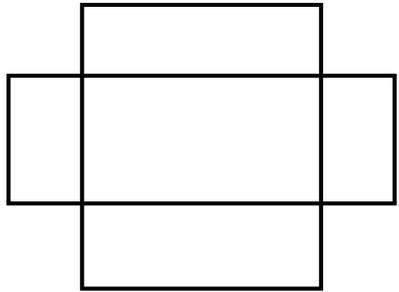
Seite 17

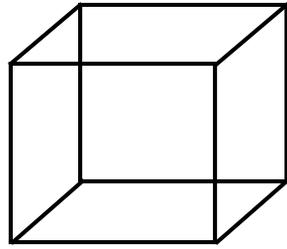
5. Figuren Abzeichnen

	Falsch	Richtig
<u>Figur 1: 'Kreis'</u>		
a) geschlossener Kreis (Lücken \leq 3 Millimeter)	0	1
b) annähernd kreisförmig	0	1
<u>Figur 2: 'Rhombus'</u>		
a) vier Seiten vorhanden	0	1
b) geschlossene Linien (Lücken \leq 3 Millimeter)	0	1
c) Seiten alle etwa gleich lang	0	1
<u>Figur 3: 'Rechtecke'</u>		
a) beide Figuren haben vier Seiten	0	1
b) überschneidende Rechtecke sehen dem Original ähnlich	0	1
<u>Figur 4: 'Würfel'</u>		
a) Figur ist dreidimensional	0	1
b) Frontseite korrekt orientiert (egal ob links- oder rechtsorientiert)	0	1
c) innere Linien sind korrekt gezeichnet	0	1
d) die gegenüberliegenden Seiten sind parallel (innerhalb 10°)	0	1
Total richtig:		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Figur 1 ('Kreis') Figur 2 ('Rhombus') Figur 3 ('Rechtecke') Figur 4 ('Würfel')	









--	--	--	--	--

Tag Monat Jahr

6. Wortliste Abrufen

Das Ziel dieser Aufgabe ist es festzustellen, wie gut sich die TP noch an die Wörter von **Aufgabe 4** erinnern kann.

Die **Instruktion** für diese Erinnerungsaufgabe lautet:

"Vor wenigen Minuten habe ich Sie gebeten, eine Liste von 10 Wörtern zu lernen, die Sie eins nach dem anderen von verschiedenen Kärtchen vorgelesen haben. Jetzt möchte ich Sie bitten, sich an diese Wörter zu erinnern und möglichst viele dieser 10 Wörter aufzuzählen!"

Die TP hat für diese Aufgabe 90 Sekunden Zeit. Die erinnerten Wörter werden auf dem Antwortbogen entsprechend der durch die TP reproduzierten Reihenfolge numeriert.

Bewertung:

Die Summe der richtig erinnerten Wörter ergibt den Punktwert. Notieren und bewerten Sie ebenfalls Wörter, welche durch die TP aufgezählt werden, die aber **nicht** auf dieser Liste figurierten (= Intrusionen!).

ID-Nr.:

Untersuchungsdatum: Tag Monat Jahr

6. Wortliste Abrufen

Instruktion:

"Vor wenigen Minuten habe ich Sie gebeten, eine Liste von 10 Wörtern zu lernen, die Sie eins nach dem anderen von verschiedenen Kärtchen vorgelesen haben. Jetzt möchte ich Sie bitten, sich an diese Wörter zu erinnern und möglichst viele dieser 10 Wörter aufzuzählen!"

Zeitlimite: 90 Sekunden

Nummerieren Sie die Wörter entsprechend der Nennung durch die TP

- Butter
- Arm
- Strand
- Brief
- Königin
- Hütte
- Stange
- Karte
- Gras
- Motor

Intrusionen:
.....
.....
.....

Total:

Richtige:
Intrusionen:

7. Wortliste Wiedererkennen

Die **Instruktion** für diesen Erkennungstest lautet:

"Als nächstes werde ich Ihnen eine Reihe von auf Kärtchen geschriebenen Wörtern zeigen. Einige davon sind Wörter, die Sie auf der früheren Liste schon gesehen haben und einige sind Wörter, die ich Ihnen noch nicht gezeigt habe. Ich möchte Sie bitten, mir diejenigen Wörter zu nennen, die Sie auf der früheren Liste bereits gesehen haben, und welche dieser Wörter neu sind." (Zeigen Sie nun die erste Karte mit dem ersten Wort [Kirche]). "Ist das eines der Wörter, das sie vorher schon gesehen haben?"

Wiederholen Sie bei jedem Wort diese letzte Frage oder sagen Sie:

"Und wie ist es mit diesem Wort?"

Notieren Sie sich die Antworten der TP auf dem Antwortblatt.

Bewertung:

Die Bewertung für diesen Test berücksichtigt die richtig erkannten Wörter, die zuvor auch gesehen wurden (richtige '**Ja**'-Antworten [= 'hit']) und die Anzahl der korrekt zurückgewiesenen neuen Wörter (richtige '**Nein**'-Antworten [= 'correct rejection']).

Fordern Sie die TP dazu auf, die Frage mit '**Ja**' oder '**Nein**' zu beantworten, weil "**Ich weiss es nicht**"-Antworten nicht bewertbar sind.

ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Seite 29

7. Wortliste Wiedererkennen

"Als nächstes werde ich Ihnen eine Reihe von auf Kärtchen geschriebenen Wörtern zeigen. Einige davon sind Wörter, die Sie auf der früheren Liste bereits gesehen haben und einige sind Wörter, die ich Ihnen noch nicht gezeigt habe. Ich möchte Sie bitten, mit 'JA' zu antworten, wenn das Wort, welches ich Ihnen zeige, eines ist, das Sie früher schon gesehen haben."

Nur 'JA'- oder 'NEIN'-Antworten sind zulässig!

	Richtige 'JA'-Antworten	Richtige 'NEIN'-Antworten
Kirche		1
Kaffee		1
Butter *	1	
Dollar		1
Arm *	1	
Strand *	1	
Fünf		1
Brief *	1	
Hotel		1
Berg		1
Königin *	1	
Hütte *	1	
Pantoffel		1
Stange *	1	
Dorf		1
Band		1
Karte *	1	
Heer		1
Gras *	1	
Motor *	1	

Total richtige
'JA': Total richtige
'NEIN':

* **Originalwörter** aus Aufgabe 4 (Wortliste Lernen)

ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Seite 31

8. Figuren Abrufen

"Vor einiger Zeit habe ich Ihnen auf separaten Blättern einige Zeichnungen gezeigt. Sie mussten sie sich ansehen und dann auf dem gleichen Blatt Papier abzeichnen. **Erinnern Sie sich noch an diese Figuren? Ich möchte Sie nun bitten, diese Figuren aus dem Gedächtnis auf dieses Blatt Papier zu zeichnen.**"

	Erinnert		Erinnert mit Cue*	
	Nein	Ja	Nein	Ja
1. "Kreis"				
a) geschlossener Kreis	0	1	0	1
b) zirkuläre Form	0	1	0	1
2. "Rhombus"				
a) vier Seiten vorhanden	0	1	0	1
b) alle Winkel geschlossen	0	1	0	1
c) alle Seiten etwa gleich lang	0	1	0	1
3. "Rechtecke"				
a) beide Figuren haben vier Seiten	0	1	0	1
b) Überschneidung entspricht in etwa dem Original	0	1	0	1
4. "Würfel"				
a) Figur ist dreidimensional	0	1	0	1
b) Frontseite korrekt orientiert	0	1	0	1
c) innere Linien sind korrekt gezeichnet	0	1	0	1
d) die gegenüberliegenden Seiten sind parallel (innerhalb 10°)	0	1	0	1

* Wird eine der obigen Figuren ausgelassen, geben Sie der TP neutrale Gedächtnisstützen, wie z.B.:

"Erinnern Sie sich noch an andere Figuren?"

Zeichnet die TP die 5-Eck-Figuren aus dem MMS, bewerten Sie sie nach untenstehender Formel. Werden die 5-Eck-Figuren aus dem MMS nicht gezeichnet, fragen Sie die TP:

"Waren da noch andere Zeichnungen?"

5. "Fünfecke"

a) zwei fünfseitige Figuren	0	1	0	1
b) sich überschneidend	0	1	0	1
c) der sich überschneidende Teil ist eine Figur mit vier Seiten	0	1	0	1

Total Richtig:

Item 3

Item 1

Item 4

Item 2

Item 5

Trail Making Test A und B (Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen)

Zahlen (Test A) oder Zahlen und Buchstaben (Test B) sollen in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich verbunden werden. Die benötigte Zeit wird gestoppt.

Übungsblatt A

„Auf diesem Blatt hat es verschiedene Nummern. Beginnen Sie bei der Zahl 1 und zeichnen Sie einen Strich von 1 nach 2, von 2 nach 3, von 3 nach 4 usw., bis Sie am Ende sind.“

Während der Erklärung Schritte zeigen, von 1 - Ende

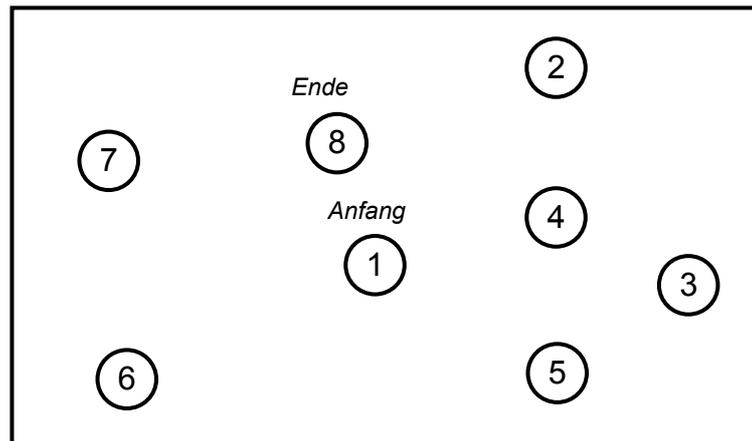
„Zeichnen Sie die Linien so schnell wie möglich und entfernen Sie den Bleistift nicht vom Papier!“

Wenn Übungsblatt A verstanden wurde, zur Testung übergehen.

Falls die TP im Übungsbeispiel einen Fehler macht, wird sie sofort darauf aufmerksam gemacht!

Trail Making Test A:

Übungsbeispiel



Zeit Test A Sek.

Fehler Test A

--	--	--	--	--

Tag		Monat		Jahr

9. Trail Making Test A

„Bitte verbinden sie alle Zahlen von 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge. Zeichnen Sie die Linien so schnell wie möglich ein und entfernen Sie den Bleistift nicht vom Papier!“

Erst jetzt das Blatt geben.

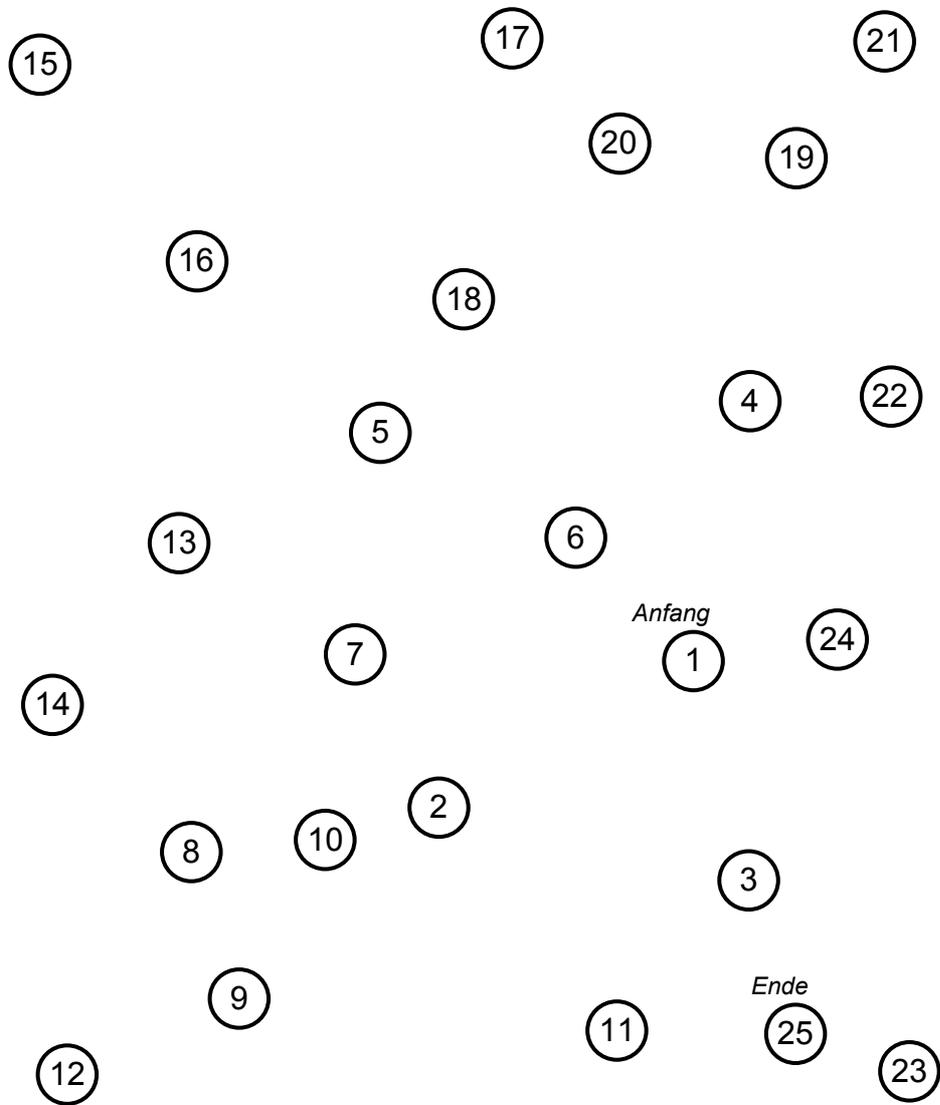
„Hier ist ihr Anfang. Los!“

Parallel zum „Los!“ Stoppuhr drücken.

Wenn die TP einen Fehler macht, sofort darauf aufmerksam machen und Fehler korrigieren lassen, d.h. zum letzten richtigen Kreis zurückkehren und von dort aus weiterfahren. Zeit weiter laufen lassen.

Bewertung: Zeit (in Sek.); Fehler werden vor allem indirekt, durch die zusätzlich aufgewendete Zeit bewertet. Die Striche der TP sollen die Kreise mindestens berühren (darauf hinweisen, zählt aber nicht als Fehler).

Abbruch Test A nach 3 Min.



--	--	--	--	--

Tag Monat Jahr

Übungsblatt B

„Zeichnen Sie bitte eine Linie von 1 nach A, von A nach 2, von 2 nach B, von B nach 3, von 3 nach C usw., Zahlen in aufsteigender Reihenfolge, Buchstaben nach dem Alphabet.“

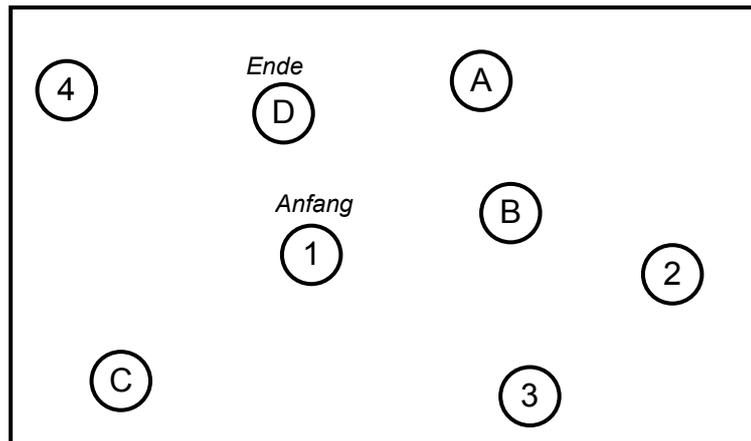
Während der Erklärung jeden Schritt von 1 - A bis Ende zeigen.

„Zeichnen Sie die Linien so schnell wie möglich ein, ohne den Bleistift vom Blatt zu nehmen.“

Wenn Übungsblatt B verstanden wurde zur Testung übergehen.

Trail Making Test B

Übungsbeispiel



Zeit Test B Sek.

Fehler Test B

--	--	--	--	--

		Monat		Jahr

10. Trail Making Test B

„Erinnern Sie sich daran, dass Sie zuerst eine Zahl, dann einen Buchstaben, dann wieder eine Zahl, dann wieder einen Buchstaben, usw. verbinden müssen. Halten Sie die Reihenfolge ein und lassen Sie keine Kreise aus. Zeichnen Sie die Linien so schnell wie möglich ein, ohne den Bleistift vom Blatt zu nehmen.“

Unbedingt darauf hinweisen, dass die Buchstabenreihenfolge i j k lautet.
Erst jetzt Blatt geben.

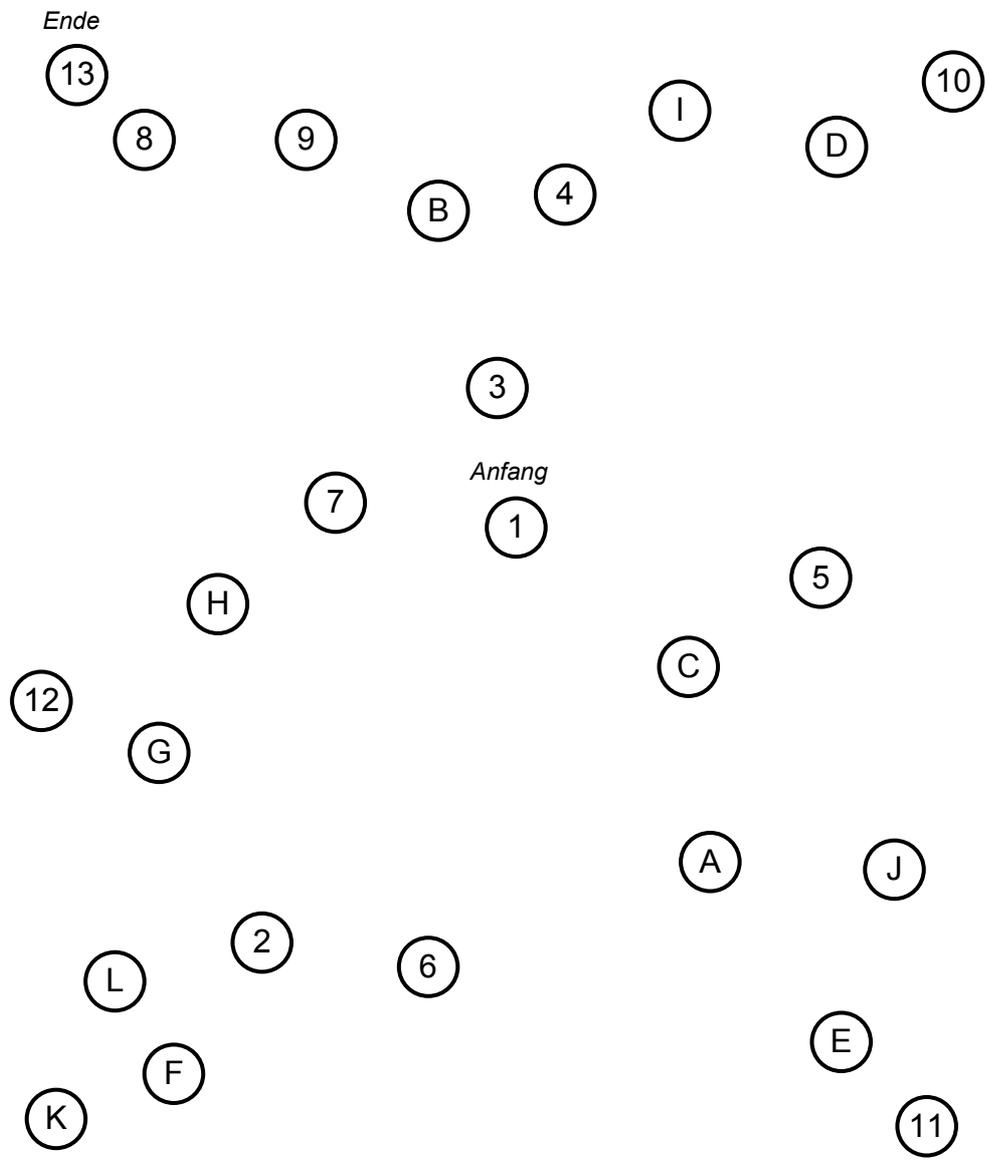
„Hier ist ihr Anfang. Los!“

Parallel zum „Los!“ Stoppuhr drücken.

Wenn die TP einen Fehler macht, sofort darauf aufmerksam machen und Fehler korrigieren lassen, d.h. zum letzten richtigen Kreis zurückkehren und von dort aus weiterfahren. Zeit weiter laufen lassen.

Bewertung: Zeit (in Sek.); Fehler werden vor allem indirekt, durch die zusätzlich aufgewendete Zeit bewertet. Die Striche der TP sollen die Kreise mindestens berühren (darauf hinweisen, zählt aber nicht als Fehler).

Abbruch Test B nach 5 Min.



--	--	--	--	--

Tag	Monat	Jahr		

11. Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter

„Jetzt bitte ich Sie, so viele Wörter wie nur möglich aufzuzählen, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen. Es dürfen Wörter aller Wortarten sein (Hauptwörter, Verben usw.). Nicht erlaubt sind 1.) Namen von Personen, 2.) geographische Namen, 3.) Nummern, 4.) das selbe Wort in verschiedenen Formen oder mit verschiedenen Endungen wie zum Beispiel bitten, bat, bittend. Zudem sind Stammergeänzungen untersagt, z.B. Biene, Bienenstich, Bienenhonig. Ich möchte Sie nun bitten, so viele Wörter wie möglich aufzuzählen, die mit dem Buchstaben S beginnen. Sie haben eine Minute Zeit. Sind Sie bereit? Los!“

Parallel zum „Los!“ Stoppuhr drücken.

Die Bearbeitungszeit dieses Tests ist auf 60 Sekunden beschränkt. Hört die TP vor Ablauf dieser Zeit auf, ermutigen Sie sie weitere Wörter zu finden. Nennt er/sie länger als 15 Sekunden keine Wörter, wiederholen Sie die Instruktion (**„Zählen Sie mir Wörter auf, die mit dem Buchstaben S beginnen“**). Auch wenn die Instruktion während der Untersuchung wiederholt werden muss, wird kein Zeitzuschlag gewährt!

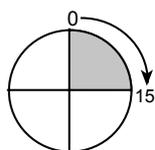
ID-Nr.:

Untersuchungsdatum: Tag Monat Jahr

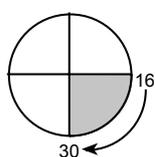
Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter

Zeitintervalle:

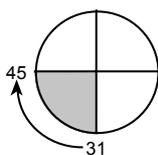
S-Wörter



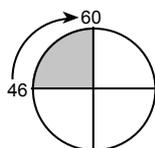
.....
.....
.....



.....
.....
.....



.....
.....
.....



.....
.....
.....

Bewertung:

Richtige

0 - 15 Sekunden

16 - 30 Sekunden

31 - 45 Sekunden

46 - 60 Sekunden

Total

11.4 SCOPA-AUT [100]



SCOPA-AUT-GER

Mittels dieses Fragebogens möchten wir erfassen, in welchem Ausmaß Sie im vergangenen Monat Probleme mit verschiedenen Körperfunktionen hatten, beispielsweise Schwierigkeiten Wasser zu lassen oder verstärktes Schwitzen. Beantworten Sie die Fragen durch Ankreuzen des Kästchens, welches Ihrer Situation am ehesten entspricht. Falls Sie eine Antwort ändern möchten, füllen Sie das «falsche» Kästchen vollständig aus und markieren Sie das richtige mit einem Kreuz. Falls Sie im letzten Monat in Zusammenhang mit einem oder mehreren der geschilderten Probleme Medikamente eingenommen haben, dann beziehen sich diese Fragen auf Ihren Zustand unter Medikamenteneinnahme. Sie können die Einnahme von Medikamenten auf der letzten Seite notieren.

-
1. Hatten Sie im vergangenen Monat Schwierigkeiten beim Schlucken oder mussten Sie würgen?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nie	manchmal	regelmäßig	oft

 2. Haben Sie im vergangenen Monat unwillkürlichen Speichelfluss bemerkt?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nie	manchmal	regelmäßig	oft

 3. Blieb Ihnen im vergangenen Monat Essen im Halse stecken?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nie	manchmal	regelmäßig	oft

 4. Hatten sie im vergangenen Monat während einer Mahlzeit das Gefühl, sehr schnell gesättigt zu sein?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nie	manchmal	regelmäßig	oft

 5. *Verstopfung beschreibt eine verlangsamte Darmbewegung. Bei dieser Störung kommt es nur zweimal oder weniger pro Woche zum Stuhlgang.*
Hatten Sie im vergangenen Monat Probleme mit Verstopfung?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nie	manchmal	regelmäßig	oft

 6. Mussten Sie im vergangenen Monat stark pressen, um Stuhlgang zu haben?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nie	manchmal	regelmäßig	oft

7. Hatten Sie im vergangenen Monat ungewollten Stuhlabgang?
- nie manchmal regelmäßig oft

Die Fragen 8 bis 13 beziehen sich auf Schwierigkeiten mit dem Wasserlassen. Falls Sie einen Katheter nutzen, so können Sie dies kennzeichnen, indem Sie ein Kreuz im Kästchen «Nutze Katheter» setzen.

8. Hatten Sie im vergangenen Monat Schwierigkeiten, Ihren Urin zu halten?
- nie manchmal regelmäßig oft *Nutze Katheter*
9. Hatten Sie im vergangenen Monat ungewollten Urinabgang?
- nie manchmal regelmäßig oft *Nutze Katheter*
10. Hatten Sie im vergangenen Monat nach dem Wasserlassen das Gefühl, dass Ihre Blase nicht vollständig entleert wurde?
- nie manchmal regelmäßig oft *Nutze Katheter*
11. Hatten Sie im vergangenen Monat einen schwachen Urinstrahl?
- nie manchmal regelmäßig oft *Nutze Katheter*
12. Mussten Sie im vergangenen Monat nach dem Wasserlassen innerhalb von 2 Stunden erneut Wasser lassen?
- nie manchmal regelmäßig oft *Nutze Katheter*
13. Mussten Sie im vergangenen Monat nachts Wasser lassen?
- nie manchmal regelmäßig oft *Nutze Katheter*
14. Hatten Sie im vergangenen Monat beim Aufstehen das Gefühl, dass Ihnen schwindlig wird, oder Sie nicht mehr scharf sehen können, oder Sie nicht mehr klar denken können?
- nie manchmal regelmäßig oft



15. Wurde Ihnen im vergangenen Monat schwindlig, nachdem sie einige Zeit standen?
- nie manchmal regelmäßig oft
16. Sind Sie während der vergangenen 6 Monate ohnmächtig geworden?
- nie manchmal regelmäßig oft
17. Haben Sie im vergangenen Monat tagsüber übermäßig geschwitzt?
- nie Manchmal regelmäßig oft
18. Haben Sie im vergangenen Monat nachts übermäßig geschwitzt?
- nie manchmal regelmäßig oft
19. Waren Ihre Augen im vergangenen Monat übermäßig empfindlich gegenüber hellem Licht?
- nie manchmal regelmäßig oft
20. Wie oft hatten Sie im vergangenen Monat Schwierigkeiten, Kälte zu ertragen?
- nie manchmal regelmäßig oft
21. Wie oft hatten Sie im vergangenen Monat Schwierigkeiten, Hitze zu ertragen?
- nie manchmal regelmäßig oft

Die folgenden Fragen beziehen sich auf das Thema Sexualität. Obwohl uns bewusst ist, dass Sexualität ein sehr intimes Thema ist, möchten wir Sie bitten, diese Fragen zu beantworten. Für die Fragen zur sexuellen Aktivität berücksichtigen Sie jede Form des sexuellen Kontakts mit einem Partner oder Masturbation (Selbstbefriedigung). Es wurde diesen Fragen eine zusätzliche Antwortmöglichkeit hinzugefügt. Hier können Sie ankreuzen, dass die beschriebene Situation für Sie im vergangenen Monat nicht zutreffend war, weil Sie zum Beispiel nicht sexuell aktiv waren. Die Fragen 22 und 23 richten sich speziell an **Männer**, die Fragen 24 und 25 an **Frauen**.

Die folgenden drei Fragen richten sich ausschließlich an Männer

22. Waren Sie im vergangenen Monat impotent (nicht in der Lage, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten)?
- nie manchmal regelmäßig oft *nicht zutreffend*
23. Wie oft waren Sie im vergangenen Monat nicht in der Lage, einen Samenerguss zu bekommen?
- nie manchmal regelmäßig oft *nicht zutreffend*
- 23a. Haben Sie im vergangenen Monat Medikamente zur Behandlung von Erektionsstörungen eingenommen? (Wenn ja, welche Medikamente?)
- nein ja: _____

Fahren Sie fort mit Frage 26

Die folgenden 2 Fragen richten sich ausschließlich an Frauen

24. Hatten Sie im vergangenen Monat das Gefühl, dass ihre Vagina während sexueller Aktivität zu trocken war?
- nie manchmal regelmäßig oft *nicht zutreffend*
25. Hatten Sie im vergangenen Monat Schwierigkeiten, einen Orgasmus zu erreichen?
- nie manchmal regelmäßig oft *nicht zutreffend*

11.5 BDI [7]

BDI

Name: _____

Geschlecht: _____

Geburtsdatum: _____

Ausfülldatum: _____

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage.

B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3 Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann.

C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1 Ich bin von mir enttäuscht.
- 2 Ich finde mich fürchterlich.
- 3 Ich hasse mich.

H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

I

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

_____ Subtotal Seite 1

The Psychological Corporation Harcourt Brace Jovanovich, Inc.
Copyright © 1978 by Aron T. Beck. All rights reserved.
Deutsche Ausgabe 1993 bei Verlag Hans Huber, Bern.
Das Fotokopieren und Nachdrucken dieses Fragebogens ist nicht erlaubt!

Best.-Nr.: 03 05 603

Fortsetzung auf der Rückseite

K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

- 0 Ich bin so entschlußfreudig wie immer.
- 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszu- sehen als früher.
- 1 Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, daß Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich häßlich machen.
- 3 Ich finde mich häßlich.

O

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1 Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 Ich ermüde schneller als früher.
- 2 Fast alles ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:

- JA NEIN

T

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
- 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

_____ Subtotal Seite 2

_____ Subtotal Seite 1

_____ Summenwert

11.6 UPDRS (Teil 2) [38]

II. Aktivitäten des täglichen Lebens (jeweils getrennt in on/off-Perioden ermitteln)

5. Sprache		
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		
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		
0	Normal.	
1	Seltenes Würgen/Verschlucken.	
2	Gelegentliches Würgen/Verschlucken.	
3	Weiche Nahrung erforderlich.	
4	Ernährung über Magensonde oder Gastrostomie erforderlich.	
8. Handschrift		
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		
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		
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 alleine schaffen.	
4	Hilflos.	

11. Hygiene		
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, Zähnebürsten, Haarekämmen und beim Gang auf die Toilette Hilfe.	
4	Foley-Katheter oder andere mechanische Hilfsmittel.	
12. Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen		
0	Normal.	
1	Etwas langsam und unbeholfen, benötigt aber keine Hilfe.	
2	Kann sich alleine, jedoch unter großen Schwierigkeiten, herumdrehen und die Bettwäsche zurechtziehen.	
3	Beginnt, kann sich aber nicht alleine im Bett umdrehen oder die Bettwäsche zurechtziehen.	
4	Hilflos.	
13. Fallen (unabhängig von Starre)		
0	Kein.	
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		
0	Kein.	
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		
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		
0	Keiner.	
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		
0	Keine.	
1	Gelegentliches Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen.	
2	Häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend.	
3	Häufig schmerzhaft empfindungen.	
4	Unerträgliche Schmerzen.	

11.7 Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligungserklärung (Muster)

11.7.1 Patientenaufklärung

**Universitätsklinikum
des Saarlandes**

Neurologische Klinik

Direktor:

Prof. Dr. med. K. Faßbender

Information über die Teilnahme an der Studie Korrelation kognitiv-mnestischer Funktionen mit der zerebralen Dopamintransporterdichte beim Morbus Parkinson

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

wir freuen uns, dass Sie an unserer Forschung zur Korrelation kognitiv-mnestischer Funktionen mit der zerebralen Dopamintransporterdichte bei Morbus Parkinson interessiert sind und uns eventuell durch Ihre Teilnahme hierbei unterstützen möchten. Im Folgenden möchten wir Sie über die Ziele und den Verlauf der Studie informieren und Ihnen erklären, warum Ihre Mitarbeit im Falle einer Studienteilnahme wichtig ist. Die Studie wird zu Forschungszwecken durchgeführt.

Wir bitten Sie, diese Information sorgfältig zu lesen und anschließend zu entscheiden, ob Sie an dieser Studie teilnehmen möchten oder nicht.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Der Studienarzt hat Ihnen bereits eine Reihe von Informationen zu der geplanten Studie gegeben. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Studienarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

Die Studie wird geleitet von Herrn Prof. Dr. Jörg Spiegel, Oberarzt der Neurologischen Universitätsklinik Homburg/Saar.

Ziel der Studie

Zur Bestätigung der Diagnose einer Parkinson-Krankheit wurde bei Ihnen eine nuklearmedizinische Untersuchung, ein sogenanntes FP-CIT-SPECT, durchgeführt. Diese Untersuchung misst die Aktivität dopaminhaltiger Neuronen im Gehirn. Beim Morbus Parkinson ist diese Aktivität reduziert, was zu einem Zittern und zu einer Verschlechterung der Beweglichkeit führt.

Daher müssen Sie zur Behandlung des Morbus Parkinson Medikamente – Vorstufen des Dopamin oder dopaminähnliche Medikamente – einnehmen, welche die Aktivität dopaminhaltiger Neuronen im Gehirn unterstützen. Diese Medikamente verbessern die Beweglichkeit und mildern das Zittern.

Manchmal kann es im Verlauf der Parkinson-Krankheit auch zu Konzentrations- und Gedächtnisstörungen kommen. Diese Konzentrations- und Gedächtnisstörungen werden mit eigenen Medikamenten behandelt. Bislang schienen die klassischen Parkinsonmedikamente – also Vorstufen des Dopamin oder dopaminähnliche Medikamente – keinen Effekt auf Konzentrations- und Gedächtnisstörungen zu haben. Dies kompliziert die Behandlung

Nun gibt es aber neue Untersuchungen, welche nahelegen, dass auch die klassischen Parkinsonmedikamente – also Vorstufen des Dopamin oder dopaminähnliche Medikamente – eventuelle Konzentrations- und Gedächtnisstörungen bessern können. Dies würde die Therapie der Parkinson-Krankheit erweitern und vereinfachen. Ein weiteres Indiz für diese Hypothese wäre, wenn die Aktivität dopaminhaltiger Neuronen im Gehirn – gemessen durch das oben erwähnte FP-CIT-SPECT – mit Konzentrations- und Gedächtnisleistungen korrelieren sollte. Dies wird in dieser Studie untersucht.

Im Rahmen der Studie sind mehrere Fragebögen zu beantworten sowie ein Konzentrations- und Gedächtnistest zu absolvieren. Diese Befragung und Testung wird etwa 45-60 Minuten dauern. Invasive Maßnahmen wie beispielsweise eine Blutentnahme finden nicht statt. Die Teilnahme an dieser Studie ist daher mit keinem Risiko verbunden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden Ihnen selbstverständlich mitgeteilt und könnten dazu beitragen, Ihre individuelle Therapie zu verbessern.

Datenverarbeitung und Datenschutz

Im Rahmen der Studie werden Ihre Daten/Krankheitsdaten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße pseudonymisiert, das heißt ohne Namensnennung, sondern nur codiert durch z. B. eine Nummer, aufgezeichnet. Eine Zuordnung ist nur über eine beim Studienarzt hinterlegte Identifikationsliste möglich. Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden von einem elektronischen Datensystem erfasst und statistisch ausgewertet. Nach Beendigung der Studie werden alle Daten nach den derzeit gültigen Vorschriften entsprechend gespeichert und archiviert. Alle an dieser Studie teilnehmenden Ärzte und wissenschaftlichen Mitarbeiter sind zur Verschwiegenheit verpflichtet.

Sie haben das Recht, Einsicht in Ihre Daten zu nehmen, die während der Studie erhoben werden. Sollten Sie dabei Fehler in Ihren Daten feststellen, so haben Sie das Recht, diese durch den Studienarzt korrigieren zu lassen.

Der Studienleiter wurde für diese Aufgabe speziell ausgebildet und ist zur Verschwiegenheit verpflichtet. Er darf Ihre Daten/Krankheitsdaten nur in pseudonymisierter Form weitergeben und keine Kopien oder Abschriften von Ihren Krankheitsunterlagen erstellen. Einsicht in Ihre, beim Studienarzt vorliegenden personenbezogenen Daten, nehmen unter Umständen auch Beauftragte der Ethikkommission.

Ihre Daten werden über einen Zeitraum von 10 Jahren in einem sicheren System gespeichert und im Anschluss gelöscht, sofern gesetzliche Gründe nicht eine längere Speicherung vorschreiben.

Freiwilligkeit und Rücktritt von der Teilnahme

Die Teilnahme an dem Forschungsvorhaben ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen ihr Einverständnis zur Teilnahme zurücknehmen, ohne dass Ihnen hieraus irgendwelche Nachteile entstehen.

Probanden-/Patientenversicherung

Da weder studienbedingte Risiken für die Gesundheit bestehen, noch studienbedingte Wege anfallen, wurden für die Studie keine Probandenversicherung und keine Wegeunfallversicherung abgeschlossen.

Aufwandsentschädigung

Eine Aufwandsentschädigung wird Ihnen für Ihre Teilnahme an der Untersuchung nicht gezahlt. Es entstehen Ihnen jedoch auch keinerlei Kosten durch die Teilnahme an der Studie.

Haben Sie weitere Fragen?

Sollten Sie noch weitere Fragen zum Ablauf der Studie, zum Datenschutz, zu Ihren Rechten, usw. haben wenden Sie sich bitte an den Studienleiter.

Information über neue Erkenntnisse

Ihr Studienarzt wird Sie in einer angemessenen Frist auch über jede Änderung und weitere wichtige, während der Studie bekannt werdende Information in Kenntnis setzen, die Ihre Einwilligung zur weiteren Teilnahme beeinflussen könnte.

Adresse und Telefonnummer des Studienzentrums

Neurologische Universitätsklinik Homburg/Saar

Kirrberger Strasse

66421 Homburg/Saar

Telefonnummer 06841-1624101

Studienleiter: Prof. Dr. med. Jörg Spiegel (Handynummer 0162-2675710)

11.7.2 Einwilligungserklärung

- Ich habe die Probandeninformation gelesen und Ziel, Ablauf und Durchführung der Studie verstanden. Ich wurde mündlich über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der geplanten Studienteilnahme informiert. Mir wurde ausreichend Gelegenheit gegeben, alle offenen Fragen mit meinem Studienarzt zu klären. Ich habe jederzeit das Recht, weitere Informationen zur Studie zu erfragen.
- Ich erkläre mich freiwillig bereit, an der Studie teilzunehmen.
- Ich bestätige, vollständige und wahrheitsgemäße Angaben zu meiner Krankengeschichte, meinem Gesundheitszustand, zur Einnahme von Arzneimitteln sowie weiteren Fragen im Zusammenhang mit der Studie gemacht zu haben.
- Ich habe jederzeit das Recht, ohne Angabe von Gründen von der Studie zurückzutreten, ohne dass für mich Nachteile in der medizinischen Behandlung daraus entstehen.
- Ich wurde darüber informiert, dass meine Daten in pseudonymisierter Form gespeichert, weitergegeben und analysiert werden.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz:

Bei dieser wissenschaftlichen Studie werden personenbezogene Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Speicherung, Weitergabe und Auswertung dieser Daten erfolgt gemäß gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie die folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/ Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern und in pseudonymisierter Form (ohne Namensnennung) aufgezeichnet werden.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Vertreter der zuständigen Ethikkommission in meine beim Studienarzt/Therapeuten vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nehmen kann, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahmen entbinde ich den Studienarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie bis zu zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

4. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Studie beenden kann. In diesem Falle werden bereits erhobene Daten gelöscht.

Ich habe die vollständige Probandeninformation zur Studie sowie ein unterschriebenes Exemplar dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Vor- und Nachname des Studienteilnehmers (Druckbuchstaben)

Ort und Datum (persönlich auszufüllen)

Unterschrift des Studienteilnehmers

Mit meiner Unterschrift bestätige ich, dass ich diesem Probanden Natur, Ziel und mögliche Komplikationen dieser Studie erklärt habe, und dass ich ihm eine Kopie dieser Einwilligungserklärung ausgehändigt habe. Nach körperlicher und psychischer Verfassung war der Proband in der Lage, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie einzusehen und seinen Willen hiernach zu bestimmen.

Vor- und Nachname des Studienarztes (Druckbuchstaben)

Ort und Datum (persönlich auszufüllen)

Unterschrift des Studienarztes

12. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei einigen Menschen bedanken, ohne die die Realisierung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Zu allererst gilt mein ausdrücklicher Dank meinem Doktorvater und Betreuer in Personalunion, Herrn Prof. Dr. Jörg Spiegel, für die ausgezeichnete Betreuung über den gesamten Verlauf des Projektes.

Vielen Dank der gesamten Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, insbesondere den Herren Prof. Dr. Klaus-Ulrich Dillmann, Dr. Jan Bürmann, PD Dr. Marcus Unger und Frau Prof. Stefanie Behnke für Ihre Unterstützung bei der Auswahl der teilnehmenden Patienten sowie Herrn Prof. Dr. Klaus Faßbender für die Bereitstellung der Rahmenbedingungen dieser Arbeit.

Des Weiteren danke ich dem Team der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes unter der Leitung von Prof. Dr. Samer Ezziddin sowie insbesondere Herrn Dr. Florian Rosar für die hervorragende Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt geht ein großes Dankeschön an meinen Vater, Florian Stögbauer, der mir über den gesamten Zeitraum der Arbeit - von der Themenauswahl bis hin zu den letzten Korrekturen - mit Rat und Tat beiseite stand und mir damit die größtmögliche Hilfe für die Umsetzung dieser Dissertation war.

13. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 24.05.2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Jörg Spiegel
Prof. Dr. Tobias Hartmann