

Aus der Klinik für Neurologie,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. K. Faßbender

**Kognitive Defizite bei Morbus Parkinson und globale Hirnatrophie in der  
Bildgebung mittels Hirnparenchymsonographie**

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

2018

vorgelegt von  
Leonie Carlotta Leibße  
geboren am 05.07.1991 in Reutlingen

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

1. Berichterstatterin: PD Dr. med. Stefanie Behnke

**Ich widme diese Arbeit meinen Eltern.**

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	iv
Abbildungsverzeichnis .....	vii
Tabellenverzeichnis .....	viii
Abkürzungsverzeichnis .....	x
<b>1 Zusammenfassung und Abstract .....</b>	<b>1</b>
1.1 Zusammenfassung .....	1
1.2 Abstract .....	3
<b>2 Einleitung .....</b>	<b>5</b>
2.1 Motorische Symptome des Morbus Parkinson.....	5
2.2 Pathomorphologische Veränderungen beim Morbus Parkinson.....	7
2.3 Kognitive Defizite und Demenz bei Morbus Parkinson .....	9
2.4 Mild Cognitive Impairment bei Morbus Parkinson .....	13
2.5 Risikofaktoren und Auswirkungen der Parkinson-Demenz.....	13
2.6 Biomarker für einen kognitiven Abbau bis hin zur Parkinson-Demenz .....	15
2.7 Transkranielle Hirnparenchym-Sonographie .....	16
<b>3 Material und Methodik.....</b>	<b>17</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	17
3.2 Anamnese .....	18
3.3 Neuropsychologische Testbatterie- Übersicht .....	18
3.3.1 Beck Depression Inventar .....	18
3.3.2 Montreal Cognitive Assessment .....	19
3.3.3 Zahlen-Symbol-Test.....	20
3.3.4 Gemeinsamkeiten finden.....	20
3.3.5 Buchstaben-Zahlen-Folge .....	20
3.3.6 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease.....	20
3.4 Neurologische Untersuchung – UPDRS III .....	23
3.5 Transkranielle Hirnparenchym-Sonographie .....	23
3.6 Statistische Analyse.....	25

<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
4.1	Deskriptive Statistik .....	27
4.1.1	Patientenkollektiv.....	27
4.1.2	Klinische Präsentation des Morbus Parkinson.....	28
4.1.3	Medikation .....	28
4.1.4	Transkranielle Hirnparenchym-Sonographie .....	29
4.1.5	Neuropsychologische Tests.....	29
4.2	Konfirmatorische Auswertung .....	31
4.2.1	Korrelation der Ventrikelweite mit verschiedenen epidemiologischen Faktoren..	31
4.2.2	Gruppenvergleiche zwischen Patienten mit und ohne Parkinson-Demenz.....	37
4.2.3	ROC-Kurven .....	38
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>43</b>
5.1	Genetische Biomarker und laborchemische Biomarker zur Erkennung eines kognitiven Abbaus bei Morbus Parkinson .....	43
5.2	Bildgebende Biomarker zur Erkennung eines kognitiven Abbaus bei Morbus Parkinson .....	44
5.3	Gegenüberstellung der bisherigen bildgebenden Biomarker und der TCS zur Erkennung eines kognitiven Abbaus bei Morbus Parkinson .....	47
5.4	Pathologische, histopathologische und neurochemische Veränderung bei der Parkinson-Demenz.....	50
5.5	Einfluss der epidemiologischen Faktoren auf die Ventrikelgröße .....	53
5.6	Anwendung der Methode bei PD-MCI .....	54
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>57</b>
<b>8</b>	<b>Publikationen.....</b>	<b>68</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>69</b>

<b>10</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>I</b>
10.1	Anhang A – Deskriptive Statistik.....	I
10.1.1	Patientenkollektiv.....	I
10.1.2	Klinische Präsentation des Morbus Parkinson.....	III
10.1.3	Medikation .....	V
10.1.4	Transkranielle Hirnparenchym-Sonographie .....	VI
10.1.5	Neuropsychologische Tests.....	VII
10.2	Anhang B – Konfirmatorische Auswertung.....	IX
10.2.1	Korrelationen der Ventrikelweite mit verschiedenen epidemiologischen Faktoren.. .....	IX
10.2.2	Gruppenvergleiche der Patienten mit und ohne Parkinson-Demenz .....	XII
10.2.3	ROC-Kurven .....	XV
10.3	Anhang C – Neuropsychologische Testbatterie .....	XVIII
10.3.1	Beck Depression Inventar .....	XVIII
10.3.2	Montreal Cognitive Assessment .....	XIX
10.3.3	Zahlen-Symbol-Test.....	XX
10.3.4	Gemeinsamkeiten finden.....	XXI
10.3.5	Buchstaben-Zahlen-Folge .....	XXII
10.3.6	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease-Plus.....	XXIII

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Hirnparenchym-Sonographie über das transtemporale Knochenfenster .....	24
Abb. 2: Darstellung des III. Ventrikels mittels transkraniellem Ultraschall .....	25
Abb. 3: Korrelation des Alters bei BL und der Weite des III. Ventrikels .....	32
Abb. 4: Korrelation der Punktzahl im Zahlen-Symbol-Test und der Weite des III. Ventrikels. .....	34
Abb. 5: Korrelation der Punktzahl im Test verbale Flüssigkeit: Kategorie Tiere und der Weite des III. Ventrikels.....	34
Abb. 6: Korrelation der Zeitdauer für den Trail Making Test B und der Weite des III. Ventrikels .....	35
Abb. 7: Vergleich der Weite des III. Ventrikels zwischen Patienten mit und ohne PDD, diagnostiziert anhand der MDS-Level-1-Kriterien .....	37
Abb. 8: ROC- Kurve für Probanden > 70 Jahre .....	39
Abb. 9: ROC-Kurve für Probanden $\leq$ 70 Jahre .....	40
Abb. 10: Anzahl der PDD-Probanden und Probanden ohne PDD mit normaler und pathologischer Ventrikelweite .....	41
Abb. 11: Vergleich der Weite der Ventrikel der Patienten mit und ohne Demenz .....	XII
Abb. 12: Vergleich verschiedener anamnestischer und klinischer Daten zwischen Probanden mit und ohne PDD.....	XIV
Abb. 13: Vergleich der Ausbildungsjahre bzw. Punktzahl im BDI zwischen Patienten mit und ohne PDD .....	XIV
Abb. 14: Beck Depression Inventar (BDI) (Beck et al., 1961).....	XVIII
Abb. 15: Montreal Cognitive Assessment (MOCA) Test (Nasreddine et al., 2005)..... .....	XIX
Abb. 16: Zahlen-Symbol-Test (Wechsler, 2008) .....	XX
Abb. 17: Gemeinsamkeiten finden (Wechsler, 2008) .....	XXI
Abb. 18: Buchstaben-Zahlen-Folge (Wechsler, 2008).....	XXII
Abb. 19: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-plus), 1/4..... .....	XXIII
Abb. 20: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-plus), 2/4..... .....	XXIV
Abb. 21: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-plus), 3/4..... .....	XXV
Abb. 22: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-plus), 4/4..... .....	XXVI

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests in der Übersicht .....	31
Tab. 2: Korrelationen zwischen den verschiedenen neuropsychologischen Tests und der Weite des III. Ventrikels.....	33
Tab. 3: Korrelationen zwischen den z-Scores der CERAD-plus-Testbatterie und der Weite des III. Ventrikels .....	36
Tab. 4: Gegenüberstellung des age-related cut-off des III. Ventrikels und Vorhandensein einer PDD nach MDS-Level-1-Kriterien .....	41
Tab. 5: Anzahl der weiblichen und männlichen Patienten .....	I
Tab. 6: Alter, Krankheits- und Symptombdauer der Patienten .....	I
Tab. 7: Anzahl der Schul- und Ausbildungsjahre der Patienten.....	I
Tab. 8: PD bei erstgradigen Verwandten.....	II
Tab. 9: Demenz bei erstgradigen Verwandten .....	II
Tab. 10: PD und Demenz bei erstgradigen Verwandten .....	II
Tab. 11: Subjektive Gedächtnisstörungen selbst wahrgenommen .....	III
Tab. 12: Subjektive Gedächtnisstörungen durch Angehörige wahrgenommen .....	III
Tab. 13: Hoehn und Yahr-Stadium der Patienten.....	III
Tab. 14: Klinischer Prädominanztyp der Patienten .....	IV
Tab. 15: Punktzahl UPDRS III der Patienten .....	IV
Tab. 16: Vorhandensein einer Tiefenhirnstimulation der Patienten.....	IV
Tab. 17: Medikation der Patienten in Wirkstoffgruppen sortiert .....	V
Tab. 18: Vorhandensein einer anticholinergen Therapie der Patienten.....	V
Tab. 19: Vorhandensein einer antidementiven Therapie der Patienten.....	VI
Tab. 20: Weite des III. Ventrikels der Patienten .....	VI
Tab. 21: Punktzahlen der Patienten in den Tests: MOCA, MMSE, ZST, Gemeinsamkeiten finden .....	VII
Tab. 22: Punktzahlen der Patienten in den Tests: BZF, verbale Flüssigkeit: Kategorie Tiere, BNT, Wortliste lernen gesamt .....	VII
Tab. 23: Punktzahlen der Patienten in den Tests: Wortliste abrufen, Wortliste Intrusionen, Wortliste Savings sowie Diskriminabilität .....	VIII
Tab. 24: Punktzahlen der Patienten in den Tests: Visuokonstruktion, Visuokonstruktion Recall, Visuokonstruktion Savings, phonematische Flüssigkeit: S-Wörter.....	VIII
Tab. 25: Punktzahlen der Patienten in den Tests: TMT-A, TMT-B.....	IX
Tab. 26: Korrelationen zwischen verschiedenen epidemiologischen Faktoren und der Weite des III. Ventrikels .....	IX
Tab. 27: Korrelationen zwischen den verschiedenen neuropsychologischen Tests und der Weite des III. Ventrikels.....	X
Tab. 28: Korrelationen zwischen den z-Scores der verschiedenen neuropsychologischen Tests der CERAD-plus-Testbatterie und der Weite des III. Ventrikels .....	XI



Tab. 29: Vorhandensein der Parkinson-Demenz-MDS-Level-1-Kriterien .....	XII
Tab. 30: Vergleich der Weite des III. Ventrikels zwischen Patienten mit und ohne PDD, diagnostiziert anhand der MDS-1-Level-Kriterien .....	XII
Tab. 31: Vergleich PDD-Patienten und Patienten ohne PDD bzgl. Alter und Bildungsjahre.... .....	XIII
Tab. 32: Koordinaten der ROC-Kurve für Patienten > 70 Jahre .....	XV
Tab. 33: Koordinaten der ROC-Kurve für Patienten < 70 Jahre .....	XVI
Tab. 34: Prüfung der statistischen Signifikanz des pathologisch erweiterten Ventrikels bei PDD-Patienten .....	XVII
Tab. 35: Risiko für das Vorliegen einer PDD bei pathologisch erweitertem Ventrikel ....	XVII

## Abkürzungsverzeichnis

APOE	Apolipoprotein E
BDI	Beck Depression Inventar
BL	Baseline-Untersuchung
BNT	Boston Naming Test
BZF	Buchstaben-Zahlen-Folge
Bzgl.	Bezüglich
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CCT	Zerebrale Computertomographie
CT	Computertomographie
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
C-PMP	[11C] Methylpiperidin-4-yl Propionat
DB	Dezibel
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor
ENS	Enterisches Nervensystem
Et al.	Et alii (und Andere)
FDG	Fluordesoxyglucose
H&Y	Hoehn & Yahr
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
123I-FP-CIT	123I-Ioflupane
LB	Lewy-Body
LDL	Low Density Lipoprotein
L-Dopa	Levodopa
LN	Lewy-Neurit
MAO-B-Hemmer	Monoaminoxidase-B-Hemmer
MAPT	Mikrotubuli-assoziiertes Protein Tau
Max.	Maximum
MCI	Mild Cognitive Impairment bzw. Milde kognitive Defizite
MDS	Movement Disorder Society
Min.	Minimum
MMST	Mini-Mental Status Test
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
M. Parkinson	Morbus Parkinson
MRT	Magnetresonanztomographie
O.g.	Oben genannt
PD	Parkinson's Disease (Morbus Parkinson)
PDD	Parkinson's Disease Dementia (Parkinson-Demenz)
PD-MCI	Mild Cognitive Impairment bei M. Parkinson
PDNC	Parkinson's Disease with Normal Cognition (M. Parkinson mit normaler Kognition)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIGD	Postural Instability Gait Disorder
PNS	Peripheres Nervensystem

REM	Rapid Eye Movement
ROC	Receiver Operator Characteristics
ROI	Region Of Interest
SD	Standard Deviation (=Standardabweichung)
S.o.	Siehe oben
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TCS	Transkranielle Hirnparenchym-Sonographie
TMT-A	Trail Making Test A
TMT-B	Trail Making Test B
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
WAIS-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene)
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZST	Zahlen-Symbol-Test

# 1 Zusammenfassung und Abstract

## 1.1 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der Morbus Parkinson geht neben den typischen Symptomen wie Rigor, Hypokinese und Tremor, mit vielen nicht-motorischen Symptomen einher. Ein für die Prognose nicht zu unterschätzender Faktor spielt dabei die dementielle Entwicklung der Erkrankten. Bisher gab es vor allem Studien, die eine Atrophie verschiedener Hirnareale mittels Magnetresonanztomographie nachwiesen und einen Zusammenhang mit der Abnahme der Kognition postulierten. Andere Arbeiten konnten durch bildgebende Verfahren eine Aufweitung der Hirnventrikel als Zeichen für eine globale Hirnatrophie bei Parkinson-Patienten darstellen und in Bezug zu einer dementiellen Entwicklung setzen. Eine Studie, in der die Weite der Ventrikel mithilfe der transkraniellen Hirnparenchym-Sonographie ausgemessen und daraufhin deren Korrelation zur Kognition bei Parkinson-Patienten geprüft wurde, liegt bislang nicht vor.

**Zielsetzung:** Die Studie hat zum Ziel, die Korrelation zwischen der Weite des III. Ventrikels, gemessen mittels transkranieller Hirnparenchym-Sonographie, und der Kognition bei Parkinson-Patienten zu untersuchen. Ferner dient die Studie zur Untersuchung der Frage, ob Erkrankte mit einem pathologisch erweiterten III. Ventrikel ein höheres Risiko für eine Parkinson-Demenz haben und ob der sonographisch ausgemessene III. Ventrikel als potentieller Biomarker dienen kann.

**Methode:** Es wurden insgesamt 94 Patienten mit einem diagnostizierten Morbus Parkinson im ambulanten als auch stationären Setting der neurologischen Universitätsklinik des Saarlandes rekrutiert. Nach der Erfassung anamnestischer Daten, wurden anhand einer standardisierten Testbatterie die unterschiedlichen kognitiven Fähigkeiten der Patienten untersucht. Motorische Einschränkungen der Patienten wurden mit der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) erfasst. Anschließend erfolgte die standardisierte Ausmessung des III. Ventrikels der Patienten mit einem Esaote MyLab Gold High-end Ultraschallgerät. Es wurden die Korrelationen sowohl der epidemiologischen und klinischen Daten als auch der Ergebnisse aus der neurologischen Testbatterie mit der Weite des III. Ventrikels erforscht. Zudem wurden Gruppenunterschiede bezüglich epidemiologischer und klinischer Faktoren zwischen den Patienten mit und ohne Parkinson-Demenz untersucht. Die Durchführung einer logistischen Regressionsanalyse, berücksichtigte dabei Einflüsse für die Entstehung einer Parkinson-Demenz (Alter, Ausbildungsdauer). Anhand von Receiver Operator Characteristics-Kurven konnten altersangepasste Trennwerte ermittelt werden, über dessen Wert ein Ventrikel als pathologisch vergrößert galt.

Das Relative Risiko für eine Parkinson-Demenz bei Patienten mit pathologisch erweitertem Ventrikel wurde daraufhin mit der Odd's Ratio berechnet.

**Ergebnis:** Unter den epidemiologischen und klinischen Merkmalen der Patienten, korrelierte nur das Alter signifikant mit der Weite des III. Ventrikels. Für diverse Untertests der neuropsychologischen Testbatterie konnte eine signifikante Korrelation mit der Weite des III. Ventrikels festgestellt werden, auch unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Ausbildungsjahren.

Im Gruppenvergleich zeigt sich, dass Patienten mit einer Parkinson-Demenz (PDD) signifikant weitere Ventrikel haben, als Patienten mit Morbus Parkinson und einer normalen Kognition (PDNC) ( $p=0,004$ ; Patienten mit PDD:  $8,5 \text{ mm} \pm 3,0$ ; Patienten mit PDNC:  $6,2 \text{ mm} \pm 2,6$ ). Zudem waren Patienten mit einer PDD signifikant älter als Patienten ohne eine Parkinson-Demenz ( $p<0,001$ ; Patienten mit PDD:  $74,8 \text{ Jahre} \pm 8,5$ ; Patienten mit PDNC:  $67,8 \text{ Jahre} \pm 9,1$ ). PDD-Patienten hatten außerdem insgesamt weniger Bildungsjahre als die Parkinson-Patienten ohne Demenz ( $p=0,017$ ; Patienten mit PDD:  $11,1 \text{ Jahre} \pm 2,9$ ; Patienten mit PDNC:  $13,2 \text{ Jahre} \pm 3,4$ ). Zwischen beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf motorische Einschränkungen, Erkrankungs- und Symptombdauer sowie das Ausmaß depressiver Symptome. Bei der durchgeführten Regressionsanalyse, in der das Alter und die Ausbildungsdauer mitberücksichtigt wurden, bestätigte sich erneut der statistisch signifikante Gruppenunterschied der Ventrikelweite zwischen Patienten mit und ohne PDD ( $p=0,044$ ). Schließlich stellte sich heraus, dass das Risiko für eine PDD um das 4,5-fache erhöht war, wenn die Ventrikelweite über dem definierten altersangepassten Trennwert lag.

**Schlussfolgerung:** Die mit der Hirnparenchym-Sonographie ausgemessene Weite des III. Ventrikels korreliert signifikant mit der Kognition von Parkinson-Patienten. Damit sind Schätzungen möglich, wie hoch das Risiko für eine PDD bei Patienten mit einem erweiterten dritten Ventrikel ist. Dieser Parameter stellt somit ein potentieller Biomarker für eine abnehmende Kognition bei Morbus Parkinson dar, welcher in einem schnellen, kostengünstigen und nicht-invasiven Verfahren bestimmt werden kann. Weitere Studien in longitudinalem Design und an größeren Kollektiven sind erforderlich um diesen Parameter zu validieren.

## 1.2 Abstract

**Background:** Parkinson's disease (PD) is accompanied by many non-motor symptoms in addition to the typical symptoms such as rigor, hypokinesia and tremor. The dementia development of the sufferers is a factor that cannot be underestimated for the prognosis. So far, there have been studies that demonstrated an atrophy of different brain areas using magnetic resonance imaging and postulated a connection with the decline in cognition. Other studies were able to illustrate the widening of the cerebral ventricle at Parkinson patients, by using imaging techniques, and were able to relate this to dementia development. A study has not yet been established, in which the width of the ventricle was measured by using transcranial brainparenchyma ultrasound (TCS), and thereupon, to illustrate its correlation to cognition of Parkinson-patients.

**Objective:** The aim of the study is to investigate the correlation between width of the third ventricle, measured by transcranial brainparenchyma ultrasound, and the cognition of patients with Parkinson's disease. The study further examines whether patients with PD with pathologically enlarged third ventricles have a higher risk for Parkinson-dementia and whether the sonographically measured width of the third ventricle may serve as a biomarker.

**Methods:** In this study, 94 patients have been investigated with diagnosed Parkinson's disease at the Neurological University Medical Center of Saarland. The patients were recruited from the ambulance as well as from the stationary setting. Subsequent to the collection anamnestic data, the different cognitive abilities of the Patients were investigated by means of a standardized test battery. Motoric limitations were captured with Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Afterwards, the width of the third ventricle of the patients was measured with an Esaote MyLab Gold High-end ultrasound system (in a standardized manner). The correlation with third ventricle's width has been investigated of both epidemiological and clinical data and the results of the test-battery. Moreover, group differences, related to epidemiological and clinical factors, were investigated between patients with and without Parkinson-dementia. The accomplishment of a logistic regression analysis has taken into account effects on the genesis of Parkinson-dementia (age, duration of education). By means of Receiver Operator Characteristics-Curves, age-adjusted release values were able to be determined, over the values of which a ventricle was considered to be pathologically enlarged. The relative risk of Parkinson-dementia for patients – in subject to pathologically dilated ventricles – was then calculated using the Odd's Ratio.

**Results:** Among patients' epidemiological and clinical characteristics only age correlated with the III. ventricle's width. For various sub-tests of the neuropsychological test battery, a significant correlation was identified with the third ventricle, also taking age, gender and duration of education into account. In the group comparison, it is shown that patients with Parkinson-dementia (PDD) have had significantly larger ventricles than those with Parkinson's disease and normal cognition (PDNC) ( $p=0.004$ ; patients with PDD:  $8.5 \text{ mm} \pm 3.0$ ; patients with PDNC:  $6.2 \text{ mm} \pm 2.6$ ). Besides, patients with PDD were significantly older than patients without Parkinson-dementia ( $p<0.001$ ; patients with PDD:  $74.8 \text{ years} \pm 8.5$ ; patients with PDNC:  $67.8 \text{ years} \pm 9.1$ ). PDD-patients have had less years of education than Parkinson-patients without dementia ( $p=0.017$ ; patients with PDD:  $11.1 \text{ years} \pm 2.9$ ; patients with PDNC:  $13.2 \text{ years} \pm 3.4$ ). There was no significant difference between the two groups in terms of motoric limitations, duration of illness and symptoms as well as the extent of depressive symptoms. The logistic regression analysis, considering age and duration of education, reconfirmed the statistically significant group difference in ventricular width between patients with and without PDD ( $p=0.044$ ). Eventually, it has been proven that the risk of Parkinson-dementia was 4.5 times greater for patients, when the ventricle width exceeded the defined age-adjusted release value.

**Conclusion:** The width of third ventricle measured with transcranial brainparenchyma sonography correlates significantly with the cognition of Parkinson-patients. Thereby, this makes it possible to estimate the risk of Parkinson-dementia when PDD-patients having a pathologically enlarged third ventricle. This parameter therefore represents a potential biomarker for a decreasing cognition in Parkinson's disease being able to be determined in a fast, inexpensive and non-invasive procedure. Further studies in longitudinal design and with larger samples are required to validate this parameter.

## 2 Einleitung

Die typischen Symptome des Morbus Parkinson (PD) wurden erstmals 1817 von dem britischen Arzt James Parkinson beschrieben (Horowski et al., 1995). Wegen des dabei häufig auftretenden Ruhetremors sprach Parkinson bei der Erkrankung von der Schüttellähmung (Horowski et al., 1995). Heute steht diese Erkrankung an zweiter Stelle der neurodegenerativen Erkrankungen gleich nach der Alzheimer-Krankheit (de Lau und Breteler, 2006). Mit einer Prävalenz von 1% der >65-Jährigen auf über 4% der >85-Jährigen (de Rijk et al., 1995) nimmt ihre Häufigkeit mit fortschreitendem Lebensalter zu.

### 2.1 Motorische Symptome des Morbus Parkinson

Anhand von klinischen Kriterien wird die Diagnose Morbus Parkinson gestellt. (Hughes et al., 1992; Postuma et al., 2015; Zach et al., 2017). Durch den Verlust von dopaminergen Zellen der Substantia nigra (Gibb, 1997) kommt es vordergründig zu einer Verlangsamung der willkürlichen und unwillkürlichen Bewegungen, die als Bradykinese bezeichnet wird (Postuma et al., 2015). Außerdem kommt es zu einer Abnahme der Bewegungsamplitude, der sogenannten Hypokinese (Postuma et al., 2015). Mindestens eines dieser beiden Symptome stellt in den diagnostischen Kriterien des Morbus Parkinson – der auch als idiopathisches Parkinsonsyndrom bezeichnet wird – ein obligat vorliegendes Symptom dar (Zach et al., 2017). Die Brady- bzw. Hypokinese ist begleitet von mindestens einem weiteren Kardinalsymptom (Hughes et al., 1992). Darunter fällt ein Tremor und/oder ein Rigor (Zach et al., 2017).

Hauptsächlich wird bei erkrankten Patienten ein Ruhetremor beobachtet (Höglinger et al., 2017). Dieser kommt bei etwa 75% der Patienten mit Morbus Parkinson vor (Zach et al., 2015) und beschreibt eine unwillkürlich, rhythmisch abwechselnde Bewegung von Körperteilen (Helmich et al., 2013). Häufig tritt zusätzlich zum Ruhetremor auch ein Tremor bei Bewegung auf (kinetischer Tremor), der dieselbe Frequenz wie der Ruhetremor aufweist (Helmich et al., 2012). Gleiches gilt für den posturalen Tremor, zu dem auch der sogenannte re-emergent tremor gehört (Helmich et al., 2012). Der re-emergent tremor verschwindet bei Bewegung und setzt mit einer Latenz von einigen Sekunden bis Minuten wieder ein, sobald erneut eine Haltung eingenommen wird (Helmich et al., 2012; Jankovic et al., 1999). In <10 % aller Parkinson-Erkrankten kommen kinetische und posturale Tremorformen vor, die durch eine höhere Frequenz als der Ruhetremor gekennzeichnet sind (Helmich et al., 2012). Ebenfalls gibt es Parkinson-Patienten, bei denen diese Formen isoliert auftreten (Helmich et al., 2012). Die Frequenz des Ruhetremors beim idiopathischen Parkinson-Syndrom liegt etwa zwischen vier und sechs Hertz (Helmich et al., 2013). Dieser beginnt oft einseitig an der oberen Extremität, meist an den



Fingern, mit einer mittelgradig ausgeprägten Amplitude (Alty und Kempster, 2011). Man spricht dann auch vom sogenannten Pillendreherphänomen (Crawford und Zimmerman, 2011). Die asymmetrische Ausprägung des Tremors bleibt in der Regel im Verlauf der Erkrankung erhalten (Höglinger et al., 2017) und kann bei der Abgrenzung zu anderen Tremorformen behilflich sein. Mit Zunahme von willkürlichen Bewegungen nimmt der Ruhetremor an seiner Intensität ab (Crawford und Zimmerman, 2011). Im Gegensatz dazu ist bei vielen Parkinson-Patienten eine Zunahme der Tremoramplitude zu beobachten, wenn diese durch kognitive oder motorische Anstrengung in eine Stresssituation gebracht werden (Zach et al., 2015). Dann spricht man auch von einer kognitiven bzw. motorischen Koaktivierung (Zach et al., 2015). Der Ruhetremor kann neben distalen Extremitäten, die typischerweise betroffen sind, auch jegliche anderen Körperteile wie beispielsweise das Kinn oder den Kopf befallen (Abdo et al., 2010).

Weiterhin zählt auch der im Jahre 1888 erstmals von Charcot beschriebene Rigor zu den Kardinalsymptomen des Morbus Parkinson (Salomone und Arnone, 1994). Dieser Ausdruck beschreibt eine Tonussteigerung der Muskulatur beim erkrankten Patient beim passiven Bewegen großer Gelenke oder des Halses durch den Untersucher (Postuma et al., 2015; Zach et al., 2017). Es kann dabei zwischen den folgenden Formen der Rigidität unterschieden werden. Beim sogenannten Bleirohr-Rigor fühlt sich der Widerstand gleichmäßig und konstant an als würde man ein Bleirohr verbiegen (Postuma et al., 2015; Xia, 2011). Anders ist es beim Zahnradphänomen. Hier wird der vorhandene Tremor durch einen erhöhten Muskeltonus überlagert, was den Eindruck erweckt, eine intermittierende Fluktuation im Muskel zu spüren (Xia, 2011).

Die posturale Instabilität beschreibt eine Störung der Halte- und Stellreflexe, woraus oft eine erhöhte Fallneigung resultiert. Sie kann die Bradykinese beim Morbus Parkinson begleiten, wird heute jedoch nicht mehr als Kardinalsymptom gewertet, da sie regelmäßig erst im Verlauf des Morbus Parkinson auftritt (Zach et al., 2017).

Meist beginnt die Symptomatik der Erkrankung halbseitig bzw. asymmetrisch (Hoehn und Yahr, 2001). Je nach Ausprägung der motorischen Symptome unterscheidet man zwischen dem Tremordominanztyp, dem akinetisch-rigiden Typ und dem Äquivalenztyp (Marras und Lang, 2013). Beim Tremordominanztyp steht, wie aus dem Namen hervorgeht, der Tremor in Ruhe sowie in Bewegung als motorisches Hauptsymptom im Vordergrund (Clarimón et al., 2008). Die Bradykinese und der Rigor spielen hierbei eine untergeordnete Rolle. Anders ist dies hingegen beim akinetisch-rigiden Typ, bei welchem eine gestörte Haltung, der unsichere Gang als auch eine eingeschränkte Mimik die Hauptmerkmale darstellen (Marras und Lang, 2013). Die-

ser Typ wird oft auch dem sogenannten Postural Instability Gait Disorder (PIGD)-Typ gleichgestellt, da sich diese beiden motorischen Subtypen in ihrer Gesamtheit sehr ähneln (Marras und Lang, 2013). Der Äquivalenztyp präsentiert sich durch das gleichzeitige Vorkommen der bereits erwähnten Symptome (Marras und Lang, 2013).

Eine andere gebräuchliche Einteilung beim Morbus Parkinson ist die Gruppierung in den sogenannten early- bzw. late-onset-Typ, die sich nach dem Zeitpunkt des Auftretens der motorischen Symptome richtet (Marras und Lang, 2013). Der Cut-off für die Zuordnung zur jeweiligen Gruppe variiert dabei in der Literatur und liegt in der Regel zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr (Marras und Lang, 2013). Diese Einteilung scheint einen prognostischen Aussagewert zu haben. So wird angenommen, dass bei Parkinson-Patienten – die unter die early-onset-Gruppe fallen – die Krankheit langsamer voranschreitet (Foltynie et al., 2002; Post et al., 2007).

Die motorischen Symptome des Morbus Parkinson, die zur Diagnose der Erkrankung führen, nehmen im Krankheitsverlauf progredient zu (Poewe, 2009). Sie können in allen Stadien von nicht-motorischen Symptomen begleitet werden, die die Erkrankung mit zunehmendem Fortschreiten regelmäßig verkomplizieren und auch dominieren können (Caballol et al., 2007; Ziemssen und Reichmann, 2007). Sie umfassen verschiedene Störungen des autonomen Nervensystems wie beispielsweise Einschränkungen der Magen-Darm-Motilität (insbesondere die Obstipation) aber auch des Urogenitalsystems mit Miktionsstörungen oder die erektile Dysfunktion. Des Weiteren kann das Herz-Kreislaufsystem betroffen sein, was sich gewissermaßen durch eine orthostatische Hypotension äußern kann (Ziemssen und Reichmann, 2007). Störungen des REM-Schlafes und des Riechvermögens kommen bei diesen Patienten ebenfalls vor (Ziemssen und Reichmann, 2007).

Außerdem treten oftmals neuropsychiatrische Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen oder psychotische Syndrome auf (Ziemssen und Reichmann, 2007). Hierzu gehören auch Einschränkungen der Kognition, die von James Parkinson in der Erstbeschreibung der Krankheit noch nicht erwähnt wurden (Horowski et al., 1995).

## **2.2 Pathomorphologische Veränderungen beim Morbus Parkinson**

Braak et al. (2003) definierten zur pathomorphologischen Entwicklung des Morbus Parkinson sechs Stadien, die die Ausbreitung von pathologischen Einschlusskörperchen bzw. des neuronalen Zelluntergangs und das damit einhergehende klinische Bild erfassen.

Bei Patienten mit einem bestehenden Morbus Parkinson können postmortem Einschlusskörperchen nachgewiesen werden, die sich als spindelförmige Lewy-Neuriten (LN) in Axonen und Dendriten und als sogenannte Lewy-Bodys (LB) im Zytoplasma von Neuronen darstellten

(Braak et al., 1999; Forno, 1996; Pollanen et al., 1993). Sie werden als das pathologische Korrelat des idiopathischen Parkinson-Syndroms angesehen, da sie sich weder spontan noch während des physiologischen Alterungsprozesses des Nervensystems ausbilden (Braak und Del Tredici, 2006). Sie entwickeln und verbreiten sich nur in bestimmten anfälligen Neuronenarten, die nicht myelinisierte und lange Axone ausbilden (Braak et al., 2003). So ergibt sich bei fast allen an Parkinson erkrankten Patienten ein spezifisches Befallsmuster des Zentralen- (ZNS), Peripheren- (PNS), sowie Enterischen Nervensystems (ENS) (Braak et al., 2003; Ohama und Ikuta, 1976).

Diese Einschlusskörperchen bestehen hauptsächlich aus fehlgefaltetem und aggregiertem  $\alpha$ -Synuclein, welches normalerweise in den Axonen und präsynaptisch vorkommt (Braak et al., 2003; Braak und Del Tredici, 2006), sowie aus phosphorylierten Neurofilamenten und Ubiquitin, einem Hitzeschockprotein (Baba et al., 1998; Pollanen et al., 1993; Tofaris et al., 2003). Es wird vermutet, dass sich die fehlgefalteten  $\alpha$ -Synucleine von Zelle zu Zelle, ausgehend von der Peripherie, in die zerebralen Nervenkerne ausbreiten und dann weiter innerhalb des Gehirns aufsteigen (Halliday et al., 2011). Die pathologischen Hauptläsionen beim Morbus Parkinson treten bereits einige Zeit vor den ersten motorischen und autonomen Symptomen auf (Braak et al., 2003). Es wird angenommen, dass ein Pathogen aus der Umwelt über das enterische Nervensystem des Magens (Braak et al., 2006b) aufgenommen wird und dort die parkinsontypische Pathomorphologie auslöst (Del Tredici et al., 2002). So konnten bereits bei asymptomatischen Parkinson-Patienten die spezifischen Aggregate in den Auerbach- bzw. Meissnerplexus nachgewiesen werden (Braak et al., 2003). Im weiteren Verlauf wird der dorsale motorische Kern des IX/X Hirnnervs befallen (Braak et al., 2003; Del Tredici et al., 2002). Es wird daher vermutet, dass sich das neurotrope Pathogen vom Magen, der eine große Innervationsdichte durch den dorsalen motorischen Kern des Nervus Vagus hat (Berthoud et al., 1991), nach zentral ausbreitet und auch dort zu einer Fehlfaltung und Aggregation von  $\alpha$ -Synuclein führt. In der Frühphase der Erkrankung ist auch der vordere olfaktorische Kern ebenso wie der Bulbus olfactorius und die Medulla oblongata betroffen (Braak et al., 2003; Del Tredici et al., 2002), was wiederum ein Grund für eine typisch frühzeitige Riechminderung beim Morbus Parkinson darstellen kann (Doty et al., 1988; Doty et al., 1992; Hawkes et al., 1999; Poewe, 2008). Im weiteren Krankheitsverlauf wird dann zusätzlich die intermediäre Formatio reticularis mit den unteren Raphekernen und der Locus coeruleus befallen (Braak et al., 2003). Von diesen Regionen aus schreiten die Läsionen rostral entlang des Hirnstammes fort und erreichen die Melanin-beladenen Neuronen der Pars Compacta der Substantia nigra, die großzelligen Kerngebiete des basalen Vorderhirns, einschließlich des Nucleus basalis Meynert (Pahapill und Lozano,

2000), und ebenfalls die entorhinale Region (Braak et al., 2003). Ab diesem Stadium tritt in der Regel die klinisch erkennbare Symptomatik auf (Braak et al., 2006a). Die sich daran anschließenden Stadien sind unter anderem von einem deutlichen Verlust der Melanin-beladenen Projektionseurone der Substantia nigra gekennzeichnet, was durch den Verlust der nigrostriatalen Projektion wiederum zu den typischen Hauptsymptomen des Morbus Parkinson führt (Gibb, 1997). Zudem kommt es auch im Bereich der unteren Raphekerne und der Formatio reticularis zu einem neuronalen Untergang (Braak et al., 2006a; Braak et al., 2003). Im Verlauf breiten sich die Läsionen über Teile des limbischen Systems (Hippocampus, Amygdala) weiter aus (Braak et al., 2003). Gleichzeitig treten Läsionen spezifischer Subnuclei im Thalamus auf (Rub et al., 2002). Schließlich erreicht die Erkrankung den Kortex zuerst am temporalen Mesokortex von anteromedial (Braak et al., 2003). Daraufhin werden übergeordnete sensorische Assoziationsfelder als auch präfrontale Gebiete befallen (Braak et al., 2003). Die Läsionen weiten sich daraufhin bis in primäre Assoziationsfelder und prämotorische Areale aus, bis sie schließlich primär sensorische als auch primär motorische Felder erreichen (Braak et al., 2003). Makroskopisch ist der Untergang der Melanin-beladenen Neuronen nun auch durch die Entfärbung der Substantia nigra zu erkennen (Braak et al., 2006a).

### **2.3 Kognitive Defizite und Demenz bei Morbus Parkinson**

Es ist heute bekannt, dass Parkinson-Patienten – unabhängig vom Stadium der Erkrankung – im Verlauf sehr häufig kognitive Defizite entwickeln (Aarsland et al., 2017). Milde kognitive Defizite (MCI) können bereits in den frühesten klinischen Stadien entdeckt werden, wenn diese gezielt untersucht werden (Foltynie et al., 2004; Muslimović et al., 2005). Bei etwa 24-36 % der neudiagnostizierten Parkinson-Patienten ist dies der Fall (Foltynie et al., 2004; Muslimović et al., 2005). Die kognitiven Defizite beim Morbus Parkinson betreffen alle fünf kognitiven Domänen (Litvan et al., 2012). Dazu zählen Aufmerksamkeit, Exekutive, Sprache, Gedächtnis und räumliches Denken (Litvan et al., 2012). Daneben können aber auch andere Einschränkungen auftreten, wie zum Beispiel die Fähigkeit Entscheidungen zu treffen oder Emotionen eines Anderen in dessen Gesicht zu erkennen (Ibarretxe-Bilbao et al., 2011). Besonders früh im Krankheitsverlauf des Morbus Parkinson treten allerdings Defizite der exekutiven Funktionen auf (Owen, 2004). Darunter werden Mechanismen verstanden, welche die kognitive Leistung in Situationen optimieren, bei denen gleichzeitig verschiedene Arbeitsabläufe gefordert werden (Baddeley und Hitch, 1974). Die kognitive Flexibilität, das Planen von Handlungen, das Arbeitsgedächtnis sowie allgemeines Lernen fallen hierunter (Kehagia et al., 2010). Eng verzahnt ist diese Funktion mit der Aufmerksamkeit, weshalb man die beiden Fähigkeiten zu den soge-

nannten frontal-exekutiven Funktionen zusammenfasst (Watson und Leverenz, 2010). Die Aufmerksamkeit ermöglicht es dem Menschen unter anderem sich nur auf eine Sache zu konzentrieren und dabei alle anderen Informationen auszublenden, die ständig unterbewusst wahrgenommen werden (Watson und Leverenz, 2010).

Eine Einschränkung frontal-exekutiver Fähigkeiten tritt ebenfalls bei Verletzungen des Frontallappens auf, dem sogenannten fronto-striatalem Syndrom (Kehagia et al., 2010). Beim Morbus Parkinson wird vor allem die gestörte dopaminerge Verschaltung in fronto-striatalen Bereichen dafür verantwortlich gemacht (Kehagia et al., 2010).

Die Verschlechterung speziell der exekutiven Funktionen, das sogenannte dysexekutive Syndrom, gilt als Vorbote für eine Parkinson-Demenz (PDD) (Janvin et al., 2005; Levy et al., 2002a; Mahieux et al., 1998). Ebenso führen Einschränkungen vor allem in den Domänen Gedächtnis und Aufmerksamkeit können zu einer Parkinson-Demenz (Litvan et al., 2012; Pedersen et al., 2013). Die häufig vorkommende nachlassende Gedächtnisleistung bei der Parkinsonerkrankung (Muslimović et al., 2005) ist dadurch gekennzeichnet, dass die Speicherung von Informationen im Kurzzeitgedächtnis und das Abrufen dieser Informationen aus dem Langzeitgedächtnis gestört sind (Watson und Leverenz, 2010). Das Erinnerungsvermögen kann sich bei PD-Patienten verbessern durch die bewusste Ausschaltung von aufmerksamkeitsfördernden Aufgaben und Strategien zum Abrufen von Informationen (Watson und Leverenz, 2010). Dies ist beispielsweise bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz nicht der Fall (Watson und Leverenz, 2010). Trotzdem stellt der funktionelle Abbau dieser Domäne ebenfalls ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz bei Parkinson-Patienten dar, womöglich gerade weil die Aufmerksamkeit bei dieser Erkrankung oft ebenfalls beeinträchtigt ist (Levy et al., 2002a).

Verbale Flüssigkeit bezeichnet die Fähigkeit verschiedene Begriffe zu nennen, die alle einer vorgegebenen Kategorie angehören, von denen möglichst viele innerhalb einer vorgegebenen Zeit aufgezählt werden müssen (Rosen, 1980). Ist diese Fähigkeit bei PD-Patienten vermindert, stellt dies ebenfalls ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Parkinson-Demenz dar (Jacobs et al., 1995; Mahieux et al., 1998). Vermutlich ist dies allerdings nicht nur auf eine Störung der Sprachproduktion zurückzuführen, sondern auf eine eingeschränkte Exekutivfunktion (Jacobs et al., 1995), da der Patient hierfür ein Muster zum Abrufen von semantischen Gedächtnisinhalten aufstellen und ausführen muss (Randolph et al., 1993).

Ähnliches gilt auch für die räumlich-visuelle Wahrnehmung. Mahieux et al. (1998) untersuchten mit einem Subtest des Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (Wechsler, 2008), ob ihre

Patienten ein fehlendes Detail in einem bekannten Objekt erkannten. Dazu ist neben der visuellen Analyse des Objektes selbst auch die Aufmerksamkeit gefragt, um das Bild genau auf Auffälligkeiten zu untersuchen (Mahieux et al., 1998). Gleichzeitig kann mit diesem Test begutachtet werden ob der Patient eine bestimmte Vorgehensweise während der Aufgabe entwickelt, um den Fehler von Bild zu Bild schneller zu erkennen (Mahieux et al., 1998). Die Forschungsgruppe fand heraus, dass Patienten mit einer Parkinson-Demenz hierbei schlechter abschnitten als Parkinson-Patienten ohne kognitive Einschränkungen (Mahieux et al., 1998). Das schlechtere Abschneiden könnte hier allerdings ebenfalls durch Einschränkungen der Aufmerksamkeit und Exekutive beeinflusst werden, die zur Lösung der Aufgabe nötig sind.

Zusammenfassend ist das Bild einer Parkinson-Demenz vor allem von einer Minderung der Aufmerksamkeit und Exekutiven geprägt (Janvin et al., 2006b). Einschränkung der Gedächtnisleistung und der Sprachfunktion dominieren, im Vergleich dazu, das Bild der Alzheimer-Demenz (Janvin et al., 2006b; Lavenhe et al., 1989; Sullivan et al., 1989).

Es wurde gezeigt, dass 80% der Parkinson-Patienten mit einem Krankheitsverlauf von mindestens 20 Jahren – ausgehend von kognitiven Einbußen – fortschreitend eine Parkinson-Demenz (PDD) entwickeln werden (Hely et al., 2008). Damit hat dieses Patientenkontingent ein etwa sechsmal so hohes Risiko eine Demenz zu entwickeln im Vergleich zu Patienten, die nicht an Morbus Parkinson leiden (Aarsland et al., 2001). Zudem wurde dargestellt, dass bereits nach vier Jahren die Prävalenz für eine Demenz bei Parkinson-Patienten fast dreimal so hoch war wie in der gesunden Vergleichsgruppe (Aarsland et al., 2003). Schätzungsweise liegen etwa zehn Jahre zwischen den erstmals auftretenden motorischen Symptomen, die letztendlich zur Diagnose Morbus Parkinson führen, und dem Vollbild einer Demenz (Hely et al., 2008; Hughes et al., 2000). Allerdings variiert die Geschwindigkeit stark von Patient zu Patient, mit der der kognitive Abbau voranschreitet (Svenningsson et al., 2012) und lässt sich bisher nicht intraindividuell voraussagen. Es gibt zum Beispiel auch Patienten, die über 20 Jahre lang bei bestehender Parkinson-Erkrankung keine Demenz entwickeln (Aarsland et al., 2007).

Um eine Parkinson-Demenz feststellen zu können, entwickelte die Movement Disorder Society (MDS) Task Force on Dementia in Parkinson's Disease die sogenannten MDS-Kriterien auf Basis der Arbeit von Emre et al. (2007).

Insgesamt beruhen diese Kriterien auf zwei Haupt-Gegebenheiten:

(1) Zuerst muss ein idiopathisches Parkinson-Syndrom (Morbus Parkinson) nach den Queen Square Brain Bank Kriterien (Hughes et al., 1992) diagnostiziert werden.

(2) Außerdem muss der Morbus Parkinson bereits vor der Demenz bestanden haben und eine globale Einschränkung der kognitiven Leistung erkennbar sein.

Diese ist gekennzeichnet durch einen schleichenden Beginn und eine langsame Progression, welche im zeitlichen Verlauf oder durch eine klinische Untersuchung nachweisbar sein muss (Emre et al., 2007).

Genauer heißt das:

(2.1) Es muss eine Beeinträchtigung in mehr als einer der kognitiven Domänen bestehen.

(2.2) Zudem muss eine Abnahme der kognitiven Leistungen im Vergleich zum Status vor der Erkrankung erkennbar sein.

(2.3) Ein weiterer Punkt der zu dieser globalen kognitiven Abnahme zählt, ist die eingeschränkte Bewältigung des Alltags. Dieser Umstand sollte nicht auf motorische Defizite oder vegetative Beschwerden zurückzuführen sein (Emre et al., 2007). Dinge wie beispielsweise die soziale Interaktion mit Mitmenschen, aber auch die Regelung von finanziellen Angelegenheiten oder die sachgerechte, mehrmals am Tag vorgesehene Einnahme der Parkinson-Medikation fallen unter diesen Punkt (Dubois et al., 2007).

Es gibt außerdem zusätzliche Merkmale, die mit einer PDD assoziiert sind, aber nicht zwingend zur Diagnose notwendig sind:

(3) Jegliche Einschränkungen der 5 kognitiven Domänen, die auch isoliert auftreten können.

(4) Veränderungen im Verhalten wie Halluzinationen, Depressionen, Wahnvorstellungen und Apathie. Ein Auftreten mindestens eines dieser Merkmale unterstützt die PDD -Diagnose. Exzessive Tagesschläfrigkeit oder ängstliche Grundstimmung können ebenfalls darauf hindeuten (Emre et al., 2007).

Bei der Diagnosestellung muss weiterhin auf anamnestiche Informationen bzw. klinische Aspekte geachtet werden, die eine PDD unwahrscheinlich machen. So ist bei Verdacht auf eine andere Ursache zum Beispiel ein Screening der Schilddrüsenhormone und des Vitamin B12-Spiegels vorzunehmen bzw. der vaskuläre Status und vaskuläre Risikofaktoren abzuklären, um eine vaskuläre Demenz auszuschließen (Dubois et al., 2007; Emre et al., 2007). Außerdem müssen Faktoren wie eine systemische Erkrankung, eine schwere Depression und die Einwirkung von Drogen als Ursache für Verwirrheitszustände ausgeschlossen werden (Dubois et al., 2007). Iatrogene Effekte wie Nebenwirkungen von anticholinergen oder sedativen Medikamenten sind ebenfalls auszuschließen (Dubois et al., 2007).

Als wichtige Differentialdiagnose zur PDD muss außerdem die Lewy-Body-Demenz in Betracht gezogen werden. Die kognitiven Einschränkungen bei PD-Patienten treten frühestens etwa ein Jahr nach Beginn der motorischen Symptome auf (McKeith et al., 2005; McKeith et al., 1996). Bei der Lewy-Body-Demenz erscheinen diese hingegen bereits vor oder gleichzeitig mit dem Auftreten motorischer Defizite (McKeith et al., 2005; McKeith et al., 1996).

Es ist deshalb wichtig, den zeitlichen Verlauf des kognitiven Abbaus in Zusammenhang mit den motorischen Symptomen zu stellen, um zwischen diesen beiden Entitäten unterscheiden zu können.

Um eine Parkinson-Demenz im klinischen Alltag feststellen zu können, modifizierten Dubois et al. (2007) diese Kriterien und schlugen eine praktische Vorgehensweise vor, um eine PDD zu erkennen: Level-1- und Level-2-Kriterien. Level-1-Kriterien sind so aufgebaut, dass jeder praktische Arzt die Untersuchung am Patienten durchführen kann bzw. kein gesondertes neuropsychologisches Facharzttwissen für die Beurteilung notwendig ist (Dubois et al., 2007). Level-2-Kriterien hingegen dienen zur gezielteren Erfassung einzelner kognitiven Domänen und sollen Aufschluss über das genaue Muster und die Schwere des kognitiven Defizits geben. Damit kann im weiteren Verlauf die Entwicklung des kognitiven Abbaus und eine eventuelle pharmakologische Therapie besser beurteilt werden (Dubois et al., 2007).

## **2.4 Mild Cognitive Impairment bei Morbus Parkinson**

Der PDD kann als Vorstufe ein sogenanntes Mild Cognitive Impairment (PD-MCI) vorausgehen. Bei Parkinson-Patienten mit quantifizierbaren kognitiven Defiziten jeglicher Art, die nicht die Kriterien für eine Parkinson-Demenz erfüllen, spricht man von einem MCI (Petersen, 2004). Es beschreibt also einen Zustand, der zwischen der normalen kognitiven Funktion und einer Demenz liegt (Petersen, 2004). Auch für die PD-MCI wurde von der MDS diagnostische Kriterien entwickelt (Litvan et al., 2012). Ein PD-MCI kommt unabhängig vom Erkrankungsstadium in 27% der Fälle der nicht-dementen Parkinson-Patienten vor (Janvin et al., 2006a). Jährlich geht bei dieser Patienten-Gruppe in 9% der Fälle die PD-MCI in eine PDD über (Pedersen et al., 2013). Es gibt wiederum auch andere Fälle, in denen die PD-MCI stabil bleibt oder die Patienten sogar auf ein normales kognitives Niveau zurückkehren (Pedersen et al., 2013).

## **2.5 Risikofaktoren und Auswirkungen der Parkinson-Demenz**

Es wurde gezeigt, dass Defizite in kognitiven Tests mit einem hohen Demenzrisiko vergesellschaftet sind und Patienten mit Morbus Parkinson, die eine PD-MCI haben, eher eine Demenz entwickeln, als Parkinson-Patienten ohne PD-MCI (Janvin et al., 2006a). Somit gilt die PD-MCI als einer der wichtigsten Risikofaktoren für eine PDD. Daneben stellt vor allem das höhere



Lebensalter einen wesentlichen Risikofaktor für Parkinson-Patienten dar, eine PDD zu entwickeln (Riedel et al., 2008). Eine starke Ausprägung der extrapyramidalen Symptome des Morbus Parkinsons scheint nur in Kombination mit einem fortgeschrittenen Alter ein Risikofaktor für eine PDD zu sein (Levy et al., 2002b).

Gangstörungen und eine posturale Instabilität sind bei Erkrankten mit einem schnelleren kognitiven Abbau sowie einem deutlich erhöhten Risiko für eine Parkinson-Demenz assoziiert (Alves et al., 2006).

Die Parkinson-Demenz geht mit einer zweifach erhöhten Mortalität einher (Levy et al., 2002c). Gerade Gangstörungen und die posturale Instabilität, die das Risiko für Stürze deutlich erhöhen, scheinen zumindest ein Grund für diese Tatsache zu sein (Mitchell und Rockwood, 2000; Wilson et al., 2002).

Aarsland et al. (2003) konnten weiterhin zeigen, dass Halluzinationen in der Anfangszeit der Erkrankung und Patienten mit einem akinetischen bzw. gemischt akinetisch-tremordominanten Typ ein höheres Risiko haben, an einer Parkinson-Demenz zu erkranken. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Brown und Marsden (1984).

Die kognitive Beeinträchtigung hat einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten (Klepac et al., 2008; Winter et al., 2011). So fühlen sich Patienten mit einer Parkinson-Demenz unter anderem in Dingen wie Kommunikation mit anderen Menschen und bei Erledigung alltäglicher Dinge deutlich eingeschränkt (Leroi et al., 2012), was wiederum ein Problem für die selbstständige Lebensführung darstellt. Es wurde zudem gezeigt, dass auch Faktoren wie das eingeschränkte körperliche Wohlbefinden bei Parkinson-Demenz-Patienten eine wesentliche Rolle bei der verminderten Lebensqualität spielt (Leroi et al., 2012).

Die PDD hat somit einen enormen Einfluss auf die Prognose der Parkinson-Patienten.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist die PDD ebenfalls nicht zu unterschätzen. Dinge wie erhöhter Pflegebedarf der Erkrankten sowie verlängerte Krankenhausaufenthalte (Fletcher et al., 2011) spielen dabei eine Rolle und führen zu erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem (Vossius et al., 2011).

### **Therapie kognitiver Defizite bei Morbus Parkinson**

Therapeutisch liegt für die PDD der Cholinesteraseinhibitor Rivastigmin als zugelassenes Medikament vor, welcher zu einer signifikanten Verbesserung der kognitiven Funktionen führen kann (Maidment et al., 2006). Auch nicht-pharmakologische Interventionen wie kognitives Training oder körperliche Aktivität können bei älteren Patienten mit bereits bestehendem PD-

MCI die geistigen Fähigkeiten verbessern (Teixeira et al., 2012). Somit lassen sich kognitive Defizite bei Morbus Parkinson durchaus zumindest beeinflussen, wenn das Vorliegen der Defizite frühzeitig und korrekt erkannt wird. Hierzu wären zusätzliche Untersuchungsparameter hilfreich, um die Diagnose oder Verdachtsdiagnose kognitiver Defizite bis hin zur manifesten PDD nicht nur qualitativ zu sichern, sondern auch zu quantifizieren.

## **2.6 Biomarker für einen kognitiven Abbau bis hin zur Parkinson-Demenz**

Es gibt bereits diverse Untersuchungen, die sich damit befassen, wie die Kognition bei PD-Patienten mit verschiedenen messbaren Parametern zusammenhängt (Alcalay et al., 2012; Alves et al., 2014; Annamaki et al., 2008; Chen-Plotkin et al., 2011; Mahley, 1988; Mollenhauer et al., 2014; O'Suilleabhain et al., 2004; Parsian et al., 2002; Seto-Salvia et al., 2011). Solche Parameter nennt man Biomarker. Sie erleichtern die Diagnose von Krankheiten, müssen allerdings diagnostische Gütekriterien erfüllen, bevor sie eingesetzt werden können. Ein Biomarker sollte es ermöglichen, den objektiven – vom Empfinden des Patienten unabhängigen – gesundheitlichen Status des Betroffenen wiederzugeben (Strimbu und Tavel, 2010). Weiterhin muss die Bestimmung eines Biomarkers genau messbar und reproduzierbar sein. Diagnostische Gütekriterien werden beispielsweise über die Sensitivität und Spezifität des jeweiligen Testverfahrens oder Biomarkers zur Erkennung der gesuchten Krankheit abgebildet.

Als potentielle Biomarker für eine PDD wurden laborchemische Veränderungen im Serum und Liquor sowie elektrophysiologische Befunde, die sich mittels Elektroenzephalographie oder evozierten Potentialen erheben lassen, diskutiert (Übersicht in (Delgado-Alvarado et al., 2016; Mollenhauer et al., 2014)). Es wurden auch einige Studien veröffentlicht, die die Magnetresonanztomographie (MRT) oder diverse nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden verwendeten, um strukturelle oder funktionelle Alterationen des Gehirnes darzustellen und deren Bedeutung als potentieller Biomarker für eine PDD zu beleuchten (Übersichten in (Delgado-Alvarado et al., 2016; Mollenhauer et al., 2014)). Hierbei waren fokale Atrophien insbesondere im Parietal- und Temporallappen, im entorhinalen Kortex und Hippocampus, im präfrontal und im posterioren Cingulum Gegenstand ausführlicher Studien (Übersicht in (Svenningsson et al., 2012)). Daneben zeigten sich in der strukturellen MRT jedoch auch Zeichen der globalen Hirninvolution mit Aufweitung der Ventrikelräume (Apostolova et al., 2010).

Ein Biomarker, der Eingang in die Routinediagnostik bei Parkinson-Patienten mit kognitiven Defiziten gefunden hätte, steht dennoch aktuell nicht zur Verfügung.

## 2.7 Transkranielle Hirnparenchym-Sonographie

Mit der transkraniellen Hirnparenchym-Sonographie (TCS) zeigten Bogdahn et al. (1990), dass es möglich ist, verschiedene Strukturen des Gehirns reproduzierbar, schnell, einfach und vor allem nichtinvasiv und ohne Strahlenbelastung darzustellen. So kann man dieses Verfahren beispielsweise für die Darstellung von Tumoren, Hirnblutungen und Mittellinienverlagerungen verwenden (Behnke und Becker, 2002). Außerdem können Auffälligkeiten der Hirnstamm-Echomorphologie bei extrapyramidal-motorischen Erkrankungen und auch Änderungen der Weite des Ventrikelsystems dargestellt werden (Behnke und Becker, 2002).

Vor allem der III. Ventrikel, ebenso die Vorderhörner sowie der horizontale Teil der Seitenventrikel sind mit transkranieller Hirnparenchym-Sonographie gut darzustellen. Dabei gelingt es beim Wiederholen der Untersuchung reproduzierbare Werte auszumessen (van de Loo et al., 2010). Es wurde gezeigt, dass diese mit der Sonographie bestimmten Werte mit den Messwerten in der Computertomographie (CT) (Becker et al., 1994) und in der MRT gut korrelieren (Hernandez et al., 2007).

Basierend auf diesen Überlegungen und den kernspintomographischen Befunden einer Hirnatrophie stellt sich die Frage, ob sich diese auch sonographisch darstellen lässt und welche Rolle solche Befunde in Relation zur Kognition bei Parkinson-Patienten spielen könnten. Konkret wurden in dieser Arbeit folgende Forschungsfragen bearbeitet:

- Korreliert die mittels transkraniellem Ultraschall gemessene Weite des III. Ventrikels als Marker für eine globale Hirnatrophie mit der Kognition bei Patienten mit Morbus Parkinson?
- Lässt sich so anhand der transkraniellen Ultraschalluntersuchung einfach und wiederholbar abschätzen, welche Patienten ein höheres Risiko für kognitive Defizite bis hin zur Parkinson-Demenz haben?
- Eignet sich die sonographisch gemessene Weite des III. Ventrikels als Biomarker?

### **3 Material und Methodik**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Vom 27.01.2015 bis 23.03.2016 wurden insgesamt 94 Patienten in die sogenannte SonoCOG-Studie aufgenommen und untersucht. Die SonoCOG-Studie ist eine Studie, die an der Neurologischen Universitätsklinik in Homburg Saar durchgeführt wurde. Sie hatte zum Ziel, die Wertigkeit der sonographisch gemessenen Ventrikelweite als Biomarker für kognitive Defizite bis hin zur Demenz bei Patienten mit einem Morbus Parkinson zu beurteilen.

Die Zulassung der SonoCOG-Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Ethikkommission-Votum Nr.44/15). Größtenteils wurden die Patienten aus der ambulanten und zum Teil aus der stationären Versorgung der Neurologischen Universitätsklinik Homburg Saar rekrutiert. Ein kleiner Teil wurde zusätzlich aus der niedergelassenen neurologischen Praxis von Herrn Dr. Fuß aus Merzig miteingeschlossen.

Die Anfrage und Einladung der Patienten zur Teilnahme an der Studie erfolgte telefonisch oder persönlich im stationären Setting.

#### **Ein- und Ausschlusskriterien**

##### Einschlusskriterien:

1. Alter >18 Jahre
2. Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms anhand der British Brain Bank Kriterien (Hughes et al., 1992)
3. Diagnosestellung durch einen im Bereich der extrapyramidal-motorischen Erkrankungen erfahrenen Neurologen (Facharzt)
4. Hoehn und Yahr-Stadium I-V (Hoehn und Yahr, 1967)
5. Schriftliche Einwilligung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters nach erfolgter Aufklärung über Inhalt und Zweck der Studie. Im letzteren Fall wird dennoch ein Einverständnis zur Studienteilnahme beim Patienten vorausgesetzt.

##### Ausschlusskriterien:

1. Klinische Hinweise für ein atypisches Parkinsonsyndrom, insbesondere für eine Lewy-Body-Demenz
2. Klinische Hinweise für eine bekannte konkurrierende Ursache einer Demenz
3. Fehlende Aufklärbarkeit

### 3.2 Anamnese

Die Patientenanamnese beinhaltete die Abfrage der aktuellen oder vergangenen beruflichen Tätigkeit sowie die Gesamtdauer der Ausbildung inklusive Schuljahre. Des Weiteren wurde erfragt, wie lange der Patient bereits an Morbus Parkinson bzw. an den dafür typischen Symptomen leidet. Es wurde zudem ermittelt, ob der Patient eine subjektiv und/oder fremdanamnestisch festgestellte Gedächtnisstörung vorwies. Außerdem wurde erfasst, ob eine familiäre Vorbelastung bezüglich eines Morbus Parkinson oder einer Demenz vorlag bzw. eine Kombination der beiden Pathologien. Zuletzt wurde die aktuelle Medikation des Patienten ermittelt und nach einer möglichen Tiefenhirnstimulation gefragt.

### 3.3 Neuropsychologische Testbatterie- Übersicht

Um alle fünf kognitiven Domänen ausführlich und mehrmals zu überprüfen, wurden in der SonoCOG-Studie folgende neuropsychologische Tests eingebunden:

- Beck Depressions Inventar (BDI) (Abb. 14)
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Abb. 15)
- Zahlen-Symbol-Test (Abb. 16)
- Gemeinsamkeiten finden (Abb. 17)
- Buchstaben-Zahlen-Folge (BZF) (Abb. 18)
- Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-plus) (Abb. 19; Abb. 20; Abb. 21; Abb. 22)

#### 3.3.1 Beck Depression Inventar

Um eine mögliche Pseudodemenz im Rahmen einer schweren Depression auszuschließen, bitten wir die Patienten darum, das Beck Depression Inventar (BDI) auszufüllen (Beck et al., 1961). Dabei handelt es sich um einen klinisch-psychologischen Fragebogen, bei dem der Patient 21 Fragen zu seiner Stimmung bezüglich der letzten Woche beantworten muss. Anhand von vier Abstufungen pro Frage, die nach Intensität der Symptomatik geordnet sind, kann so die depressive Symptomatik quantitativ analysiert werden. Die Punktzahl der einzelnen Ankreuzmöglichkeiten reicht hierbei von null bis drei Punkte (Beck et al., 1961). Für die Bearbeitung des Testbogens werden etwa 5 bis 10 Minuten benötigt (Kuhner et al., 2007). Die Punktzahlen der angekreuzten Felder werden addiert und ergeben das Testresultat. Ein Gesamtergebnis von 0 bis 13 Punkten entspricht keiner oder einer geringfügigen Symptomatik, ein Ergebnis von 14 bis 19 Punkten, einer milden Depression. 20 bis 28 Punkte deuten auf eine mäßig depressive Symptomatik hin und Punktzahlen größer 29 (bis max. 63) geben den Hinweis auf eine

schwere Depression (Beck et al., 1996). Ab 18 Punkten gilt der Test als klinisch-pathologisch (Hautzinger, 1991).

### **3.3.2 Montreal Cognitive Assessment**

Neben dem nachfolgend aufgeführten Mini-Mental Status Test (MMST) (Folstein et al., 1975), diente das Montreal Cognitive Assessment (MoCA) als eine globale, alle Domänen überprüfende Skala, um eine Demenz zu erkennen (Nasreddine et al., 2005). Der Patient kann bei den verschiedenen Teilaufgaben maximal 30 Test-Punkte erreichen bei einer Bearbeitungszeit von etwa 10 Minuten.

Sowohl räumlich-visuelle als auch exekutive Fähigkeiten, werden mittels eines Tests erfasst, bei dem der Patient eine Uhr zeichnen und einen dreidimensionalen Würfel abmalen soll.

Das Sprachvermögen wird überprüft indem der Patient aufgefordert wird, drei allgemein bekannte Tiere zu benennen und zwei Sätze exakt nachzusprechen. Zudem müssen in einer Minute möglichst viele unterschiedliche Worte mit dem Anfangsbuchstaben F genannt werden.

Die Überprüfung des Kurzzeitgedächtnisses beinhaltet zwei Durchgänge, bei denen der Patient dem Untersucher zuerst fünf Worte nachsprechen muss und diese nach etwa fünf Minuten noch einmal aufrufen soll.

Die Exekutivfunktionen werden zusätzlich mithilfe verschiedener Aufgaben getestet: Eine Kurzform des Trail Making Tests B (siehe unten) und eine Abstraktionsaufgabe, bei der eine Gemeinsamkeit zweier Begriffe gesucht wird.

Aufmerksamkeit, Konzentration und das Arbeitsgedächtnis werden mittels Zahlenreihen getestet, die sowohl vor- als auch rückwärts wiederholt werden müssen und anhand eines Tests, bei dem der Patient eine Reihe von Buchstaben vorgelesen bekommt und aufgefordert wird, bei jedem Buchstaben A auf den Tisch zu klopfen. Zudem wird der Patient zu einer Serien-Subtraktion aufgefordert.

Zuletzt wird die räumliche und zeitliche Orientierung des Patienten erfragt.

Anzumerken ist, dass ein Zusatzpunkt für die gesamte Testbatterie vergeben wird, sofern der Patient eine Gesamtausbildung (inklusive Schulbildung) von weniger als 12 Jahren hat (Nasreddine et al., 2005).

### **3.3.3 Zahlen-Symbol-Test**

Anhand des Zahlen-Symbol-Tests, der aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WAIS-IV) stammt (Wechsler, 2008), wurde die psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie die Aufmerksamkeit des Patienten evaluiert. Hierbei muss der Patient innerhalb von 120 Sekunden einer Reihe von Ziffern (1-9) jeweils ein der Ziffer zugeteiltes Symbol korrekt zuordnen. Für jedes richtig zugeordnete Symbol gibt es einen Punkt. Der Patient darf dabei keine Ziffer überspringen und muss die Felder streng nacheinander ausfüllen.

### **3.3.4 Gemeinsamkeiten finden**

Um zusätzlich das Abstraktionsvermögen der Patienten zu überprüfen, wurde ein Test angewendet, bei dem Gemeinsamkeiten zwischen zwei Begriffen, z.B. Auge und Ohr gesucht werden (Vgl. MoCA). Hierbei können je nach Schwierigkeitsgrad ein bis maximal zwei Punkte für jede richtig genannte Antwort erreicht werden. Eine falsche Antwort wird mit null Punkten bewertet. Der Test wird abgebrochen sobald vier aufeinander folgende Antworten falsch sind oder nicht gelöst werden können. Die Maximalpunktzahl beträgt 33 Punkte. Der Test Gemeinsamkeiten finden stammt ursprünglich ebenfalls aus der Batterie des WAIS-IV, ebenso wie der im Folgenden aufgeführte Test Buchstaben-Zahlen-Folge (Wechsler, 2008).

### **3.3.5 Buchstaben-Zahlen-Folge**

Die Exekutive wurde ebenfalls anhand der Buchstaben-Zahlen-Folge (BZF) getestet (Wechsler, 2008). Die Aufgabe besteht darin, dass dem Patient mehrere unterschiedliche Folgen von Buchstaben und Zahlen vorgelesen werden. Im Anschluss daran muss der Patient zuerst die Zahlen (der Größe nach geordnet) und dann die Buchstaben (alphabetisch geordnet) nennen. Für jede richtig gelöste Aufgabe gibt es 1 Punkt. Bei fehlerhaften Aussagen gibt es 0 Punkte. Der maximal erreichbare Wert liegt bei 21 Punkten (Wechsler, 2008).

### **3.3.6 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease**

Im Anschluss daran wurde die CERAD-plus Testbatterie verwendet, die sich zusammensetzt aus dem Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) (Morris et al., 1989), dem Trail Making Test A&B (Reitan, 1955) und dem Test Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter (Bush, 2011). Dieser Testkatalog überprüft, neben den bereits genannten Tests, noch einmal alle 5 kognitiven Domänen.

### **3.3.6.1 Verbale Flüssigkeit**

Die Exekutive und Sprache wird mittels des Tests Verbale Flüssigkeit (Kategorie Tiere) genauer untersucht. Der Patient wird aufgefordert, in einer Minute möglichst viele unterschiedliche Tiere zu nennen. Jedes nur einmal genannte Tier ergibt einen Punkt.

### **3.3.6.2 Boston Naming Test**

Beim Boston Naming Test (BNT) muss der Patient aus einer Reihe von verschiedenen Zeichnungen, die ihm maximal 10 Sekunden präsentiert werden, die gesehenen Objekte richtig benennen (Kaplan et al., 1983). Hierdurch können Rückschlüsse auf die sprachlichen Fähigkeiten des Patienten gezogen werden. Es handelt sich bei den Objekten um allgemein bekannte Gegenstände oder Lebewesen. Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 15.

### **3.3.6.3 Mini-Mental Status Test**

Als globale Testbatterie ist in der CERAD-Testbatterie noch der Mini-Mental Status Test integriert (Folstein et al., 1975). Neben Fragen zur Orientierung bezüglich der Zeit und des Ortes, wird erneut die Merkfähigkeit (drei Wörter lernen und später wiedergeben) überprüft. Weiterhin wird die Rechenfähigkeit bzw. Aufmerksamkeit getestet, indem der Patient von 100 jeweils in 7er-Schritten rückwärts zählen soll. Wie im bereits erwähnten Boston Naming Test soll der Patient zudem allgemein bekannte Dinge wie eine Armbanduhr und einen Bleistift benennen. Darüber hinaus wird dieser aufgefordert, einen vorgesprochenen Ausdruck nachzusprechen, einen vom Untersucher vorgesagten Befehl auszuführen, sowie einen ihm lesbar vorgelegten Befehl umzusetzen. Zusätzlich wird verlangt, dass der Patient einen frei erfundenen Satz aufschreiben soll. Um die visuokonstruktiven Fertigkeiten des Patienten zu eruieren, soll dieser am Ende des Testes noch zwei sich überschneidende Fünfecke so genau wie möglich abzeichnen. Insgesamt können bei diesem Test 30 Punkte erreicht werden.

### **3.3.6.4 Wortlisten Lernen, Abrufen und Wiedererkennen**

Um außerdem die Gedächtnisleistung zu eruieren, wird der Patient aufgefordert 10 nacheinander vorgezeigte Wörter laut vorzulesen und diese im Anschluss aus dem Gedächtnis wiederzugeben. Die 10 Begriffe werden bei diesem Test in insgesamt drei Durchgängen und in einer jeweils unterschiedlichen Reihenfolge vorgelegt. Nach jedem einzelnen Durchgang muss der Patient versuchen alle vorher gelesenen Wörter wiederzugeben. Für jeden richtig genannten Begriff gibt es einen Punkt. Dementsprechend kann eine Maximalpunktzahl von insgesamt 30 Punkten erreicht werden. Zudem werden falsch genannte Wörter (Intrusionen) erfasst. Nach der Durchführung eines Tests, der die visuokonstruktive Domäne in Anspruch nimmt, wird der



Patient erneut aufgefordert die vorher gezeigten 10 Wörter noch einmal zu nennen (Recall). Die Reihenfolge der Nennung ist dabei irrelevant und es kann erneut pro richtig genanntem Begriff 1 Punkt erreicht werden.

Im Anschluss an die vorherige Aufgabe wird zudem überprüft, wie viele der vorher gelernten Wörter der Patient in einer vorgegebenen Wortliste wiedererkennt. Dazu werden ihm nacheinander verschiedene Karten mit Begriffen gezeigt. Kann der Patient das vorgelegte Wort zur vorherigen Wortliste zuordnen, soll er mit Ja antworten, ist dies nicht der Fall, mit Nein. Es wird dann jeweils ein Punkt für alle richtigen Ja- und richtigen Nein-Antworten vergeben, sodass dabei maximal 20 Punkte erreicht werden können (Diskriminabilität).

### **3.3.6.5 Konstruktive Praxis: Figuren Abzeichnen und Abrufen**

Die räumlich-konstruktiven Fähigkeiten wurden neben einer Teilaufgabe des Mini-Mental Status Tests auch mithilfe der Aufgabe Figuren Abzeichnen genauer quantifiziert. Hier soll der Patient unterschiedliche geometrische Figuren abzeichnen (Kreis, Rhombus, Rechteck, Würfel). Je nach Vollständigkeit der Zeichnung können für die verschiedenen Figuren 2 bis 4 Punkte erreicht werden, sodass maximal 11 Punkte erzielt werden können. Das erneute Zeichnen dieser Konstrukte aus dem Gedächtnis (Figuren abrufen) – nach dem Test Wortliste abrufen – dient zur Einschätzung der Domäne Gedächtnis.

### **3.3.6.6 Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter**

Dieser Test – bei dem innerhalb einer Minute möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben S genannt werden sollen – dient zur erneuten Überprüfung der phonematischen Flüssigkeit. Jedes richtig und nur einmal genannte Wort gibt dabei einen Punkt.

### **3.3.6.7 Trail Making Test A und B**

Der Trail Making Test A und B (Reitan, 1955) dienen dazu, die psychomotorische Geschwindigkeit und die Aufmerksamkeit der Patienten zu testen. Der Patient soll hier zuerst jeweils an einem Übungsbeispiel die Aufgabe verinnerlichen. Beim Trail Making Test A (TMT-A) muss der Patient möglichst schnell Zahlen in der richtigen Reihenfolge aufsteigend verbinden, welche durcheinander auf einem Din A4 Blatt aufgedruckt sind. Ähnlich ist die Aufgabe im darauffolgenden Trail Making Test B (TMT-B), bei dem abwechselnd Zahlen und Buchstaben in der richtigen Reihenfolge bzw. alphabetisch verbunden werden müssen. Auch hier ist das Ziel die Aufgabe innerhalb kürzester Zeit richtig zu beenden. Der Test wird abgebrochen sobald der Patient für Teil A mehr als 150 Sekunden bzw. für Teil B mehr als 300 Sekunden benötigt.

### **3.4 Neurologische Untersuchung – UPDRS III**

Um die motorischen Einschränkungen der Patienten zu erfassen, wurde die sogenannte Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) angewandt (Fahn und Elton, 1987). Es wurde dabei nur der motorische Teil III erfasst.

Im Teil III des UPDRS wird neben der aktuellen Parkinsonmedikation auch erfragt, wie gut die Patienten auf diese Medikamente ansprechen (Fahn und Elton, 1987). Gelingt dies gut, bezeichnet man den funktionellen Status des Patienten als ON. Hat der Patient trotz Medikamenteneinnahme Symptome der Parkinson-Krankheit, spricht also schlecht darauf an, spricht man von OFF.

Außerdem wird erfragt, ob der Patient Levodopa einnimmt und wann die letzte Levodopa-Dosis war (angegeben in Minuten).

Zudem erfasst Teil III die motorischen Einschränkungen bezüglich des Gesichtsausdrucks und der Sprache. Der Halte- bzw. Aktionstremor und der Grad der posturalen Instabilität werden ebenfalls von der untersuchenden Person bewertet. Außerdem wird in diesem Teil sowohl die Koordination und Beweglichkeit bei der Ausführung schneller Finger-, Hand-, Fuß- und Beinbewegungen beurteilt.

Zusätzlich wird auch das Aufstehen von einem Stuhl sowie das Gangbild beobachtet und evaluiert. Erfasst werden hier auch Blockaden beim Gehen.

Ferner wird das Ausmaß der Brady- bzw. Hypokinese, sowie der Rigor durch den Untersucher beurteilt und auf die Körperhaltung des Patienten geachtet.

Zuletzt wird noch das entsprechende Hoehn & Yahr-Stadium des Patienten bestimmt (Hoehn und Yahr, 1967). Die Einteilung in ein bestimmtes Stadium erfolgt anhand verschiedener Aspekte wie dem Krankheitsverlauf bzgl. der Seitenbeteiligung, der Einschränkung des Gleichgewichtssystems und der Mobilität des Patienten (Hoehn und Yahr, 1967).

Mögliche Dyskinesien, als störender Einfluss auf die neurologische Untersuchung, werden ebenfalls erfasst. Die Punktzahlen reichen hier von 0 bis maximal 56 Punkte.

### **3.5 Transkranielle Hirnparenchym-Sonographie**

Ein weiterer Teil der SonoCOG-Studie stellte die Ausmessung der Hirnventrikel mittels transkranieller Hirnparenchym-Sonographie dar. Hierbei wurde das Esaote MyLab Gold High-end Ultraschallgerät verwendet. Mit einer Ultraschallsonde, welche 1-4 MHz aussendet und einer

dynamic range von 45-55 dB, gelingt eine gute Darstellung des Hirnparenchyms bzw. der gewünschten Zielstrukturen. Die Isolationstiefe beträgt 13-16 cm. Auf diese Weise ist eine sonographische Auflösung der Strukturen in der Fokuszone der Sonde axial 0,7-1,0 mm und lateral 1-3 mm möglich, je nachdem welches Gerät verwendet wird (Walter et al., 2008).



Abb. 1: Hirnparenchym-Sonographie über das transtemporale Knochenfenster

*Freundliche Überlassung durch Frau PD Dr. med. S. Behnke*

Über das transtemporale Knochenfenster im Bereich der Schläfe werden zuerst die verschiedenen Strukturen in der Hirnstammebene dargestellt (Abb. 1). Dabei handelt es sich um den praktisch axial liegenden mesencephalen Hirnstamm, der sich schmetterlingsförmig darstellt. Umgeben wird dieser von den echoreichen perimesencephalen Zisternen. Außerdem können in dieser Einstellung Teile des Kleinhirnes sowie der basalen Temporal- und Frontallappen, als auch die Falx cerebri dargestellt werden.

Um nun die sogenannte Ventrikelebene zu erreichen, wird ausgehend von der obigen Einstellung die Ultraschallsonde um wenige Grad nach kranial gekippt. Die Schnittebene weicht somit von der anfangs streng axialen Ebene ab und muss beachtet werden.

Sowohl dieser Hintergrund als auch die Nahfeldabschattung in der B-Bild-Sonographie mit niederfrequenten Sonden begründen, warum ab dieser Ebene jeweils die zur Sonde kontralateral liegenden Strukturen beurteilt werden. Im Zentrum des Bildes wird der III. Ventrikel als Leitstruktur eingestellt. Durch das orthogonale Auftreffen des Ultraschalls auf die Grenzflächen zwischen Ependym und Liquor entsteht im eingestellten B-Modus des Ultraschallgeräts das Bild zweier hyperechogenen parallelen Linien. Diese begrenzen den hypo- bis anechoegen Liquorraum (Abb. 2).



Abb. 2: Darstellung des III. Ventrikels mittels transkraniellem Ultraschall

*III.= dritter Ventrikel; SV= Seitenventrikel; Freundliche Überlassung durch PD Dr. med. S. Behnke.*

Diese entstehen durch das rechtwinklige Auftreffen des Ultraschalles und markieren den Impedanzsprung zwischen beiden Strukturen. Mittels des Sonographie-Geräts kann in dieser Ebene nun die Größe des III. Ventrikels ausgemessen werden, indem man senkrecht zur oben erwähnten Grenzstruktur die Ventrikelweite ausmisst. Es ist genauestens zu beachten, dass die inneren Begrenzungen der Hohlräume als Punkte für die Ausmessung dienen.

### 3.6 Statistische Analyse

Epidemiologische und klinische Daten wurden mithilfe des Mittelwerts, der Standardabweichung und des Bereiches beschrieben, sofern eine Normalverteilung anhand des Kolmogorow-Smirnov-Tests festgestellt wurde.

Bei nicht-parametrischen Daten wurde hingegen der Median und der Interquartil-Bereich (25%- und 75%-Perzentil) zur Darstellung herangezogen.

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen kategorialer Parameter und der Ventrikelweite, wurde der Mann-Whitney-U-Test und der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

Anhand des Spearman-Korrelationskoeffizienten wurde die Beziehung zwischen der neuropsychologischen Leistung der Patienten und deren Ventrikelweite überprüft.

Zur Überprüfung der Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit und ohne Parkinson-Demenz wurde ebenfalls der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Außerdem erfolgte eine logistische Regressionsanalyse, um weitere Einflüsse (Alter, Bildungsdauer) auf den Zusammenhang der Korrelation von Ventrikelweite und kognitiver Präsentation des Patienten zu überprüfen.

Anhand von Receiver Operator Characteristics (ROC)-Kurven konnten altersangepasste Trennwerte ermittelt werden, ab dem ein Ventrikel als pathologisch vergrößert galt.

Mit dem  $\chi^2$ -Test ist es möglich, sowohl die statistische Signifikanz der Verteilung der pathologisch erweiterten Ventrikel zu prüfen, als auch die Annahme, dass PDD-Patienten pathologisch weite Ventrikel haben. Bei einer geringen Anzahl in einer Gruppe fand hingegen Fisher's Exakter Test Anwendung.

Das Relative Risiko für eine Parkinson-Demenz bei Patienten mit pathologisch erweitertem Ventrikel, wurde mit der Odd's Ratio berechnet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

#### 4.1.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der SonoCOG-Studie bestand aus 59 männlichen und 35 weiblichen Patienten (Tab. 5).

Bei Studieneinschluss betrug das mittlere Alter 69,2 Jahre mit einer Standardabweichung (SD) von 9,4 (min. 45, max. 85) (Tab. 6).

Die mittlere Krankheitsdauer bei der BL betrug 8,3 Jahre  $\pm$  6,5 SD (min. 0, max. 42). Im Mittel lag die Zeitdauer zwischen den erstmals aufgetretenen Parkinson-Symptomen des Patienten bis zur BL bei 9,9 Jahre  $\pm$  6,7 SD (min. 0, max. 42) (Tab. 6).

Der mittlere Wert der Summe von Schul- und Ausbildungsjahren betrug bei Studieneinschluss 12,8 Jahre  $\pm$  3,4 SD (min. 5, max. 24) (Tab. 7).

In der Familienanamnese wurde nach erstgradigen Verwandten mit einem Morbus Parkinson gefragt. Hierbei gaben 78,7% (n=74) eine negative Antwort an und 19,1% (n=18) bejahten diese Frage (Tab. 8).

Dieselbe Frage wurde bezüglich einer Demenz gestellt. 76,6% (n=72) verneinten die Frage. 22,3% (n=21) des Patientenkollektivs gab an, erstgradige Verwandte mit einer Demenz zu haben. Ein Patient machte keine Angaben dazu (1,1%) (Tab. 9).

Des Weiteren wurden die Patienten befragt, ob in nächster Verwandtschaft die beiden oben genannten Erkrankungen kombiniert vorlagen: 94,7% (n=89) der Patienten hatten keine Verwandtschaft ersten Grades, bei der neben einem Parkinson-Syndrom eine Demenz bestand. In 2,1% (n=2) war dies der Fall. Bei 3,2% (n=3) der Patienten wurde diese Frage nicht beantwortet (Tab. 10).

Bei Studieneinschluss gaben 41,5% (n=39) der Patienten an, bisher keine subjektiven Gedächtnisstörung wahrgenommen zu haben. 57,4% (n=54) der Patienten beantworteten die Frage nach einem subjektiven Gedächtnisverlust mit ja. Bei einem Patient des Kollektivs (1,1%) fehlten diesbezüglich Angaben (Tab. 11).

Frage man nach der subjektiven Einschätzung von Angehörigen zu auftretenden Gedächtnisstörungen der Patienten, so wurden bei 68,1% (n=64) der Patienten keine Veränderungen der

Gedächtnisleistung seitens der Angehörigen angegeben, wohingegen 30,9% (n=29) verminderte Gedächtnisleistungen bemerkten. Bei einem Patienten (1,1%) fehlten entsprechende Angaben (Tab. 12).

#### 4.1.2 Klinische Präsentation des Morbus Parkinson

3,2% (n=3) der Patienten hatten bei der BL ein Hoehn & Yahr-Stadium (H&Y) von 0. 11,7 % (n=11) waren im H&Y-Stadium 1. Im Stadium 2 befanden sich 41,5% (n=39). 19,1% (n=18) waren im H&Y-Stadium 3. 18,1% (n=17) im H&Y-Stadium 4 und 5,3% (n=5) im Stadium 5 (Tab. 13).

Klinisch lag in der Kohorte in 29,8% (n=28) der Fälle ein Äquivalenztyp des Morbus Parkinsons vor. 52,1% (n=49) wurden nach der Untersuchung dem akinetisch-rigiden Prädominanztyp zugeordnet und 16,0% (n=15) dem Tremordominanztyp. 2,1% (n=2) der Untersuchten konnten nicht eindeutig einem der drei Typen zugeordnet werden (Tab. 14).

Beim UPDRS III lag die mittlere Punktzahl bei  $36,1 \pm 19,8$  SD. Der am geringsten motorisch eingeschränkte Patient hatte eine Punktzahl von 5 (min.). Mit einer Punktzahl von 109 zeigte sich die Schwere der motorischen Defizite bei dem am stärksten betroffenen Patienten (max.) (Tab. 15).

17,0% (n=16) der Patienten hatten im Krankheitsverlauf vor Studienteilnahme eine Tiefenhirnstimulation erhalten (Tab. 16).

#### 4.1.3 Medikation

25,5 % (n=24) der bei der BL untersuchten Patienten nahmen zur Parkinson-Therapie lediglich ein L-Dopa-Präparat ein, 6,4 % (n=6) der Patienten nahmen ausschließlich einen Dopaminagonisten. 21,3 % (n=20) nahmen sowohl L-Dopa als auch Dopaminagonisten ein. 2,1% (n=2) wurden hingegen ausschließlich mit einem MAO-B-Hemmer behandelt. Des Weiteren wurden 1,1% der Patienten (n=1) in der Kohorte nur mit Anticholinergika behandelt. 41,5% (n=39) des Kollektivs wurden mit einer Kombination aller oben aufgeführten Medikamentengruppen therapiert. Bei einem Patienten (1,1%) fehlten die Angaben zur Medikation (Tab. 17).

Weiterhin wurde gezielt nach der Einnahme von Anticholinergika und Antidementiva gefragt. Insgesamt nahmen 94,7% (n=89) der Patienten keine Anticholinergika ein. Bei 4,3% (n=4) der Untersuchten war dies der Fall. Bei einem Patienten (1,1%) wurden hierzu keine Angaben gemacht (Tab. 18).

91,5% (n=86) der Kohorte nahm zum Zeitpunkt der Studienteilnahme keine Antidementiva ein, wohingegen 7,4% (n=7) Antidementiva einnahmen. Wiederum bei einem Patienten (1,1%) fehlte die entsprechende Angabe (Tab. 19).

#### 4.1.4 Transkranielle Hirnparenchym-Sonographie

Drei Patienten (3,2%) wiesen kein ausreichendes transtemporales Knochenfenster zur Hirnparenchymsonographie auf. Bei diesen Personen ließ sich somit die Weite des III. Ventrikels sonographisch nicht bestimmen. Bei den übrigen 97% (n=91) der Patienten war dies möglich. Es zeigte sich im gesamten Kollektiv eine mittlere Weite von  $6,7 \text{ mm} \pm 2,9 \text{ SD}$  (min. 1,4, max. 13,9) (Tab. 20).

#### 4.1.5 Neuropsychologische Tests

Beim MOCA-Test lag der Median bei 24,0 Punkten (25. Perzentil: 21,0; 75. Perzentil: 26,0). Hierbei war es möglich, alle 94 Testergebnisse der Patienten zu bewerten.

Im Mini-Mental Status Test betrug der Median 28,0 Punkte (25. Perzentil: 26,0; 75. Perzentil: 29,0), bei einem fehlenden Messwert aufgrund des Testabbruches durch den Patienten.

Beim Zahlen-Symbol-Test lag der Median bei 34,0 Punkten (25. Perzentil: 22,5; 75. Perzentil: 49,0). 89 der insgesamt 94 Patienten waren in der Lage, den Test korrekt und auswertbar durchzuführen.

Der Test Gemeinsamkeiten finden lieferte 93 gültige Ergebnisse. Der Median der hierbei erbrachten Punktzahlen lag bei 22,0 Punkten (25. Perzentil: 15,5; 75. Perzentil: 27,5).

Beim Test Buchstaben-Zahlen-Folge lag der Median der erreichten Punktzahlen bei 7,0 (25. Perzentil: 5,0; 75. Perzentil: 9,25). 90 von den insgesamt 94 Patienten konnten den Test ausführen.

Bei der verbalen Flüssigkeit: Kategorie Tiere betrug der Median 17,0 Punkte (25. Perzentil: 13,75; 75. Perzentil: 22,0). Alle Teilnehmer konnten ein auswertbares Ergebnis erbringen.

Der Median beim Boston Naming Test betrug 22,5 Punkte (25. Perzentil: 13,0; 75. Perzentil: 15,0). Ein gültiges Testergebnis lag bei allen Patienten vor.

Beim Test Wortlisten lernen lag der Median aus allen drei Durchgängen bei insgesamt 19,5 Punkten (25. Perzentil: 15,0; 75. Perzentil: 22,0). Hierbei waren insgesamt 92 Ergebnisse auswertbar.

In der Kategorie Wortliste abrufen (Recall) lag der Median bei 6,5 richtig erinnerten Wörtern (25. Perzentil: 4,0; 75. Perzentil: 8,0). Bei 0,0 lag der Median für die Intrusionen, die beim



Wortlisten abrufen genannt wurden (25. Perzentil: 0; 75. Perzentil: 1). Dabei wurden die Intrusionen von allen 3 Durchgängen und dem verzögerten Abrufen (Recall) erfasst. Das Verhältnis der erinnerten Wörter im Recall zu den erinnerten Wörtern im dritten Durchgang ergibt als Prozentsatz die sogenannten (Savings). Hier zeigte sich ein Median von 86,0% (25. Perzentil: 67,0; 75. Perzentil: 100,0). Bei jeder dieser drei Modalitäten waren jeweils 92 Ergebnisse gültig und zwei nicht vorhanden bzw. ungültig.

Der Test (Konstruktive Praxis: Figuren Abzeichnen und Abrufen), bei welchem die Patienten zum sofortigen Abzeichnen von verschiedenen geometrischen Figuren aufgefordert wurden, wird im Folgenden vereinfacht auch Visuokonstruktion genannt.

Bei diesem Test lag der Median von 93 gültigen (der insgesamt 94 Testergebnisse) bei 10,0 Punkten (25. Perzentil: 9,0; 75. Perzentil: 11,0). Nachdem die Patienten andere Tests der Batterie durchlaufen hatten, wurde das Abrufen und erneute Zeichnen dieser Figuren aus dem Gedächtnis verlangt (Visuokonstruktion Recall). 90 Teilnehmer lieferten ein auswertbares Testergebnis ab. Der Median lag hierbei bei 8,5 Punkten (25. Perzentil: 6,0; 75. Perzentil: 11,0). Für das Verhältnis von erinnerten Figuren beim Abrufen zu erinnerten Figuren beim sofortigen Abzeichnen (Visuokonstruktion Savings) ergab sich ein Median von 91,0% (25. Perzentil: 67,0; 75. Perzentil: 100,0).

Bei der Überprüfung der phonematischen Flüssigkeit: S-Wörter lag der Median in der Kohorte bei einem Wert von 10,5 (25. Perzentil: 7,0; 75. Perzentil: 15,0). Bei diesem Test wurden 92 auswertbare Ergebnisse erfasst.

Beim Trail Making Test A lag der Median für 89 gültige Messungen bei 66,0 Sekunden (25. Perzentil: 46,0; 75. Perzentil: 104,0). 5 der getesteten Patienten konnten die Aufgabe nicht bearbeiten oder haben den Test abgebrochen. Der weiterführende Trail Making Test B ergab für die Kohorte einen Median von 164,0 Sekunden (25. Perzentil: 101,5; 75. Perzentil: 300,0). Dieser Wert bezieht sich auf 81 gültige Messungen, da 13 Messungen aufgrund fehlerhafte Durchführung oder vorzeitigem Abbruch nicht verwertbar waren.

Alle Ergebnisse der neuropsychologischen Testung sind der Übersicht halber und zum raschen Nachsehen noch einmal in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (Tab. 1). Zur Vollständigkeit siehe Tabellen im Anhang (Tab. 21, Tab. 22, Tab. 23, Tab. 24, Tab. 25).

Neuropsychologischer Test	Median	25. Perzentil	75. Perzentil	Gültige Testergebnisse
Buchstaben-Zahlen-Folge	7,0	5,0	9,25	90
Verbale Flüssigkeit: Kategorie Tiere	17,0	13,75	22,0	94
Boston Naming Test	22,5	13,0	15,0	94
Wortliste lernen (drei Durchgänge)	19,5	15,0	22	92
Wortliste abrufen (Recall)	6,5	4,0	8,0	92
Intrusionen	0,0	0	1	92
Verhältnis von Recall zu 3. Durchgang (Savings)	86,0%	67,0%	100%	92
Diskriminabilität	100,0	90,0	100,0	91
Visuokonstruktion	10,0	9,0	11,0	93
Visuokonstruktion (Recall)	8,5	6,0	11,0	90
Visuokonstruktion (Savings)	91,0%	67,0	100,0	90
Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter	10,5	7,0	15,0	92
Trail Making Test A	66,0	46,0	104,0	89
Trail Making Test B	164,0	101,5	300,0	81

Tab. 1: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests in der Übersicht

## 4.2 Konfirmatorische Auswertung

### 4.2.1 Korrelation der Ventrikelweite mit verschiedenen epidemiologischen Faktoren

Mithilfe des Spearman Korrelationskoeffizienten zeigte sich, dass die Ventrikelweite signifikant positiv mit dem Alter korreliert ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,502$ ). Je älter ein Patient war, desto weiter war sein Ventrikel (Tab. 26). Folgende Abbildung (Abb. 3) verdeutlicht diesen Zusammenhang.

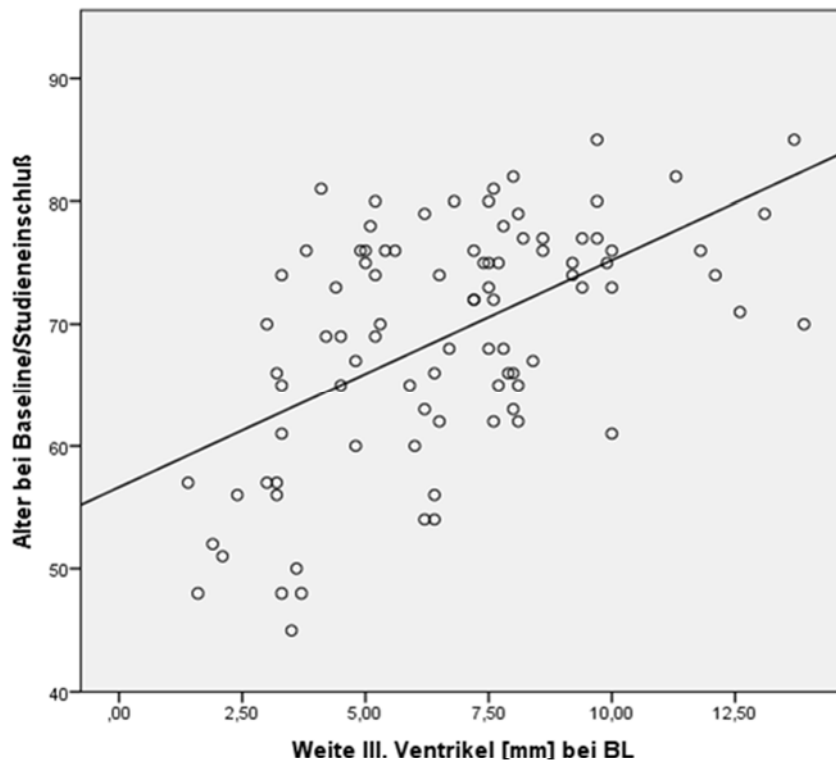


Abb. 3: Korrelation des Alters bei BL und der Weite des III. Ventrikels

Es gab keine signifikante Korrelation der Ventrikelweite, weder mit der Krankheits- oder Symptombdauer noch mit der Schwere der motorischen Defizite der Erkrankung, gemessen anhand des UPDRS III (Tab. 26).

Die sonographisch gemessene Ventrikelweite korrelierte ebenfalls insignifikant mit dem Ausmaß depressiver Symptome, gemessen mithilfe des BDI (Tab. 26).

Die Dauer der Schul- und Berufsausbildung zeigte ebenfalls keinen Einfluss auf die Ventrikelweite (Tab. 26).

Auch fand sich kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Ventrikelweite folgender kategorialer Daten: Geschlecht, subjektive Gedächtnisstörungen (selbst- oder fremdwahrgenommen), vorhandene Tiefenhirnstimulation (Mann-Whitney-U-Test), Hoehn & Yahr-Stadium sowie Prädominanztyp (Kruskal-Wallis-Test).

Die Untersuchung der neuropsychologischen Testergebnisse, in Wechselwirkung mit der Ventrikelweite, ergab für sämtliche Untertests eine signifikante Korrelation (Tab. 27). Die erreichten Testergebnisse waren umso schlechter, je größer die Ventrikelweite war.

Nach neuropsychologischen Domänen geordnet (Tab. 2), zeigte sich statistisch konkret:

Neuropsychologische Untertests, geordnet nach kognitiven Domänen	Korrelation der Untertests mit der Größe des III. Ventrikels ( $p < 0,05$ =signifikant; $r$ = Korrelationskoeffizient)
<b>Globale Tests:</b>	
MOCA	$p=0,001$ ; $r= -0,349$
MMSE	$p<0,001$ ; $r= -0,397$
<b>Exekutivfunktionen:</b>	
Zahlen-Symbol-Test	$p<0,001$ ; $r= -0,652$
Gemeinsamkeiten finden	$p=0,002$ ; $r= -0,327$
Buchstaben-Zahlen-Folge	$p=0,133$ ; $r= -0,162$
Verbale Flüssigkeit: Kategorie Tiere	$p<0,001$ ; $r= -0,388$
Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter	$p<0,001$ ; $r= -0,414$
Trail Making Test B	$p<0,001$ ; $r= 0,486$
<b>Sprache</b>	
Boston Naming Test	$p<0,001$ ; $r= -0,413$
<b>Gedächtnis</b>	
Wortliste lernen (drei Durchgänge)	$p=0,005$ ; $r= -0,292$
Wortliste Abrufen (Recall)	$p<0,001$ ; $r= -0,401$
Intrusionen	$p=0,121$ ; $r= 0,165$
Verhältnis von Recall zum 3. Durchgang (Savings)	$p=0,001$ ; $r= -0,342$
<b>Visuokonstruktion</b>	
Visuokonstruktion	$p=0,004$ ; $r= -0,303$
Visuokonstruktion Abrufen (Recall)	$p<0,001$ ; $r= -0,413$
Verhältnis von Recall und Visuokonstruktion (Visuokonstruktion Savings)	$p<0,001$ ; $r= -0,396$
<b>Aufmerksamkeit+</b>	
Trail Making Test A	$p<0,001$ ; $r= 0,490$
Quotient Zeit TMT_B/TMT_A	$p=0,150$ ; $r= 0,165$

Tab. 2: Korrelationen zwischen den verschiedenen neuropsychologischen Tests und der Weite des III. Ventrikels

Zur Veranschaulichung sind im Folgenden Streudiagramme dargestellt, exemplarisch die Korrelationen zwischen der Ventrikelweite und der Punktzahl im Zahlen-Symbol-Test (Abb. 4), der verbalen Flüssigkeit: Kategorie Tiere (Abb. 5), sowie die Korrelation der Ventrikelweite mit der Zeitdauer im Trail Making Test B (Abb. 6).

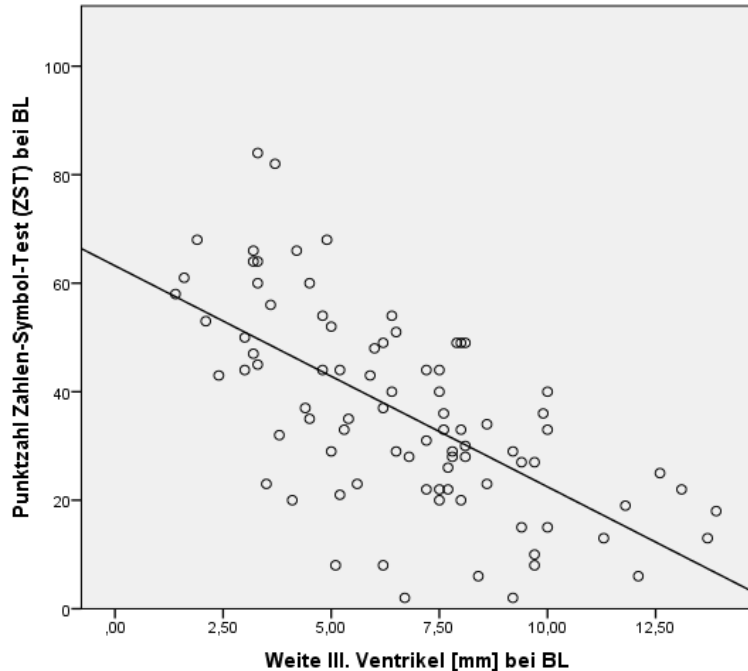


Abb. 4: Korrelation der Punktzahl im Zahlen-Symbol-Test und der Weite des III. Ventrikels

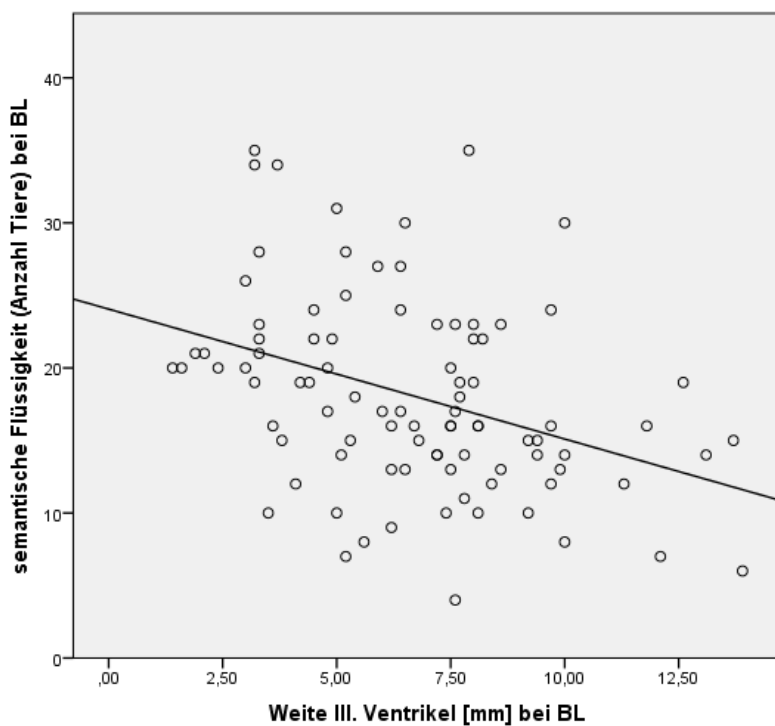


Abb. 5: Korrelation der Punktzahl im Test verbale Flüssigkeit: Kategorie Tiere und der Weite des III. Ventrikels

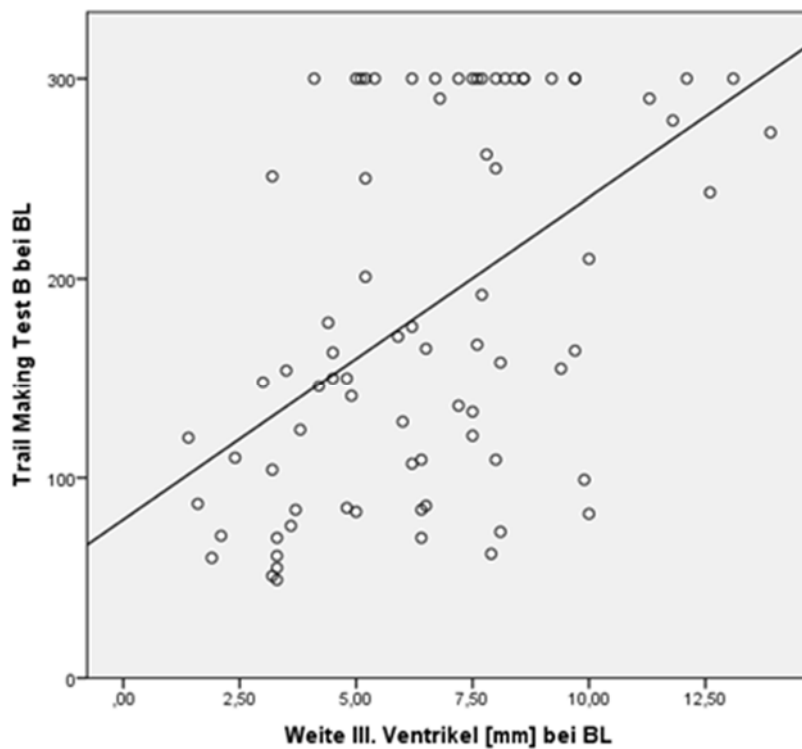


Abb. 6: Korrelation der Zeitdauer für den Trail Making Test B und der Weite des III. Ventrikels

Da die Kognition von den Faktoren Alter, Geschlecht und Bildungsjahre beeinflusst wird, wurde die Berechnung der Korrelation der Ventrikelweite mit den z-Scores der CERAD-plus Testbatterie wiederholt (Tab. 28).

Der sogenannte z-Score beschreibt die Anzahl an Standardabweichungen, die der Testwert eines Einzelnen vom Mittelwert eines Vergleichskollektivs abweicht. Das Vergleichskollektiv entspricht hinsichtlich Geschlecht, Alter und Bildungsniveau dem des untersuchten Patienten (unterteilt in  $\leq 12$  Jahre und  $> 12$  Jahre).

Hier zeigte sich der Zusammenhang zwischen größerer Ventrikelweite und schlechterem Ergebnis für folgende Domänen bzw. Subtests bestätigt (Tab. 3):

Neuropsychologische Untertests geordnet nach kognitiven Domänen	Korrelation der Untertests mit der Größe des III. Ventrikels ( $p < 0,05$ =signifikant; $r$ = Korrelationskoeffizient)
<b>Globale Tests:</b>	
MMSE z-Score	$p=0,012$ ; $r= -0,262$
<b>Exekutivfunktionen:</b>	
TMT B z-Score	$p=0,002$ ; $r= -0,341$
Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter z-Score	$p=0,011$ ; $r= -0,269$
Verbale Flüssigkeit: Kategorie Tiere z-Score	statistischer Trend: $p=0,068$ ; $r= -0,192$
<b>Sprache:</b>	
Boston Naming Test z-Score	$p=0,008$ ; $r= -0,277$
<b>Gedächtnis:</b>	
Wortliste abrufen z-Score	statistischer Trend: $p=0,061$ ; $r= -0,199$
Visuokonstruktion abrufen z-Score	$p=0,003$ ; $r= -0,316$
<b>Visuokonstruktion</b>	
Visuokonstruktion z-Score	$p=0,017$ ; $r= -0,251$
<b>Aufmerksamkeit</b>	
TMT A z-Score	$p < 0,001$ ; $r= -0,388$

Tab. 3: Korrelationen zwischen den z-Scores der CERAD-plus-Testbatterie und der Weite des III. Ventrikels

Keine signifikante Korrelation fand sich bei Betrachtung des z-Scores beim Wortliste Lernen mit der Weite des III. Ventrikels.

#### 4.2.2 Gruppenvergleiche zwischen Patienten mit und ohne Parkinson-Demenz

20,2 % (n=19) der Patienten erfüllten bei der BL die Parkinson-Demenz-MDS-Level-1-Kriterien, wohingegen dies bei 79,8% (n=75) nicht der Fall war (Tab. 29).

PDD-Patienten hatten signifikant weitere Ventrikel als Patienten ohne Demenz (Mann-Whitney-U-Test  $p=0,004$  (Abb. 11).

- PDD-Patienten: Mittelwert  $8,5 \text{ mm} \pm 3,0$  (Bereich 3,5 - 13,9 mm)
- PD-Patienten ohne Demenz: Mittelwert  $6,2 \text{ mm} \pm 2,6$  (Bereich 1,4 – 12,6 mm)) (Tab. 30). Dies ist in der folgenden Abbildung (Abb. 7) graphisch dargestellt.

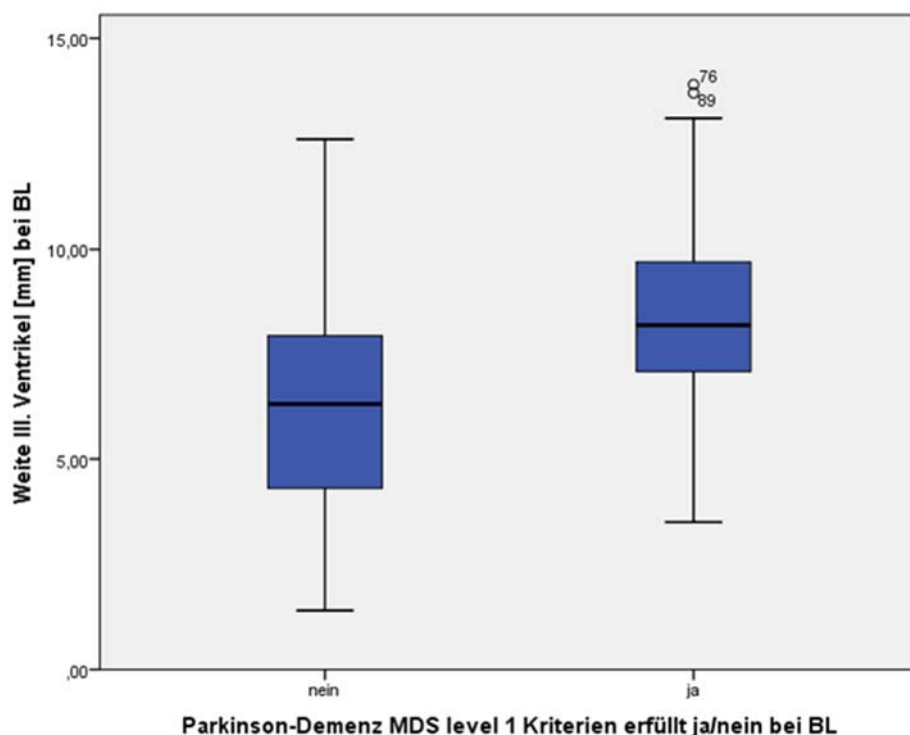


Abb. 7: Vergleich der Weite des III. Ventrikels zwischen Patienten mit und ohne PDD, diagnostiziert anhand der MDS-Level-1-Kriterien

Außerdem unterschieden sich PDD-Patienten und Patienten ohne Parkinson-Demenz hinsichtlich ihres Alters (Mann-Whitney-U-Test  $p<0,001$ ) (Abb. 12) und ihrer Bildung (Mann-Whitney-U-Test  $p=0,017$ ) (Abb. 13). PDD-Patienten waren älter und hatten weniger Bildungsjahre (Tab. 31).



Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen PD-Patienten mit und denen ohne Demenz bezüglich der motorischen Schwere der Erkrankung (UPDRS III) sowie der Dauer ihrer Erkrankung bzw. der Symptome (Abb. 12), oder dem Ausmaß vorhandener depressiver Merkmale, gemessen anhand des BDI (Abb. 13).

Mithilfe einer logistischen Regressionsanalyse wurde basierend auf den o.g. Gruppenunterschieden erneut beurteilt, ob PDD-Patienten signifikant weitere Ventrikel hatten als PD-Patienten ohne Parkinson-Demenz. Hierzu wurden die Parameter Alter und Bildungsjahre eingefügt, um deren Einfluss auf das Vorhandensein einer Demenz zu berücksichtigen. Es bestätigte sich erneut der statistisch signifikante Gruppenunterschied der Ventrikelweite zwischen PDD-Patienten und Patienten ohne Parkinson-Demenz ( $p=0,044$ ), während die beiden anderen Einflussgrößen sich in der logistischen Regression nicht mehr signifikant zeigten.

#### **4.2.3 ROC-Kurven**

Mittels ROC-Kurven (Receiver Operator Characteristics) ist es möglich, Trennwerte diagnostischer Testverfahren zu definieren, die einen bestimmten Zustand vorhersagen. Damit kann das Vorliegen einer Erkrankung zum Beispiel mithilfe eines diagnostischen Testes besagt werden.

Anhand solcher ROC-Kurven wurde beurteilt, welcher Trennwert für die Weite des III. Ventrikels innerhalb der vorliegenden Kohorte am besten voraussagt, ob ein Patient an Demenz leidet oder nicht. Da das Alter einen enormen Einfluss auf die Ventrikelweite hat (s.o.), wurde die Berechnung der ROC-Kurve für zwei verschiedene Altersgruppen getrennt durchgeführt:

### 1. Patienten > 70 Jahre (n =50; n PDD=15)

Bei einem Cut-off > 8,1 mm ist eine Prädiktion des Vorliegens einer PDD mit einer Sensitivität von 60% und einer Spezifität von 69% möglich (Tab. 32). Die Fläche unterhalb der Kurve (Area under the curve – siehe Abb. 8) beurteilt die Güte des diagnostischen Tests. Sie beträgt in diesem Fall 0,632.

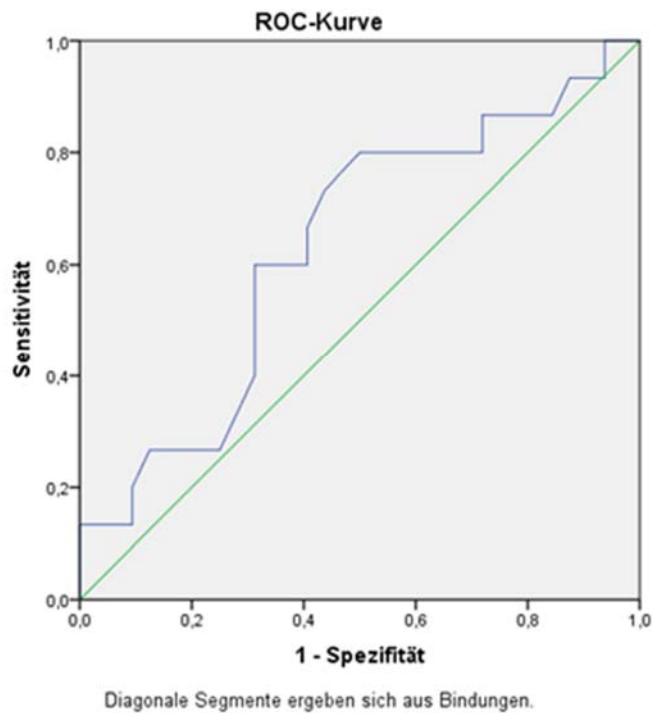


Abb. 8: ROC- Kurve für Probanden > 70 Jahre

*Grüne Diagonale: Referenzlinie      Blaue Kurve: ROC-Kurve*

## 2. Patienten $\leq 70$ Jahre (n=44; n PDD=4)

Bei einem Cut-off  $> 6,6$  mm ist eine Prädiktion des Vorliegens einer PDD mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 75% möglich (Tab. 33). Die Area under the curve (Abb. 9) beträgt bei dieser Gruppe 0,706.

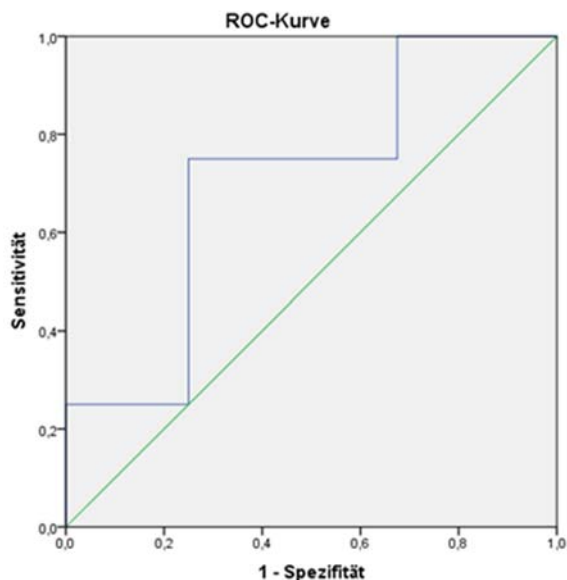


Abb. 9: ROC-Kurve für Probanden  $\leq 70$  Jahre

*Grüne Diagonale: Referenzlinie*      *Blaue Kurve: ROC-Kurve*

Folgende Abbildung (Abb. 10) veranschaulicht die Verteilung der Patienten mit und ohne Parkinson-Demenz, die normale bzw. pathologisch erweiterte Ventrikel haben.

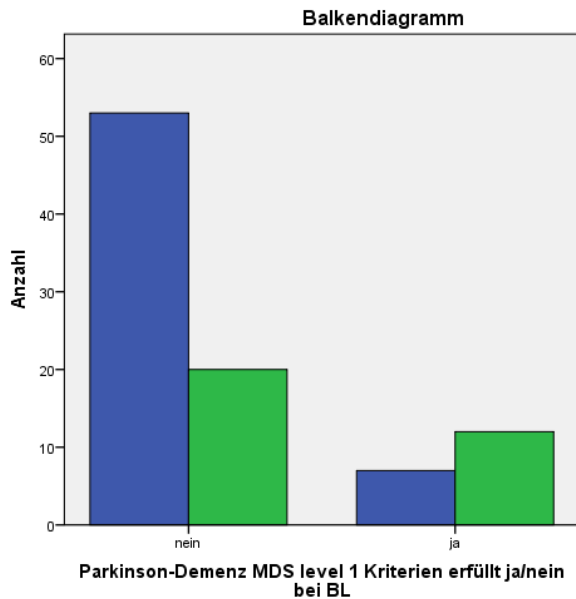


Abb. 10: Anzahl der PDD-Probanden und Probanden ohne PDD mit normaler und pathologischer Ventrikelweite

*Alterskorreliert normale Ventrikelweite:*      *blau*

*Pathologische Ventrikelweite:*                      *grün*

Gibt man nun das Vorliegen dieser altersangepassten Trennwerte für eine normale und pathologische Ventrikelweite, sowie das Vorhandensein einer Parkinson-Demenz bei dem untersuchten Patientenkollektiv in eine Kreuztabelle ein (Tab. 4), kann man den Chi<sup>2</sup>-Test durchführen (Tab. 34).

		III.Ventrikel age related cutoff ( $\leq 70$ J. $>6.6$ ; $>70$ J. $>8.1$ mm) bei BL		Gesamt
		nein	ja	
Parkinson-Demenz MDS-Level-1-Kriterien erfüllt ja/nein bei BL	nein	53	20	73
	ja	7	12	19
Gesamt		60	32	92

Tab. 4: Gegenüberstellung des age-related cut-off des III.Ventrikels und Vorhandensein einer PDD nach MDS-Level-1-Kriterien

Hiermit ist es möglich, die statistische Signifikanz der Verteilung, als auch die Annahme, dass PDD-Patienten pathologisch weite Ventrikel haben, zu prüfen.

Da mindestens ein Feld der Kreuztabelle eine geringe Anzahl ( $<10$ ) aufweist, ist der Exakte Test nach Fisher anzuwenden. In diesem Fall beweist dieser Test, dass die zuvor genannte Annahme mit einem statistischen Signifikanzniveau von  $p=0,006$  richtig ist (Tab. 34).

Anhand der Odds ratio lässt sich abschätzen, dass bei Vorliegen der von uns neu definierten alterskorrelierten pathologischen Ventrikelweite das Risiko für das Vorliegen einer Demenz bei Morbus Parkinson um das 4,5-fache erhöht ist (Odds ratio 4,5; 95% Konfidenzintervall 1,57-13,17) (Tab. 35).

## 5 Diskussion

Die dementielle Entwicklung, als ein nicht-motorisches Symptom des Morbus Parkinson, blieb lange Zeit unbeachtet, obwohl sie die Lebensqualität betroffener Patienten deutlich einschränkt (Klepac et al., 2008; Leroi et al., 2012; Winter et al., 2011). Bisher stehen nur relativ begrenzte medikamentöse Therapien zur Verfügung, die eine dementielle Entwicklung verlangsamen können. Wichtig für die betroffenen Patienten sowie die behandelnden Ärzte ist es, einen kognitiven Abbau frühzeitig zu erkennen und die Schwere zu beurteilen, sodass entsprechend therapeutisch eingegriffen werden kann. Gezieltes kognitives Training und die enge Einbindung in ein persönliches Umfeld spielen hierbei eine bedeutende Rolle, um dem stetigen kognitiven Abbau entgegen zu wirken. Zudem ist die frühe Erkennung wichtig, da sich bei kognitiven Defiziten Kontraindikationen für gewisse Medikamente ergeben. Arzneimittel, die sich negativ auf den geistigen Zustand auswirken, können somit frühzeitig abgesetzt werden.

Eine Untersuchungsmethode ist deshalb erforderlich, anhand derer man schon früh im Krankheitsverlauf sowohl eine qualitative als auch quantitative Aussage über den aktuellen Stand der Kognition, sowie deren Entwicklung im zeitlichen Verlauf machen kann. In diesem Zusammenhang sind Biomarker hilfreich, die dies leisten können.

### 5.1 Genetische Biomarker und laborchemische Biomarker zur Erkennung eines kognitiven Abbaus bei Morbus Parkinson

Als mögliche Biomarker für eine PDD wurde bisher Folgendes in der wissenschaftlichen Literatur vorgeschlagen und diskutiert:

Es gibt verschiedene genetische Komponenten, die im Zusammenhang mit einer PDD gebracht wurden. Zum Beispiel stellen die verschiedenen Allele des Apolipoproteins E (APOE), einem Plasmaprotein des Fettstoffwechsels (Mahley, 1988), die meist untersuchten potentiell genetischen Risikomarker für eine kognitive Einschränkung bei PD dar. Das APOE ist ein Plasmaprotein, das am LDL-Stoffwechsel beteiligt ist und so eine Rolle beim Transport von Cholesterin und anderen Fetten in verschiedene Körperzellen spielt (Mahley, 1988). Dieses Plasmaprotein besitzt drei häufig vorkommende Allele, die als  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  und  $\epsilon 4$  bezeichnet werden (Mollenhauer et al., 2014). Es gibt Untersuchungen, die die These unterstützen, dass es eine Anhäufung von  $\epsilon 4$ -Allel-Trägern unter den PDD-Patienten im Vergleich zu Parkinson-Patienten ohne Demenz gibt (Parsian et al., 2002). Andere Wissenschaftler beobachten diesen Effekt jedoch nicht (Ezquerra et al., 2008) oder stellen eine Assoziation der PDD mit dem  $\epsilon 2$ -Allel fest (Harhangi et al., 2000). Ein Einfluss auf die kognitive Abnahme bzw. Demenzentwicklung bei PD-Patienten soll zudem die Mutation der Glucocerebrosidase haben (Alcalay et al., 2012),

die eine Rolle im Glykolipid-Stoffwechsel spielt. Der H1-Haplotyp des Mikrotubuli-assoziierten Protein Tau (MAPT) wird ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für eine PDD assoziiert, wohingegen es bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen keine Rolle zu spielen scheint (Seto-Salvia et al., 2011).

Auch Marker, die im Liquor bestimmt werden können, spielen als potentielle PDD-Biomarker eine Rolle. Es wurde beispielsweise gezeigt, dass die A $\beta$ -Peptide 41-42, die tendenziell bei längerer Parkinson-Erkrankung sowie kognitivem Abbau in niedrigen Konzentrationen vorhanden waren (Mollenhauer et al., 2006), eng mit der Entwicklung einer Demenz innerhalb von fünf Jahren korrelierten (Alves et al., 2014).

Einige wissenschaftliche Arbeiten setzten sich damit auseinander, welche potentiellen Biomarker es im Blut von PD-Patienten gibt, die im Zusammenhang mit einem kognitiven Abbau stehen. Die Plasmakonzentration des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF) wurde diesbezüglich als ein potentieller Biomarker identifiziert (Chen-Plotkin et al., 2011). So korrelierte eine erniedrigte Konzentration im Plasma mit einem schlechteren Abschneiden in kognitiven Tests und sagte zudem eine erhöhte Konversionsrate zur Demenz bei zuvor kognitiv intakten Patienten voraus (Chen-Plotkin et al., 2011).

Des Weiteren gab es Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen einem erniedrigten Serum-Urat-Level und einem erhöhten Risiko für ein MCI bei PD beschrieben (Annamaki et al., 2008). Kontroverse Aussagen gibt es bezüglich des Homocystein-Spiegels bei PD-Patienten. Zum Teil waren erhöhte Homocystein-Level im Plasma mit einer schlechten kognitiven Performance assoziiert (O'Suilleabhain et al., 2004), andere Wissenschaftler fanden diesbezüglich keine Korrelation (Annamaki et al., 2008).

## **5.2 Bildgebende Biomarker zur Erkennung eines kognitiven Abbaus bei Morbus Parkinson**

In unserer Studie haben wir einen bildgebenden Zugang zur Frage des Biomarkers für kognitive Defizite bei Morbus Parkinson gewählt. Diesbezüglich gibt es eine Vielzahl von Studien, die vor allem die MRT als bildgebendes Verfahren verwendeten und fokale Rückgänge verschiedener Hirnareale bei Parkinson-Patienten nachwiesen. Es konnten hierbei signifikante Korrelationen zu einer abnehmenden Kognition bzw. dem Vorhandensein einer PDD gezeigt werden. (Beyer et al., 2007; Burton et al., 2005; Camicioli et al., 2003; Filoteo et al., 2014; Ibarretxe-Bilbao et al., 2009; Junqué et al., 2005; Laakso et al., 1996; Melzer et al., 2012; Song et al., 2011; Xu et al., 2016). Unter die gängigsten Methoden, um kernspintomographisch die strukturellen Veränderungen im Gehirn darzustellen, fallen das sogenannte Region of interest (ROI)-

Verfahren und die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) (Übersicht in (Ibarretxe-Bilbao et al., 2009)). Bei Ersterem wird manuell eine anatomisch definierte Region im Gehirn abgegrenzt und ausgemessen. So können die individuellen Merkmale des Untersuchten berücksichtigt werden. Nachteilig ist hier jedoch, dass diese Messung von den subjektiven Kriterien des Untersuchers abhängt und daher eine Beurteilung durch einen zweiten Untersucher zwingend notwendig ist (Ibarretxe-Bilbao et al., 2009). Die VBM hingegen, ist eine vollautomatisierte MRT-Messtechnik, die Unterschiede bezüglich der Volumina ausgewählter zerebraler Strukturen zwischen verschiedenen Gruppen herausarbeiten kann. Dies gilt auch für die Dichte dieser Gewebe (Ashburner und Friston, 2000).

Mithilfe des ROI-Verfahrens konnte gezeigt werden, dass bei Parkinson-Erkrankten selbst ohne Demenz ein vermindertes Volumen des Hippocampus sowie der Amygdala vorliegen kann (Ibarretxe-Bilbao et al., 2009). Zudem fand sich eine Korrelation zwischen der Atrophie dieser Areale und einer abnehmenden kognitiven Leistung vor allem in der Domäne Gedächtnis (Ibarretxe-Bilbao et al., 2009). Bei PD-Patienten ohne Demenz zeigte sich zudem bereits eine Atrophie in frontalen sowie temporalen Bereichen (Ibarretxe-Bilbao et al., 2009). Beyer et al. (2007) wiesen Atrophien in denselben Gebieten bei einem PD-MCI nach, im Vergleich zu Parkinson-Patienten ohne kognitive Defizite. Auch andere Untersuchungen, wie die von Filoteo et al. (2014), zeigten mittels MRT, dass bei nicht-dementen Parkinson-Patienten eine Verschlechterung der verschiedenen kognitiven Domänen signifikant mit der Abnahme des Volumens bestimmter Hirnregionen korrelierte. Ein Volumenverlust in der frontostriatalen Region korrelierte mit einer schlechteren Exekutivfunktion und Gedächtnisleistung (Filoteo et al., 2014). Eine Volumenabnahme der superioren und inferioren Parietalregion korrelierte mit einer schlechteren räumlichen Wahrnehmung. Eine Korrelation bestand außerdem zwischen dem Volumenverlust von Teilen des Temporallappens und sowohl einer verminderten Gedächtnisleistung als auch einer schlechteren Verarbeitung von visuell erfassten Objekten (Filoteo et al., 2014). Weitere Studien wiesen bei PDD-Patienten einen fortschreitenden Volumenverlust der grauen Hirnmasse im Hippocampus, dem Temporallappen, dem Frontalhirn und auch dem Gyrus cinguli nach (Camicioli et al., 2003; Laakso et al., 1996; Melzer et al., 2012; Xu et al., 2016). Auch eine Volumenabnahme der Amygdala konnte in einen Zusammenhang mit einer PDD gebracht werden (Junqué et al., 2005). Es wurde angenommen, dass die Abnahme der grauen Substanz im frontal-limbisch-temporalen Bereich auf beiden Hemisphären ein möglicher Biomarker für die Entwicklung einer PD-MCI zu einer PDD sein könnte (Xu et al., 2016).



Die Rate, mit der die Hirnatrophie in seriell durchgeführten MRTs zunahm, war bei PDD-Patienten deutlich größer, als bei PD-Patienten ohne Demenz bzw. als bei der Kontrollgruppe (Burton et al., 2005).

Als Ausdruck einer globalen Hirnatrophie bei Parkinson-Patienten, zeigte sich kernspintomographisch zudem eine über die Altersnorm vergrößerte Weite der inneren *Ventrikelräume*. Dies war bei PD-MCI-Patienten (Alegret et al., 2001; Dalaker et al., 2011; Meyer et al., 2007) als auch bei PDD-Patienten erkennbar (Apostolova et al., 2010; Meyer et al., 2007). So belegten Dalaker et al. (2011) in ihrer Studie anhand eines MRTs, dass signifikante Unterschiede bezüglich der Größe des dritten Ventrikels und des linken unteren Seitenventrikels existieren, sofern beide Strukturen zwischen den PD-MCI-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe als auch einer Gruppe von Parkinson-Patienten ohne MCI verglichen wurden. Bei den Parkinson-Patienten mit MCI waren diese Hirnwasserräume signifikant vergrößert (Dalaker et al., 2011). Sie fanden zudem eine spezifische Korrelation zwischen dem Erinnerungsvermögen und der Ventrikelweite, wenn diese zwischen nicht-dementen Parkinson-Patienten und Patienten mit MCI verglichen wurde. Je schlechter die Erinnerungsfähigkeit war, umso größer war der IV. Ventrikel (Dalaker et al., 2011). Camicioli et al. (2011) fanden heraus, dass eine Aufweitung der Ventrikel früh im Verlauf der Entwicklung eines kognitiven Abbaus bei Parkinson-Patienten auftritt. Sie konnten einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Ventrikelweite und dem schlechteren Abschneiden im Mini-Mental Status Test (MMSE) zeigen (Camicioli et al., 2011). Eine signifikante Korrelation zwischen der Ventrikelweite von PD-Patienten und der erreichten Punkte im MMSE zeigten auch Apostolova et al. (2010).

Dieser Zusammenhang fand sich ebenfalls in der SonoCOG-Studie. Dies untermauert die Annahme in der bisherigen wissenschaftlichen Literatur, dass bereits für orientierende globale Kognitions-Skalen wie dem MMSE, ein Zusammenhang zwischen schlechteren kognitiven Leistungen und einer Erweiterung der inneren Liquorräume besteht. In unserer Studie zeigte sich ebenfalls für fast alle anderen durchgeführten Tests, dass es eine signifikante Korrelation mit der Weite des III. Ventrikels gab (Ausnahme BZF). Auch unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Bildungsjahren (z-Scores) ergaben sich für die Tests der CERAD-plus-Batterie signifikante Korrelationen bzw. zumindest ein dahingehender statistischer Trend (Verbale Flüssigkeit; Wortliste abrufen) zur Weite des III. Ventrikels. Allein der Test Wortliste lernen zeigte hierbei keine Korrelation zum dritten Ventrikel.

Zusammenfassend scheint die Weite der zerebralen Ventrikel signifikant mit dem Abschneiden in kognitiven Tests zusammenzuhängen (Apostolova et al., 2010; Camicioli et al., 2011;

Dalaker et al., 2011). Dies konnten wir sonographisch eindrücklich für alle kognitiven Domänen bestätigen. Darüber hinaus konnten wir in der SonoCOG-Studie, passend zu den genannten bildgebenden Studien, im Gruppenvergleich zeigen, dass die Ventrikelweite von Parkinson-Patienten mit Demenz signifikant größer war, als die der Patienten ohne Demenz.

Neben der strukturellen Bildgebung mittels MRT, wurden im Hinblick auf mögliche Biomarker auch funktionell bildgebende Verfahren untersucht. So konnte nuklearmedizinisch mit dem 18-Fluordesoxyglucose (FDG)-Positronen-Emissions-Tomographen (PET) gezeigt werden, dass bei Parkinson-Patienten, die mit der Zeit eine Demenz entwickelten, in umschriebenen Arealen (posteriores Cingulum, parietale und temporale Bereiche und später im präfrontalen Kortex) ein reduzierter Glucose-Metabolismus zu erkennen war (Mollenhauer et al., 2014). Zusätzlich lag eine deutliche Minderspeicherung im Okzipital-Lappen vor, was die häufig vorkommenden Halluzinationen bei der PDD erklären könnte (Vander Borgh et al., 1997).

Es ist bekannt, dass neben Acetylcholin und Noradrenalin auch der Verlust von Dopamin eine Rolle bei der Entstehung der MCI bzw. einer Demenz bei PD spielt (Arnaldi et al., 2012). Mithilfe einer speziellen funktionellen Bildgebung, die Dopamin-Transporter im Gehirn darstellt (123I-FP-CIT-SPECT), konnte gezeigt werden, dass eine verminderte Anzahl von Dopamin-Transportern im Bereich des Nucleus Caudatus der weniger betroffenen Hemisphäre eine starke Aussagekraft über die Entwicklung eines kognitiven Abbaus bei neu diagnostizierten PD-Patienten hatte (Arnaldi et al., 2012). Ein weiteres nuklearmedizinisches Verfahren, das zumindest in wissenschaftlicher Fragestellung untersucht wurde, ist das [11C] Methylpiperidin-4-yl Propionat (C-PMP)-PET. Mit dieser Methode kann die Acetylcholinesterase-Aktivität im Gehirn gemessen werden. Die kortikale Acetylcholinesterase-Aktivität bei Parkinson-Patienten korrelierte im C-PMP-PET signifikant mit dem Abschneiden bei Aufmerksamkeits- und Exekutivtests (Bohnen et al., 2005).

### **5.3 Gegenüberstellung der bisherigen bildgebenden Biomarker und der TCS zur Erkennung eines kognitiven Abbaus bei Morbus Parkinson**

Bei den genannten bildgebenden Verfahren muss beachtet werden, dass diese sehr kosten- sowie zeitintensiv und nicht überall verfügbar sind. Vor allem die MRT erfordert eine gute Compliance des Patienten über mehrere Minuten bis zu einer Stunde. Das ruhige Liegen während der Aufnahme spielt eine tragende Rolle für die Qualität der Bilder und gelingt vielen Patienten mit Bewegungsstörungen nicht. Als ein weiterer möglicher Nachteil muss gerade bei der oben erklärten kernspintomographischen Methode VBM erwähnt werden, dass der Normierungsprozess zu einer Formänderung der Gehirndarstellung führt (Mechelli et al., 2005). Dieser Prozess

wird vom Computer durchgeführt, um gezielte Regionen der verschiedenen Gruppen vergleichbar zu machen. Dadurch können pathologische Gewebe verzerrt werden oder atrophische Bereiche größer wirken (Mechelli et al., 2005). Somit ist ein erfahrener Untersucher Voraussetzung für eine qualitativ hochwertige Beurteilung der Bilder. Zuletzt darf bei diesem bildgebenden Verfahren nicht vergessen werden, dass es hierfür verschiedene Kontraindikationen gibt. Beispiele hierfür sind ein eingebauter Herzschrittmacher (Nordbeck et al., 2015), implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICDs) oder metallische (Zahn-) Implantate, welche die entscheidenden Bereiche mit Artefakten überlagern können (Mathew et al., 2013). Bei Patienten mit einer bestehenden Klaustrophobie könnte der Untersuchungsvorgang zudem erschwert oder gar unmöglich sein. Die nuklearmedizinischen Verfahren sind meist spezialisierten Zentren vorbehalten und haben zusätzlich den Nachteil, dass sie mit einer Strahlenexposition verbunden sind. Daher werden diese oft nur im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen verwendet. Eine potentielle Routinediagnostik ist hiermit nur schwer zu realisieren.

Hier bietet die transkranielle Hirnparenchym-Sonographie (TCS) viele Vorteile, im Gegensatz zu den erwähnten Verfahren. Auch mit dieser Methode lässt sich das Gehirn in weiten Teilen darstellen und morphologisch beurteilen (Behnke und Becker, 2002). Insbesondere mittelliniennahe Strukturen sind aufgrund der guten Auflösung in der Fokuszone gut erfassbar (Behnke und Becker, 2002). Hierzu gehört auch der dritte Ventrikel (Behnke und Becker, 2002). Die Messung mittels TCS ist überdies im Vergleich zum CCT (Seidel et al., 1995) und MRT (Kallmann et al., 2004) gut validiert und bietet gleichwertige Ergebnisse bei der Bestimmung der Weite – vor allem des dritten Ventrikels (Berg et al., 2000; Kallmann et al., 2004). Die TCS kann einfach und schnell durchgeführt werden und hat außerdem den Vorteil, dass die Untersuchung kostengünstig sowie ortsunabhängig realisiert werden kann. Auch für den Patienten bringt diese Methode diverse Vorteile mit sich. Die nichtinvasive Methode ist für Patienten nicht schmerzhaft, und sie sind keiner Strahlenbelastung ausgesetzt.

Bei der Untersuchung einer großen Kohorte von 500 Gesunden im Alter von 50 bis 65 Jahren konnte mit dieser diagnostischen Methode gezeigt werden, dass die Weite des dritten Ventrikels mit dem Alter zunahm und außerdem eine Erweiterung des dritten Ventrikels mit einer schlechteren Kognition einherging (Berg et al., 2000; Wollenweber et al., 2011). Dies war nicht nur in der Querschnitt-Untersuchung der Fall. Es wurde auch gezeigt, dass die Weite des dritten Ventrikels mit einer sich verschlechternden Kognition assoziiert war, als dies bei Wiederholungsuntersuchungen überprüft wurde. Dies deutete wiederum auf die prognostische Aussage-

kraft dieses Messwertes hin (Wollenweber et al., 2011). Auch bei Patienten mit Multipler Sklerose konnte ein Zusammenhang zwischen sonographisch gemessener Ventrikelweite und kognitiven Leistungen nachgewiesen werden (Berg et al., 2000).

Obig genannte kernspintomographische Studien zeigen, dass die Ventrikelweite als potentieller Biomarker auch bei Patienten mit Morbus Parkinson von Interesse ist (Alegret et al., 2001; Apostolova et al., 2010; Camicioli et al., 2011; Dalaker et al., 2011; Meyer et al., 2007). Eine Studie, bei der die Weite des dritten Ventrikels von Parkinson-Patienten mit Hilfe der TCS bestimmt und daraufhin die Korrelation zur Kognition untersucht wurde, liegt unseres Wissens nach bislang nicht vor. Mit der SonoCOG-Studie wurde sehr klar gezeigt, dass die Ergebnisse dieser Studie die mittels MRT erbrachten Ergebnisse stützen. Das Ausmessen des III. Ventrikels gelingt mittels TCS ebenso gut, ist jedoch in der Durchführung einfacher, schneller und kostengünstiger, was sich aus dem Vergleich der Methoden ergibt.

Tatsächlich war die Messung des dritten Ventrikels beim Patientenkollektiv (n=94) der SonoCOG-Studie bei allen außer drei Patienten möglich. Diese hatten keine ausreichenden Beschallungseigenschaften über das transtemporale Knochenfenster. So wird der Bereich der Temporalschuppe bezeichnet, wo das Gehirn durch die intakte Schädelkalotte hindurch sonographisch untersucht werden kann, da hier die beiden Compacta-Schichten des Knochens nicht von Spongiosa getrennt werden und der Ultraschallstrahl somit weniger gestreut wird. In 97% des Patientenkollektivs gelang die Darstellung und Ausmessung des dritten Ventrikels mittels TCS problemlos. Dies ist ein wichtiges Ergebnis, um zu zeigen, dass die Methode regelhaft einsetzbar ist. Der dritte Ventrikel als zentrale Struktur ist damit deutlich häufiger darstellbar, selbst wenn andere intrakranielle Strukturen (z.B. die arteriellen Gefäße des Circulus Willisii) aufgrund schlechter Beschallungseigenschaften des Knochens (z.B. Osteoporose) insuffizient darstellbar sind. Alter, Geschlecht und Ethnizität haben einen Einfluss auf das Knochenfenster (Behnke et al., 2007; Gaenslen et al., 2008; Walter et al., 2007). Geschätzt kann daher bei 5-10% der Kaukasier die vaskuläre Untersuchung mittels TCS nicht durchgeführt werden (Nedelmann et al., 2009; Skoloudik und Walter, 2010). Zu beachten ist sicherlich ebenfalls das Erfordernis eines erfahrenen Untersuchers für die transkranielle Hirnparenchym-Sonographie, um valide Ergebnisse zu erhalten. Gleichzeitig unterliegt die TCS einer gewissen Subjektivität, wie bei jedem manuell gemessenen Verfahren. Inter- und Intra-Observer Variabilität der Methode präsentierten sich in Studien jedoch als gut (van de Loo et al., 2010).

#### **5.4 Pathologische, histopathologische und neurochemische Veränderung bei der Parkinson-Demenz**

Bei der Beurteilung, ob die TCS als Biomarker kognitiver Defizite bis hin zur Demenz bei Parkinson-Patienten genutzt werden könnte, stellt sich die Frage, welche pathologischen, histopathologischen und neurochemischen Veränderungen bei kognitiven Defiziten im Rahmen der Parkinson-Erkrankung entstehen. Zudem muss untersucht werden, inwieweit die gefundenen sonographischen Veränderungen hier eingeordnet werden können.

Es wurde zunächst vermutet, dass die konsekutive Zerstörung einer Vielzahl an diffus projizierenden Nuclei und subkortikalen Nuclei eine Rolle bei der Entstehung der PDD spielt (Zweig et al., 1993). Des Weiteren wurde angenommen, dass eine schwere Beeinträchtigung des limbischen Systems im Zusammenhang mit einer abnehmenden Kognition steht (Zweig et al., 1993) und auf die Schädigung des nigrostriatalen Weges zurück zu führen war (Zweig et al., 1993). Man vermutete, dass dies wiederum ursächlich für die Ausprägung von somatomotorischen Störungen war und zu einem reduzierten Datentransfer vom limbischen System zum ventralem Striatum, ventralen Pallidum, dem mediodorsalen Thalamus und dem prefrontalen Neokortex führte (Zweig et al., 1993). Nach Erkenntnissen durch Braak et al. (2003) und Braak et al. (2005), entsteht das demenzielle Syndrom bei Parkinson-Patienten, wenn sich die Lewy-Body-Pathologie in neokortikale Strukturen ausbreitet. Dies geschieht insbesondere in den späten Braak-Stadien 5 und 6 (Braak et al., 2003; Braak et al., 2005; Del Tredici und Braak, 2016).

Zudem wurde gezeigt, dass es gewisse Überschneidung der PDD mit der Lewy-Body-Demenz gibt, die sich klinisch bzgl. des zeitlichen Verlaufs von der Parkinson-Demenz unterscheiden lässt (McKeith et al., 2005; McKeith et al., 1996). Die Lewy-Body-Demenz bildet ein ähnliches pathomorphologisches Verteilungsmuster subkortikaler Kerne und kortikaler Areale aus und zeigt auch hinsichtlich der Lewy-Body-Morphologie sowie der befallenen Neurone eine Ähnlichkeit mit der PDD (McKeith et al., 1999). Daher werden diese beiden Demenzformen auch dem Überbegriff Lewy-Body-Erkrankung zugeordnet (McKeith et al., 1999).

In einer autopsischen Untersuchung der Gehirne von 88 Parkinson-Patienten mit intakter Kognition, Patienten mit PD-MCI und denen mit schwerer PDD fanden Braak et al. (2005) heraus, dass Patienten die sich pathologisch dem spätem Braak-Stadium 6 (Braak et al., 2003) zuordnen ließen, alle eine mittelschwere bis schwere Demenz aufzeigten – mit MMSE-Punktzahlen kleiner 20. Auch im Braak-Stadium 5 (Braak et al., 2003) traf dies zumindest bei 30 von 32 Fällen zu (Braak et al., 2005). Die beiden anderen Patienten zeigten zu Lebzeiten nur eine leichte oder

gar keine demenzielle Entwicklung (Braak et al., 2005). 2/3 der Patienten, die dem oft bei Diagnosestellung vorliegenden Stadium 3 angehörten, waren nicht oder allenfalls leichtgradig dement. Ein Drittel konnte allerdings keinem der späten histopathologischen Braak-Stadien zugeordnet werden, obwohl diese klinisch eindeutig eine mittelschwere bis schwere Demenz aufwiesen (Braak et al., 2005).

Passend zu diesen Befunden gehört die Parkinson-Demenz auch aus epidemiologischer Sicht regelhaft zum späten Stadium der Parkinson-Erkrankung und ist bei über 20-jährigem Verlauf in 80% der Fälle nachweisbar (Hely et al., 2008). Jedoch zeigt sich auch, dass kognitive Defizite bei Parkinson-Patienten in allen Stadien der Erkrankung nachweisbar sein können – sogar schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem Viertel bis einem Drittel der Patienten (Foltynie et al., 2004; Muslimović et al., 2005). Dies entspricht also der oben genannten Untersuchung mit Fällen in pathologisch früheren Stadien, bei denen klinisch zu Lebzeiten eine PDD variablen Ausmaßes dokumentiert wurde und die keine kortikale Lewy-Body-Pathologie aufwiesen (Braak et al., 2005).

Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass es vermutlich auch andere pathophysiologischen Vorgänge gibt, die bei Parkinson-Patienten die Kognition verschlechtern können. Gerade bei einer früh auftretenden Parkinson-Demenz könnte dies eine Rolle spielen.

So treten zum Teil parallel zerebrovaskuläre pathologische Prozesse im Gehirn oder eine Alzheimer-Demenz auf (Braak et al., 1998; Halliday et al., 2011). Halliday et al. (2011) fassten in einer Übersicht – basierend auf pathologischen Befunden bei PDD – zusammen, dass ein Teil der Patienten, bei denen klinisch eine Parkinson-Demenz diagnostiziert wurde, zusätzliche neurodegenerative Veränderungen aufwiesen, die einem Morbus Alzheimer entsprachen. Wie groß der Anteil dieser Gruppe ist, wurde in diversen Studien uneinheitlich definiert und reicht von <10% bis >50% (Halliday et al., 2014). Bei der Alzheimer-Demenz zeigen sich Alzheimer-spezifische intrazelluläre Aggregate des Tau-Proteins (Neurofibrilläre Tangles) sowie extrazelluläre Beta-Amyloidplaques (Sery et al., 2013). Diese wurden auch in der Untersuchung von Braak et al. (2005) in einem Teil der Parkinson-Patienten gesehen, wenngleich die neurofibrillären Tangles überwiegend auf die transentorhinale und entorhinale Region begrenzt blieben, was einem sehr frühen Alzheimer-Stadium entspricht (Braak et al., 2005).

Vaskuläre Veränderungen, die zu einem kognitiven Abbau führen oder diesen verstärken können, fanden sich ebenfalls konkomitant bei Parkinson-Patienten in unterschiedlichem Ausmaß (Halliday et al., 2011; Halliday et al., 2014). Auch hier ist ein unterschiedlich häufiges Vorkommen bei Parkinson-Patienten beschrieben worden, sodass die Bedeutung vaskulärer

zerebraler Schäden nicht eindeutig geklärt ist (Übersicht in (Halliday et al., 2014)). Diese reichen von ischämischen Infarkten über diffuse mikrovaskuläre Schäden der weißen Substanz (white matter lesions) bis hin zu einer zerebralen Amyloidangiopathie (Übersicht in (Halliday et al., 2014)).

Weitere pathologische Veränderungen, die bei Parkinson-Patienten mit kognitiven Defiziten bis hin zur Demenz gefunden wurden, sind eine Hippocampus-Sklerose sowie andere neurodegenerative Veränderungen wie eine argyrophile grain disease (Braak et al., 2005; Halliday et al., 2014). Man geht davon aus, dass diese Komorbiditäten eine Rolle bei der Entstehung der PDD spielen könnten. Dies könnte unter anderem den Abbau der verschiedenen kognitiven Domänen und den damit einhergehenden Phänotyp der PDD erklären. Ebenfalls wird auch vermutet, dass dadurch eine eigentliche PDD verstärkt bzw. deren Fortschreiten beschleunigt wird (Braak et al., 2005).

Auf neurochemischer Ebene ist bei der PDD bekannt, dass es neben dem oben genannten Untergang der dopaminergen Zellen auch früh zu einer Störung in der cholinergen Neurotransmission kommt. Braak et al. (2003) konnten dementsprechend zeigen, dass sich früh im Laufe der Erkrankung alpha-Synucleine in den cholinergen Neuronen des basalen Prosencephalons ablagern (Braak et al., 2003). Dieses Gebiet ist für den Großteil des cholinergen Einflusses auf den Kortex verantwortlich (Mesulam und Geula, 1988).

In Anbetracht dieser Heterogenität der pathologischen Befunde (zumindest in einem gewissen Prozentsatz der Patienten mit PDD) mag es nicht überraschen, dass es in der Biomarker-Forschung nicht eine klar fassbare Veränderung neurochemischer oder bildgebender Natur gibt, die bei Parkinson-Patienten mit kognitiven Defiziten universal nachweisbar ist. Hier beinhaltet die in der SonoCOG-Studie verwendete sonographische Messung der Ventrikelweite einen entscheidenden Vorteil. Die Erweiterung des dritten Ventrikels als Zeichen einer globalen Hirnatrophie ist als unspezifisch zu betrachten und kann im Rahmen verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen des Gehirnes auftreten. Sie kann aber auch im Rahmen eines vaskulär bedingten Zellunterganges wie bei den white matter lesions nachweisbar sein.

Im großen unselektierten Kollektiv der Studie zeigte sich eine Signifikanz der vermuteten Hypothese der erweiterten Ventrikelräume bei schlechterer Kognition bis hin zur Demenz.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es weniger, bestimmte pathophysiologische Vorgänge des kognitiven Abbaus bei Morbus Parkinson zu dokumentieren. Vielmehr galt es zu evaluieren, ob die TCS als eine einfache in der Routinediagnostik einsetzbare Methode dient, mit der man kognitiv eingeschränkte Parkinson-Patienten identifizieren und von denen abgrenzen kann, bei

welchen keine Einschränkung der Kognition bzw. PDD vorliegt. Hier war die TCS durchaus hilfreich, da sie zum einen in der Lage war Veränderungen zu zeigen, die signifikant mit der kognitiven Leistung korrelierten, und da sie zum anderen die genannten zwei Patientengruppen voneinander differenzieren konnte. Die Erweiterung des dritten Ventrikels war hierbei unspezifisch und zeigte weitgehend eine inverse Korrelation mit der kognitiven Leistung. Alle der genannten pathophysiologischen Ursachen konnten durch die entstehende globale Hirnatrophie und konsekutive Erweiterung des dritten Ventrikels mit der TCS erfasst werden. Ob das kognitive Defizit beim einzelnen Patienten ausschließlich durch eine Parkinson-spezifische LB-Pathologie in kortikalen Bereichen bedingt war oder überlappend vaskuläre- oder Alzheimer-typische Veränderungen zur Abnahme der kognitiven Leistung geführt hatten, war daher nicht entscheidend. Dies darf als hypothetischer Vorteil der Methode im Vergleich zu bisher vorgeschlagenen Biomarkern diskutiert werden.

### **5.5 Einfluss der epidemiologischen Faktoren auf die Ventrikelgröße**

Das Alter konnte in der statistischen Analyse hingegen erwartungsgemäß als bedeutender Einflussfaktor nicht nur auf die Ventrikelweite, sondern auch auf die Entwicklung einer Demenz bestimmt werden. Je älter ein Patient war, desto größer war sein III. Ventrikel und Patienten mit PDD waren signifikant älter als Patienten ohne Parkinson-Demenz. Diese Ergebnisse unterstützen somit die Erkenntnisse aus der Literatur (Riedel et al., 2008; Zhu et al., 2014).

Aufgrund dieser Tatsachen wurde das Alter bei der Bestimmung der Trennwerte für eine pathologische Ventrikelweite miteinkalkuliert. Bei der durchgeführten Regressionsanalyse wurde ersichtlich, dass die Ventrikelweite bei schlechterer Kognition zunahm (unter zusätzlicher Berücksichtigung des Alters). Das heißt, trotz des signifikanten Einflusses des Alters auf die Ventrikelweite, konnte unter Anwendung der per TCS ermittelten Trennwerte für eine pathologische Ventrikelweite, eine Korrelation zu einer eingeschränkten Kognition gezeigt werden.

Verschiedene Arbeiten zeigten, dass eine niedere Schulbildung die Entwicklung einer Demenz bei Patienten mit Morbus Parkinson begünstigte (Glatt et al., 1996; Muslimovic et al., 2007; Zhu et al., 2014). Im untersuchten Kollektiv zeigte sich dieser Trend ebenfalls. PDD-Patienten hatten insgesamt weniger Bildungsjahre als Patienten ohne Parkinson-Demenz. In der statistischen Analyse wurde mittels des z-Scores der CERAD-plus-Testbatterie der Einfluss der Schul- bzw. Berufsausbildung auf die Kognition mitberücksichtigt. Es ergaben sich weiterhin diverse signifikante Korrelationen der Größe des III. Ventrikels mit verschiedenen Tests der Batterie.



Ein signifikanter Einfluss der Schulbildung auf die Weite des III. Ventrikels konnte nicht nachgewiesen werden.

In der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen der Dauer der diagnostizierten Parkinson-Erkrankung und dem Auftreten einer PDD beschrieben. (Biggins et al., 1992; Hughes et al., 2000). Im untersuchten Patientenkollektiv gab es dahingehend und auch bezüglich der Symptombdauer keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit bzw. ohne Demenz. Ebenso wenig korrelierte die Dauer der Erkrankung bzw. der Symptome mit der Weite des III. Ventrikels.

Daneben konnte keine signifikante Korrelation bezüglich der Ventrikelweite und der Schwere der motorischen Einschränkungen, gemessen in der UPDRS III-Skala, gezeigt werden. Gleiches galt für den Prädominanztyp, den die Patienten aufwiesen.

Eine Korrelation zwischen den motorischen Einschränkungen und der Entwicklung einer PDD wurde in der Literatur beschrieben (Alves et al., 2006). Forscher konnten zudem Zusammenhänge von verschiedenen Prädominanztypen und der Entwicklung zur PDD feststellen (Aarsland et al., 2003; Alves et al., 2006; Burn et al., 2006). Vor allem Patienten mit einem akinetischen Prädominanztyp und Subtypen, bei denen eine Gangunsicherheit und eine posturale Instabilität dominierten, waren stärker davon bedroht eine Parkinson-Demenz zu entwickeln (Aarsland et al., 2003; Alves et al., 2006; Burn et al., 2006).

Es wurde weiterhin gezeigt, dass Depressionen bei PD-Patienten mit einem schnelleren Abbau der Kognition einhergingen als dies bei PD-Patienten ohne Depressionen der Fall war (Starkstein et al., 1990). Depressionen gelten sogar als eigenständiger Risikofaktor für Parkinson-Patienten eine Demenz zu entwickeln (Stern et al., 1993). In der SonoCOG-Studie zeigte das Ausmaß der depressiven Symptome in der Gruppe der PDD keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Patienten ohne Demenz. Ferner wirkte sich die Schwere der depressiven Symptome nicht auf die Weite des III. Ventrikels aus.

Eine Beeinflussung der verschiedenen epidemiologischen Faktoren auf die Entwicklung einer PDD muss also beachtet werden, wohingegen die Weite des dritten Ventrikels – abgesehen vom Alter – davon unberührt zu bleiben scheint.

## **5.6 Anwendung der Methode bei PD-MCI**

Es ist zu diskutieren, ob der dritte Ventrikel auch als Biomarker für eine PD-MCI dienen könnte. Milde kognitive Einschränkungen der verschiedenen Domänen sind ohne Zweifel im klinischen Alltag frühzeitig zu erfassen, da von jeder PD-MCI ein nicht zu unterschätzendes

Risiko für eine weitere dementielle Entwicklung ausgeht (Pedersen et al., 2013). Es gibt in der Literatur allerdings auch Fälle, die zeigen, dass ein gewisser Anteil der Parkinson-Patienten trotz vorhandener PD-MCI keine weitere Progression erfährt oder sogar zu einer normalen kognitiven Funktion zurückkehrt (Pedersen et al., 2013). Hier wäre die sonographische Bestimmung des dritten Ventrikels womöglich ebenfalls ein potentieller Parameter. Dieser könnte dabei helfen Patienten zu unterscheiden, die von einer weiteren Verschlechterung bedroht sind, mit PD-MCI stabil bleiben oder auf ein normales kognitives Niveau zurückkehren.

## **6 Zusammenfassung und Ausblick**

In der von uns durchgeführten SonoCOG-Studie konnten wir unter Einschluss von 94 Patienten mit einem Morbus Parkinson zeigen, dass Leistungen in neuropsychologischen Tests mit der sonographisch gemessenen Weite des dritten Ventrikels, als Maß für eine globale Hirnatrophie, signifikant korrelierten. Konkret zeigte sich, dass die kognitiven Leistungen umso schlechter waren, je weiter sich der dritte Ventrikel sonographisch darstellte. Diese Zusammenhänge zeigten sich für Subtests aller kognitiven Domänen auch unter Beachtung der Faktoren Alter, Geschlecht und Bildungsjahre, die einen Einfluss auf die Kognition haben.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer manifesten Parkinson-Demenz eine signifikant größere Ventrikelweite hatten als Patienten ohne Parkinson-Demenz.

Schließlich erwies sich in der SonoCOG-Studie, dass bei einem pathologisch erweiterten Ventrikel das Risiko an Parkinson-Demenz zu erkranken, auf das 4,5-fache erhöht war.

Die transkranielle Hirnparenchym-Sonographie bietet eine verlässliche, schnelle und kostengünstige Methode, Veränderungen im Ventrikelsystem darzustellen (Behnke und Becker, 2002). Dieses diagnostische Mittel kann dabei bzgl. der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit mit anderen bildgebenden Verfahren mithalten (Becker et al., 1994; Hernandez et al., 2007) und stellt somit eine nichtinvasive, strahlenfreie Alternative dar.

Zusammenfassend stellt die sonographisch gemessene Weite des dritten Ventrikels, basierend auf den Ergebnissen der SonoCOG-Studie ein potentieller Biomarker für kognitive Defizite beim Morbus Parkinson dar.

Weitere Studien an größeren Kohorten sind erforderlich, um die Validität dieses Biomarkers flächendeckend zu prüfen. Patienten mit einem pathologisch erweiterten Ventrikel könnten dann bzgl. der Entwicklung ihrer Kognition engmaschiger überwacht und therapeutisch unterstützt werden.

Insbesondere ist es ratsam weiterführende Studien mit longitudinalem Design durchzuführen, um zu erforschen inwiefern die Geschwindigkeit, mit der die Ventrikelweite bei seriellen Messungen zunimmt, einen Einfluss auf das Risiko für eine zukünftige Parkinson-Demenz hat.

Mit dem 1- bzw. 2-Jahres Follow-Up der SonoCOG-Studie werden in naher Zukunft weitere Erkenntnisse in der Bedeutung dieses Biomarkers, insbesondere bzgl. der Risikoschätzung folgen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Aarsland D , Andersen K , Larsen JP , Lolk A und Kragh-Sorensen P (2003) Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of neurology* 60:387-392
2. Aarsland D , Andersen K , Larsen JP , Lolk A , Nielsen H und Kragh-Sørensen P (2001) Risk of dementia in Parkinson's disease: A community-based, prospective study. *Neurology* 56:730-736
3. Aarsland D , Creese B , Politis M , Chaudhuri KR , ffytche DH , Weintraub D, et al. (2017) Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 13:217-231
4. Aarsland D , Kvaløy JT , Andersen K , Larsen JP , Tang MX , Lolk A, et al. (2007) The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *Journal of Neurology* 254:38-45
5. Abdo WF , van de Warrenburg BP , Burn DJ , Quinn NP und Bloem BR (2010) The clinical approach to movement disorders. *Nat Rev Neurol* 6:29-37
6. Alcalay RN , Caccappolo E , Mejia-Santana H , Tang M-X , Rosado L , Orbe Reilly M, et al. (2012) Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: The CORE-PD study. *Neurology* 78:1434-1440
7. Alegret M , Junque C , Pueyo R , Valldeoriola F , Vendrell P , Tolosa E, et al. (2001) MRI atrophy parameters related to cognitive and motor impairment in Parkinson's disease. *NEUROLOGIA-BARCELONA*- 16:63-69
8. Alty JE und Kempster PA (2011) A practical guide to the differential diagnosis of tremor. *Postgraduate Medical Journal* 87:623-629
9. Alves G , Lange J , Blennow K , Zetterberg H , Andreasson U , Forland MG, et al. (2014) CSF Aβ42 predicts early-onset dementia in Parkinson disease. *Neurology* 82:1784-1790
10. Alves G , Larsen JP , Emre M , Wentzel-Larsen T und Aarsland D (2006) Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 21:1123-1130
11. Annamaki T , Pessala-Driver A , Hokkanen L und Murros K (2008) Uric acid associates with cognition in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 14:576-578
12. Apostolova LG , Beyer M , Green AE , Hwang KS , Morra JH , Chou YY, et al. (2010) Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25:687-695
13. Arnaldi D , Morbelli S , Morrone E , Campus C und Nobili F (2012) Cognitive impairment in degenerative parkinsonisms: role of radionuclide brain imaging. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN)[and] the International Association of Radiopharmacology (IAR),[and] Section of the Society of* 56:55-67
14. Ashburner J und Friston KJ (2000) Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage* 11:805-821
15. Baba M , Nakajo S , Tu PH , Tomita T , Nakaya K , Lee VM, et al. (1998) Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *The American Journal of Pathology* 152:879-884

16. Baddeley AD und Hitch G (1974) Working memory. *Psychology of learning and motivation* 8:47-89
17. Beck AT , Steer RA , Ball R und Ranieri WF (1996) Comparison of Beck Depression Inventories-IA and-II in Psychiatric Outpatients. *Journal of Personality Assessment* 67:588-597
18. Beck AT , Ward CH , Mendelson M , Mock J und Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry* 4:561-571
19. Becker G , Bogdahn U , Straßburg HM , Lindner A , Hassel W , Meixensberger J, et al. (1994) Identification of Ventricular Enlargement and Estimation of Intracranial Pressure by Transcranial Color-Coded Real-Time Sonography. *Journal of Neuroimaging* 4:17-22
20. Behnke S und Becker G (2002) Sonographic imaging of the brain parenchyma. *European journal of ultrasound : official journal of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* 16:73-80
21. Behnke S , Double KL , Duma S , Broe GA , Guenther V , Becker G, et al. (2007) Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: Correlation with motor slowing. *NeuroImage* 34:1054-1059
22. Berg D , Mäurer M , Warmuth-Metz M , Rieckmann P und Becker G (2000) The correlation between ventricular diameter measured by transcranial sonography and clinical disability and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Archives of neurology* 57:1289-1292
23. Berthoud HR , Carlson NR und Powley TL (1991) Topography of efferent vagal innervation of the rat gastrointestinal tract. *The American journal of physiology* 260:R200-207
24. Beyer MK , Janvin CC , Larsen JP und Aarsland D (2007) A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 78:254-259
25. Biggins CA , Boyd JL , Harrop FM , Madeley P , Mindham RH , Randall JI, et al. (1992) A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 55:566-571
26. Bogdahn U , Becker G , Winkler J , Greiner K , Perez J und Meurers B (1990) Transcranial color-coded real-time sonography in adults. *Stroke* 21:1680-1688
27. Bohnen NI , Kaufer DI , Hendrickson R , Ivanco LS , Lopresti BJ , Constantine GM, et al. (2005) Cognitive correlates of corticalcholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of Neurology* 253:242-247
28. Braak H , Bohl JR , Muller CM , Rub U , de Vos RA und Del Tredici K (2006a) Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21:2042-2051
29. Braak H , de Vos RAI , Bohl J und Del Tredici K (2006b) Gastric  $\alpha$ -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience Letters* 396:67-72
30. Braak H , Del Tredici K , Rub U , de Vos RA , Jansen Steur EN und Braak E (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging* 24:197-211

31. Braak H , Rüb U , Jansen Steur ENH , Del Tredici K und de Vos RAI (2005) Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 64:1404-1410
32. Braak H , Sandmann-Keil D , Gai W und Braak E (1999) Extensive axonal Lewy neurites in Parkinson's disease: a novel pathological feature revealed by  $\alpha$ -synuclein immunocytochemistry. *Neuroscience Letters* 265:67-69
33. Braak H , Vos RAI , Jansen ENH , Bratzke H und Braak E (1998) Chapter 20 Neuropathological hallmarks of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Progress in Brain Research* 117:267-285
34. Braak VH und Del Tredici K (2006) Pathologische Veränderungen bei sporadischem Morbus Parkinson. *Forschung Frankfurt*:26-33
35. Brown RG und Marsden CD (1984) How common is dementia in Parkinson's disease? *Lancet* (London, England) 2:1262-1265
36. Burn DJ , Rowan EN , Allan LM , Molloy S , O'Brien JT und McKeith IG (2006) Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77:585-589
37. Burton EJ , McKeith IG , Burn DJ und O'Brien JT (2005) Brain atrophy rates in Parkinson's disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging. *Movement Disorders* 20:1571-1576
38. Bush SS. Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia. In: Kreutzer JS , DeLuca J und Caplan B (Hrsg.). *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, NY: Springer New York 2011:1772-1773
39. Caballol N , Martí MJ und Tolosa E (2007) Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Movement Disorders* 22:S358-S366
40. Camicioli R , Moore MM , Kinney A , Corbridge E , Glassberg K und Kaye JA (2003) Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Movement Disorders* 18:784-790
41. Camicioli R , Sabino J , Gee M , Bouchard T , Fisher N , Hanstock C, et al. (2011) Ventricular dilatation and brain atrophy in patients with Parkinson's disease with incipient dementia. *Movement Disorders* 26:1443-1450
42. Chen-Plotkin AS , Hu WT , Siderowf A , Weintraub D , Goldmann Gross R , Hurtig HI, et al. (2011) Plasma epidermal growth factor levels predict cognitive decline in Parkinson disease. *Annals of Neurology* 69:655-663
43. Clarimón J , Pagonabarraga J , Paisán-Ruiz C , Campolongo A , Pascual-Sedano B , Martí-Massó J-F, et al. (2008) Tremor dominant parkinsonism: Clinical description and LRRK2 mutation screening. *Movement Disorders* 23:518-523
44. Crawford P und Zimmerman EE (2011) Differentiation and diagnosis of tremor. *American family physician* 83:697-702
45. Dalaker TO , Zivadinov R , Ramasamy DP , Beyer MK , Alves G , Bronnick KS, et al. (2011) Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26:297-301
46. de Lau LML und Breteler MMB (2006) Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 5:525-535

47. de Rijk MC , Breteler MM , Graveland GA , Ott A , Grobbee DE , van der Meche FG, et al. (1995) Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology* 45:2143-2146
48. Del Tredici K und Braak H (2016) Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of  $\alpha$ -synuclein pathology. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 42:33-50
49. Del Tredici K , Rub U , De Vos RA , Bohl JR und Braak H (2002) Where does parkinson disease pathology begin in the brain? *Journal of neuropathology and experimental neurology* 61:413-426
50. Delgado-Alvarado M , Gago B , Navalpotro-Gomez I , Jiménez-Urbieta H und Rodriguez-Oroz MC (2016) Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 31:861-881
51. Doty RL , Deems DA und Stellar S (1988) Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 38:1237-1244
52. Doty RL , Stern MB , Pfeiffer C , Gollomp SM und Hurtig HI (1992) Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 55:138-142
53. Dubois B , Burn D , Goetz C , Aarsland D , Brown RG , Broe GA, et al. (2007) Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22:2314-2324
54. Emre M , Aarsland D , Brown R , Burn DJ , Duyckaerts C , Mizuno Y, et al. (2007) Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 22:1689-1707
55. Ezquerra M , Campdelacreu J , Gaig C , Compta Y , Muñoz E , Martí MJ, et al. (2008) Lack of association of APOE and tau polymorphisms with dementia in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters* 448:20-23
56. Fahn S und Elton R (1987) Unified rating scale for Parkinson's disease. *Recent developments in Parkinson's disease* Florham Park New York: Macmillan:153-163
57. Filoteo JV , Reed JD , Litvan I und Harrington DL (2014) Volumetric correlates of cognitive functioning in nondemented patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 29:360-367
58. Fletcher P , Leake A und Marion M-H (2011) Patients with Parkinson's disease dementia stay in the hospital twice as long as those without dementia. *Movement Disorders* 26:919-919
59. Folstein MF , Folstein SE und McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research* 12:189-198
60. Foltynie T , Brayne C und Barker RA (2002) The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 249:138-145
61. Foltynie T , Brayne CEG , Robbins TW und Barker RA (2004) The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 127:550-560
62. Forno LS (1996) Neuropathology of Parkinson's disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 55:259-272

63. Gaenslen A , Unmuth B , Godau J , Liepelt I , Di Santo A , Schweitzer KJ, et al. (2008) The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *The Lancet Neurology* 7:417-424
64. Gibb WR (1997) Functional neuropathology in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 38 Suppl 2:21-25
65. Glatt SL , Hubble JP , Lyons K , Paolo A , Tröster AI , Hassanein RES, et al. (1996) Risk Factors for Dementia in Parkinson's Disease: Effect of Education. *Neuroepidemiology* 15:20-25
66. Halliday G , Lees A und Stern M (2011) Milestones in Parkinson's disease—Clinical and pathologic features. *Movement Disorders* 26:1015-1021
67. Halliday GM , Leverenz JB , Schneider JS und Adler CH (2014) The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 29:634-650
68. Harhangi BS , de Rijk MC , van Duijn CM , Van Broeckhoven C , Hofman A und Breteler MM (2000) APOE and the risk of PD with or without dementia in a population-based study. *Neurology* 54:1272-1276
69. Hautzinger M (1991) Das Beck-Depressioninventar (BDI) in der Klinik. [The German version of the Beck Depression Inventory (BDI) in clinical use.]. *Der Nervenarzt* 62:689-696
70. Hawkes CH , Shephard BC und Daniel SE (1999) Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder? *QJM: An International Journal of Medicine* 92:473-480
71. Helmich RC , Hallett M , Deuschl G , Toni I und Bloem BR (2012) Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? *Brain* 135:3206-3226
72. Helmich RC , Toni I , Deuschl G und Bloem BR (2013) The Pathophysiology of Essential Tremor and Parkinson's Tremor. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 13:378
73. Hely MA , Reid WG , Adena MA , Halliday GM und Morris JG (2008) The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23:837-844
74. Hernandez NL , Escrivá AG und Jorda JM (2007) [Study of the diameter of the third ventricle with transcranial sonography]. *Neurologia (Barcelona, Spain)* 22:507-510
75. Hoehn MM und Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17:427-442
76. Hoehn MM und Yahr MD (2001) Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology* 57:S11-26
77. Höglinger GU , Kassubek J , Csoti I , Ehret R , Herbst H , Wellach I, et al. (2017) Differentiation of atypical Parkinson syndromes. *Journal of Neural Transmission* 124:997-1004
78. Horowski R , Horowski L , Vogel S , Poewe W und Kielhorn FW (1995) An essay on Wilhelm von Humboldt and the shaking palsy: first comprehensive description of Parkinson's disease by a patient. *Neurology* 45:565-568
79. Hughes AJ , Daniel SE , Kilford L und Lees AJ (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 55:181-184



80. Hughes TA , Ross HF , Musa S , Bhattacharjee S , Nathan RN , Mindham RH, et al. (2000) A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 54:1596-1602
81. Ibarretxe-Bilbao N , Junque C , Marti MJ und Tolosa E (2011) Brain structural MRI correlates of cognitive dysfunctions in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 310:70-74
82. Ibarretxe-Bilbao N , Tolosa E , Junque C und Marti M-J (2009) MRI and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 24:S748-S753
83. Jacobs DM , Marder K , Cote LJ , Sano M , Stern Y und Mayeux R (1995) Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 45:1691-1696
84. Jankovic J , Schwartz KS und Ondo W (1999) Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 67:646-650
85. Janvin CC , Aarsland D und Larsen JP (2005) Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 18:149-154
86. Janvin CC , Larsen JP , Aarsland D und Hugdahl K (2006a) Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21:1343-1349
87. Janvin CC , Larsen JP , Salmon DP , Galasko D , Hugdahl K und Aarsland D (2006b) Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: Comparison with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Movement Disorders* 21:337-342
88. Junqué C , Ramírez-Ruiz B , Tolosa E , Summerfield C , Martí M-J , Pastor P, et al. (2005) Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorders* 20:540-544
89. Kallmann BA , Sauer J , Schliesser M , Warmuth-Metz M , Flachenecker P , Becker Daggar G, et al. (2004) Determination of ventricular diameters in multiple sclerosis patients with transcranial sonography (TCS)--a two year follow-up study. *J Neurol* 251:30-34
90. Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (2001). Boston naming test. Pro-ed
91. Kehagia AA , Barker RA und Robbins TW (2010) Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 9:1200-1213
92. Klepac N , Trkulja V , Relja M und Babic T (2008) Is quality of life in non-demented Parkinson's disease patients related to cognitive performance? A clinic-based cross-sectional study. *European journal of neurology* 15:128-133
93. Kuhner C , Burger C , Keller F und Hautzinger M (2007) [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Der Nervenarzt* 78:651-656
94. Laakso MP , Partanen K , Riekkinen P , Lehtovirta M , Helkala E-L , Hallikainen M, et al. (1996) Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. *Neurology* 46:678-681
95. Lavernhe G , Pollak P , Brenier F , Gaio JM , Hommel M , Pellat J, et al. (1989) [Alzheimer's disease and Parkinson's disease: neuropsychological differentiation]. *Revue neurologique* 145:24-30

96. Leroi I , McDonald K , Pantula H und Harbishettar V (2012) Cognitive Impairment in Parkinson Disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 25:208-214
97. Levy G , Jacobs DM , Tang M-X , Côté LJ , Louis ED , Alfaro B, et al. (2002a) Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 17:1221-1226
98. Levy G , Schupf N , Tang MX , Cote LJ , Louis ED , Mejia H, et al. (2002b) Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 51:722-729
99. Levy G , Tang M-X , Louis ED , Côté LJ , Alfaro B , Mejia H, et al. (2002c) The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 59:1708-1713
100. Litvan I , Goldman JG , Tröster AI , Schmand BA , Weintraub D , Petersen RC, et al. (2012) Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders* 27:349-356
101. Mahieux F , Fénelon G , Flahault A , Manificier M-J , Michelet D und Boller F (1998) Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 64:178-183
102. Mahley RW (1988) Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science (New York, NY)* 240:622-630
103. Maidment I , Fox C und Boustani M (2006) Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*:Cd004747
104. Marras C und Lang A (2013) Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 84:409-415
105. Mathew CA , Maller S und Maheshwaran (2013) Interactions between magnetic resonance imaging and dental material. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences* 5:S113-S116
106. McKeith IG , Dickson DW , Lowe J , Emre M , O'Brien JT , Feldman H, et al. (2005) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology* 65:1863-1872
107. McKeith IG , Galasko D , Kosaka K , Perry EK , Dickson DW , Hansen LA, et al. (1996) Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47:1113-1124
108. McKeith IG , Perry EK und Perry RH (1999) Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on Dementia with Lewy Bodies. *Neurology* 53:902-905
109. Mechelli A , Price CJ , Friston KJ und Ashburner J (2005) Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *Current Medical Imaging Reviews* 1:105-113
110. Melzer TR , Watts R , MacAskill MR , Pitcher TL , Livingston L , Keenan RJ, et al. (2012) Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 83:188-194
111. Mesulam MM und Geula C (1988) Nucleus basalis (Ch4) and cortical cholinergic innervation in the human brain: observations based on the distribution of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase. *The Journal of comparative neurology* 275:216-240

112. Meyer JS , Huang J und Chowdhury MH (2007) MRI confirms mild cognitive impairments prodromal for Alzheimer's, vascular and Parkinson-Lewy body dementias. *Journal of the neurological sciences* 257:97-104
113. Mitchell SL und Rockwood K (2000) The Association Between Parkinsonism, Alzheimer's Disease, and Mortality: A Comprehensive Approach. *Journal of the American Geriatrics Society* 48:422-425
114. Mollenhauer B , Rochester L , Chen-Plotkin A und Brooks D (2014) What can biomarkers tell us about cognition in Parkinson's disease? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 29:622-633
115. Mollenhauer B , Trenkwalder C , von Ahsen N , Bibl M , Steinacker P , Brechlin P, et al. (2006) Beta-Amyloid 1–42 and Tau-Protein in Cerebrospinal Fluid of Patients with Parkinson's Disease Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 22:200-208
116. Morris JC , Heyman A , Mohs RC , Hughes JP , van Belle G , Fillenbaum G, et al. (1989) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39:1159-1165
117. Muslimović D , Post B , Speelman JD und Schmand B (2005) Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 65:1239-1245
118. Muslimovic D , Schmand B , Speelman JD und de Haan RJ (2007) Course of cognitive decline in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 13:920-932
119. Nasreddine ZS , Phillips NA , Bedirian V , Charbonneau S , Whitehead V , Collin I, et al. (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 53:695-699
120. Nedelmann M , Stolz E , Gerriets T , Baumgartner RW , Malferrari G , Seidel G, et al. (2009) Consensus recommendations for transcranial color-coded duplex sonography for the assessment of intracranial arteries in clinical trials on acute stroke. *Stroke* 40:3238-3244
121. Nordbeck P , Ertl G und Ritter O (2015) Magnetic resonance imaging safety in pacemaker and implantable cardioverter defibrillator patients: how far have we come? *European Heart Journal* 36:1505-1511
122. O'Suilleabhain PE , Sung V , Hernandez C , Lacritz L , Dewey RB, Jr. , Bottiglieri T, et al. (2004) Elevated plasma homocysteine level in patients with Parkinson disease: motor, affective, and cognitive associations. *Archives of neurology* 61:865-868
123. Ohama E und Ikuta F (1976) Parkinson's disease: Distribution of Lewy bodies and monoamine neuron system. *Acta Neuropathologica* 34:311-319
124. Owen AM (2004) Cognitive Dysfunction in Parkinson's Disease: The Role of Frontostriatal Circuitry. *The Neuroscientist* 10:525-537
125. Pahapill PA und Lozano AM (2000) The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 123 ( Pt 9):1767-1783
126. Parsian A , Racette B , Goldsmith LJ und Perlmutter JS (2002) Parkinson's Disease and Apolipoprotein E: Possible Association with Dementia but not Age at Onset. *Genomics* 79:458-461
127. Pedersen K , Larsen J , Tysnes O und Alves G (2013) Prognosis of mild cognitive impairment in early parkinson disease: The norwegian parkwest study. *JAMA Neurology* 70:580-586

128. Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine* 256:183-194
129. Poewe W (2009) Clinical measures of progression in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 24 Suppl 2:S671-676
130. Poewe W (2008) Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European journal of neurology* 15 Suppl 1:14-20
131. Pollanen MS , Dickson DW und Bergeron C (1993) Pathology and Biology of the Lewy Body. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 52:183-191
132. Post B , Merkus MP , de Haan RJ und Speelman JD (2007) Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22:1839-1851; quiz 1988
133. Postuma RB , Berg D , Stern M , Poewe W , Olanow CW , Oertel W, et al. (2015) MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 30:1591-1601
134. Randolph C , Braun AR , Goldberg TE und Chase TN (1993) Semantic fluency in Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's disease: Dissociation of storage and retrieval failures. *Neuropsychology* 7:82
135. Reitan RM (1955) The relation of the trail making test to organic brain damage. *Journal of consulting psychology* 19:393-394
136. Riedel O , Klotsche J , Spottke A , Deuschl G , Förstl H , Henn F, et al. (2008) Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 255:255-264
137. Rosen WG (1980) Verbal fluency in aging and dementia. *Journal of Clinical Neuropsychology* 2:135-146
138. Rub U , Del Tredici K , Schultz C , Ghebremedhin E , de Vos RA , Jansen Steur E, et al. (2002) Parkinson's disease: the thalamic components of the limbic loop are severely impaired by alpha-synuclein immunopositive inclusion body pathology. *Neurobiology of aging* 23:245-254
139. Salomone G und Arnone R (1994) Charcot and his drawings: Images from “les leçons du mardi à la Salpêtrière 1887–1888”. *The Italian Journal of Neurological Sciences* 15:203-211
140. Seidel G , Kaps M , Gerriets T und Hutzelmann A (1995) Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 5:105-108
141. Sery O , Povova J , Misek I , Pesak L und Janout V (2013) Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. *Folia neuropathologica* 51:1-9
142. Seto-Salvia N , Clarimon J , Pagonabarraga J , Pascual-Sedano B , Campolongo A , Combarros O, et al. (2011) Dementia risk in Parkinson disease: disentangling the role of MAPT haplotypes. *Archives of neurology* 68:359-364
143. Skoloudik D und Walter U (2010) Method and validity of transcranial sonography in movement disorders. *Int Rev Neurobiol* 90:7-34
144. Song SK , Lee JE , Park HJ , Sohn YH , Lee JD und Lee PH (2011) The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26:289-296

145. Starkstein SE , Bolduc PL , Mayberg HS , Preziosi TJ und Robinson RG (1990) Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: a follow up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 53:597-602
146. Stern Y , Marder K , Tang MX und Mayeux R (1993) Antecedent clinical features associated with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 43:1690
147. Strimbu K und Tavel JA (2010) What are Biomarkers? Current opinion in HIV and AIDS 5:463-466
148. Sullivan EV , Sagar HJ , Gabrieli JD , Corkin S und Growdon JH (1989) Different cognitive profiles on standard behavioral tests in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 11:799-820
149. Svenningsson P , Westman E , Ballard C und Aarsland D (2012) Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *The Lancet Neurology* 11:697-707
150. Teixeira CVL , Gobbi LTB , Corazza DI , Stella F , Costa JLR und Gobbi S (2012) Non-pharmacological interventions on cognitive functions in older people with mild cognitive impairment (MCI). *Archives of Gerontology and Geriatrics* 54:175-180
151. Tofaris GK , Razzaq A , Ghetti B , Lilley KS und Spillantini MG (2003) Ubiquitination of alpha-synuclein in Lewy bodies is a pathological event not associated with impairment of proteasome function. *The Journal of biological chemistry* 278:44405-44411
152. van de Loo S , Walter U , Behnke S , Hagenah J , Lorenz M , Sitzer M, et al. (2010) Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 81:1087-1092
153. Vander Borgh T , Minoshima S , Giordani B und Foster NL (1997) Cerebral metabolic differences in Parkinson's and Alzheimer's diseases matched for dementia severity. *The Journal of Nuclear Medicine* 38:797
154. Vossius C , Larsen JP , Janvin C und Aarsland D (2011) The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 26:1541-1544
155. Walter U , Behnke S , Eyding J , Niehaus L , Postert T , Seidel G, et al. (2007) Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: State of the art. *Ultrasound in Medicine & Biology* 33:15-25
156. Walter U , Kanowski M , Kaufmann J , Grossmann A , Benecke R und Niehaus L (2008) Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similarly as MRI: a phantom study. *Neuroimage* 40:551-558
157. Watson GS und Leverenz JB (2010) Profile of Cognitive Impairment in Parkinson Disease. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* 20:640-645
158. Wechsler D (2008) Wechsler adult intelligence scale—Fourth Edition (WAIS—IV). San Antonio, TX: NCS Pearson 22:498
159. Wilson RS , Schneider JA , Beckett LA , Evans DA und Bennett DA (2002) Progression of gait disorder and rigidity and risk of death in older persons. *Neurology* 58:1815-1819
160. Winter Y , von Campenhausen S , Arend M , Longo K , Boetzel K , Eggert K, et al. (2011) Health-related quality of life and its determinants in Parkinson's disease: Results of an Italian cohort study. *Parkinsonism & Related Disorders* 17:265-269

161. Wollenweber FA , Schomburg R , Probst M , Schneider V , Hiry T , Ochsenfeld A, et al. (2011) Width of the third ventricle assessed by transcranial sonography can monitor brain atrophy in a time- and cost-effective manner - Results from a longitudinal study on 500 subjects. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 191:212-216
162. Xia R. Physiological and biomechanical analyses of rigidity in Parkinson's disease. *Etiology and Pathophysiology of Parkinson's Disease*. InTech 2011
163. Xu Y , Yang J , Hu X und Shang H (2016) Voxel-based meta-analysis of gray matter volume reductions associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol* 263:1178-1187
164. Zach H , Dirkx M , Bloem BR und Helmich RC (2015) The Clinical Evaluation of Parkinson's Tremor. *Journal of Parkinson's disease* 5:471-474
165. Zach H , Walter U , Liepelt-Scarefone I und Maetzler W (2017) Diagnostik des klinischen und prodromalen idiopathischen Parkinson-Syndroms- Neue Kriterien. *Der Nervenarzt* 88:356-364
166. Zhu K , van Hilten JJ und Marinus J (2014) Predictors of dementia in Parkinson's disease; findings from a 5-year prospective study using the SCOPA-COG. *Parkinsonism Relat Disord* 20:980-985
167. Ziemssen T und Reichmann H (2007) Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 13:323-332
168. Zweig RM , Cardillo JE , Cohen M , Giere S und Hedreen JC (1993) The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 43:986-991

## 8 Publikationen

Erste Ergebnisse der Arbeit wurden auf dem Internationalen Kongress der Parkinson and Movement Disorders Society 2016 in Berlin als Poster präsentiert und als publizierter Abstract veröffentlicht:

Behnke S, Pilotto A, Liepelt-Scarfone I, Yilmaz R, Pausch C, Dieterich S, Posner I, Spiegel J, Dillmann U, Unger M, Schmidl B, Bürmann J, Fassbender K, Berg D. Transcranial sonography and cognitive dysfunction in Parkinson's disease.

Mov Disord. 2016; 31 (suppl 2):S467.

Darüberhinaus wurde die Arbeit zur Publikation vorbereitet und eingereicht. Sie befindet sich zur Zeit im Review-Prozess bei Journal of Parkinson's Disease:

Stefanie Behnke, Andrea Pilotto, Inga Liepelt-Scarfone, Rezzak Yilmaz, Christoph Pausch, Jan Bürmann, Jörg Spiegel, Ulrich Dillmann, Marcus Unger, Ina Posner, Daniela Berg. Transcranial sonography and cognitive dysfunction in Parkinson's disease.

JPD 2018; submitted

## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zuerst bei Frau PD Dr. med. Stefanie Behnke für die Überlassung des Themas und die Begutachtung dieser Arbeit bedanken. Besonders möchte ich hervorheben, dass ich sehr dankbar für ihr hohes persönliches Engagement bin, welches eine stets unkomplizierte Zusammenarbeit ermöglichte. Weiterhin möchte ich mich bei ihr für ihre konstruktive Kritik bei der Durchführung der Studie und der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Ich danke weiterhin Herrn Prof. Dr. med. K. Faßbender für die Möglichkeit, in seiner Abteilung zu promovieren und für die Nutzung der Räumlichkeiten der Klinik für Neurologie.

Mein Dank gilt ferner den Mitarbeitern der neurologischen Ambulanz des Universitätsklinikums des Saarlandes und allen freiwilligen Patienten, die durch ihre Teilnahme an der SonocOG-Studie zu weiteren Erkenntnissen in der Parkinson-Forschung beigetragen haben.

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mir das Medizinstudium ermöglichten.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Freund Thomas für das Korrekturlesen und die persönliche Unterstützung bedanken.



## 10 Anhang

### 10.1 Anhang A – Deskriptive Statistik

#### 10.1.1 Patientenkollektiv

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig weiblich	35	37,2	37,2	37,2
männlich	59	62,8	62,8	100,0
Gesamt	94	100,0	100,0	

Tab. 5: Anzahl der weiblichen und männlichen Patienten

	Alter bei Baseline/ Studieneinschluss	Krankheitsdauer (Zeit seit Diagnose) [Jahre] bei BL	Symptombdauer (Zeit seit ersten Beschwerden) [Jahre] bei BL
N Gültig	94	92	89
Fehlend	0	2	5
Mittelwert	69,22	8,30	9,85
Standardabweichung	9,380	6,548	6,711
Minimum	45	0	0
Maximum	85	42	42

Tab. 6: Alter, Krankheits- und Symptombdauer der Patienten

Gültig	94
Fehlend	0
Mittelwert	12,77
Standardabweichung	3,444
Minimum	5
Maximum	24

Tab. 7: Anzahl der Schul- und Ausbildungsjahre der Patienten

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig    nein	74	78,7	80,4	80,4
ja	18	19,1	19,6	100,0
Gesamt	92	97,9	100,0	
Fehlend    999	2	2,1		
Gesamt	94	100,0		

Tab. 8: PD bei erstgradigen Verwandten

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig    nein	72	76,6	77,4	77,4
ja	21	22,3	22,6	100,0
Gesamt	93	98,9	100,0	
Fehlend    999	1	1,1		
Gesamt	94	100,0		

Tab. 9: Demenz bei erstgradigen Verwandten

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig    nein	89	94,7	97,8	97,8
ja	2	2,1	2,2	100,0
Gesamt	91	96,8	100,0	
Fehlend    999	3	3,2		
Gesamt	94	100,0		

Tab. 10: PD und Demenz bei erstgradigen Verwandten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	39	41,5	41,9	41,9
	ja	54	57,4	58,1	100,0
	Gesamt	93	98,9	100,0	
Fehlend	999	1	1,1		
Gesamt		94	100,0		

Tab. 11: Subjektive Gedächtnisstörungen selbst wahrgenommen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	64	68,1	68,8	68,8
	ja	29	30,9	31,2	100,0
	Gesamt	93	98,9	100,0	
Fehlend	999	1	1,1		
Gesamt		94	100,0		

Tab. 12: Subjektive Gedächtnisstörungen durch Angehörige wahrgenommen

### 10.1.2 Klinische Präsentation des Morbus Parkinson

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	3	3,2	3,2	3,2
	1	11	11,7	11,8	15,1
	2	39	41,5	41,9	57,0
	3	18	19,1	19,4	76,3
	4	17	18,1	18,3	94,6
	5	5	5,3	5,4	100,0
	Gesamt	93	98,9	100,0	
Fehlend	System	1	1,1		
Gesamt		94	100,0		

Tab. 13: Hoehn und Yahr-Stadium der Patienten

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig Äquivalenztyp	28	29,8	29,8	29,8
akinetisch-rigider Prädomonanztyp	49	52,1	52,1	81,9
Tremordominanztyp	15	16,0	16,0	97,9
999	2	2,1	2,1	100,0
Gesamt	94	100,0	100,0	

Tab. 14: Klinischer Prädominanztyp der Patienten

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Punktzahl UPDRS III bei BL	92	5	109	36,08	19,770

Tab. 15: Punktzahl UPDRS III der Patienten

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig nein	78	83,0	83,0	83,0
ja	16	17,0	17,0	100,0
Gesamt	94	100,0	100,0	

Tab. 16: Vorhandensein einer Tiefenhirnstimulation der Patienten

### 10.1.3 Medikation

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nur L-Dopa	24	25,5	25,8	25,8
	nur Dopaminagonisten	6	6,4	6,5	32,3
	l-Dopa+Dopaminagonisten	20	21,3	21,5	53,8
	nur MAO-B-Hemmer	2	2,1	2,2	55,9
	keine Parkinsonmedikation	1	1,1	1,1	57,0
	nur Anticholinergika	1	1,1	1,1	58,1
	Kombinationen	39	41,5	41,9	100,0
	Gesamt	93	98,9	100,0	
Fehlend	System	1	1,1		
Gesamt		94	100,0		

Tab. 17: Medikation der Patienten in Wirkstoffgruppen sortiert

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	89	94,7	95,7	95,7
	ja	4	4,3	4,3	100,0
	Gesamt	93	98,9	100,0	
Fehlend	System	1	1,1		
Gesamt		94	100,0		

Tab. 18: Vorhandensein einer anticholinergen Therapie der Patienten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	nein	86	91,5	92,5	92,5
	ja , d.h. Studienausschluss	7	7,4	7,5	100,0
	Gesamt	93	98,9	100,0	
Fehlend	System	1	1,1		
Gesamt		94	100,0		

Tab. 19: Vorhandensein einer antidepressiven Therapie der Patienten

#### 10.1.4 Transkranielle Hirnparenchym-Sonographie

N	Gültig	91
	Fehlend	3
Mittelwert		6,7000
Standardabweichung		2,80947
Minimum		1,40
Maximum		13,90

Tab. 20: Weite des III. Ventrikels der Patienten

### 10.1.5 Neuropsychologische Tests

		Gesamtpunktzahl MOCA bei BL	Punktzahl Mini Mental Test (MMSE) bei BL	Punktzahl Zahlen- Symbol-Test (ZST) bei BL	Punktzahl Ge- meinsamkeiten finden bei BL
N	Gültig	94	93	89	93
	Fehlend	0	1	5	1
Median		24,00	28,00	34,00	22,00
Perzentile	25	21,00	26,00	22,50	15,50
	75	26,00	29,00	49,00	27,50

Tab. 21: Punktzahlen der Patienten in den Tests: MOCA, MMSE, ZST, Gemeinsamkeiten finden

		Punktzahl Buch- staben-Zahlen- Folge (BZF) bei BL	semantische Flüs- sigkeit (Anzahl Tiere) bei BL	Punktzahl Boston Naming Test (BNT) bei BL	Wortliste lernen (WL) gesamt aus 3 Durchgängen bei BL
N	Gültig	90	94	94	92
	Fehlend	4	0	0	2
Median		7,00	17,00	14,00	19,50
Perzentile	25	5,00	13,75	13,00	15,00
	75	9,25	22,00	15,00	22,00

Tab. 22: Punktzahlen der Patienten in den Tests: BZF, verbale Flüssigkeit: Kategorie Tiere, BNT, Wortliste lernen gesamt

		Abrufen Wortliste (maximal 30) bei BL	Wortliste Intrusionen (falsche Worte insgesamt D1-3 und recall) bei BL	Verhältnis zwischen erinnerten Worten in WL recall und WL_D3 [%] bei BL	Diskriminabilität = Gesamtzahl der richtig oder richtig falsch erinnerten Worte (maximal 20) bei BL
N	Gültig	92	92	92	91
	Fehlend	2	2	2	3
Median		6,50	,00	86,00	100,00
Perzentile	25	4,00	,00	67,00	90,00
	75	8,00	1,00	100,00	100,00

Tab. 23: Punktzahlen der Patienten in den Tests: Wortliste abrufen, Wortliste Intrusionen, Wortliste Savings sowie Diskriminabilität

		Visuokonstruktion sofort (maximal 11) bei BL	Visuokonstruktion abrufen (maximal 11) bei BL	Verhältnis zwischen erinnerten Figuren im recall und im sofort abzeichnen [%] bei BL	semantische Flüssigkeit phonematisch (S-Worte) Anzahl bei BL
N	Gültig	93	90	90	92
	Fehlend	1	4	4	2
Median		10,00	8,50	91,00	10,50
Perzentile	25	9,00	6,00	67,00	7,00
	75	11,00	11,00	100,00	15,00

Tab. 24: Punktzahlen der Patienten in den Tests: Visuokonstruktion, Visuokonstruktion Recall, Visuokonstruktion Savings, phonematische Flüssigkeit: S-Wörter



		Trail Making Test A bei BL	Trail Making Test B bei BL
N	Gültig	89	81
	Fehlend	5	13
Median		66,00	164,00
Perzentile	25	46,00	101,50
	75	104,00	300,00

Tab. 25: Punktzahlen der Patienten in den Tests: TMT-A, TMT-B

## 10.2 Anhang B – Konfirmatorische Auswertung

### 10.2.1 Korrelationen der Ventrikelweite mit verschiedenen epidemiologischen Faktoren

			Weite III. Ventrikel [mm] bei BL
Spearman-Rho	Weite III. Ventrikel [mm] bei BL	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) N	1,000 . 91
	Alter bei Baseline/Studieneinschluss	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) N	,502** ,000 91
	Krankheitsdauer (Zeit seit Diagnose) [Jahre] bei BL	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) N	-,060 ,575 89
	Symptombdauer (Zeit seit ersten Beschwerden) [Jahre] bei BL	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) N	-,064 ,558 87
	Punktzahl UPDRS III bei BL	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) N	,168 ,115 89
	Punktzahl Becks Depression Inventar bei BL	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) N	,120 ,305 75
	Schuljahre+Jahre der Berufsausbildung [Jahre]	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) N	-,155 ,144 91

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

\* . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tab. 26: Korrelationen zwischen verschiedenen epidemiologischen Faktoren und der Weite des III. Ventrikels

			Weite III. Ventrikel [mm] bei BL
Spearman-Rho	Weite III. Ventrikel [mm] bei BL	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (2-seitig)	.
		N	91
	Gesamtpunktzahl MOCA bei BL	Korrelationskoeffizient	-,349**
		Sig. (2-seitig)	,001
		N	91
	Punktzahl Mini Mental Test (MMSE) bei BL	Korrelationskoeffizient	-,397**
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	90
	Punktzahl Zahlen-Symbol-Test (ZST) bei BL	Korrelationskoeffizient	-,652**
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	86
	Punktzahl Gemeinsamkeiten finden bei BL	Korrelationskoeffizient	-,327**
		Sig. (2-seitig)	,002
		N	90
	Punktzahl BuchstabenZahlenFolgen (BZF) bei BL	Korrelationskoeffizient	-,162
		Sig. (2-seitig)	,133
		N	87
	semantische Flüssigkeit (Anzahl Tiere) bei BL	Korrelationskoeffizient	-,388**
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	91
	Punktzahl Boston Naming Test (BNT) bei BL	Korrelationskoeffizient	-,413**
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	91
	Wortliste lernen (WL) gesamt aus 3 Durchgängen bei BL	Korrelationskoeffizient	-,292**
		Sig. (2-seitig)	,005
		N	89
	Abrufen Wortliste (maximal 30) bei BL	Korrelationskoeffizient	-,401**
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	89
	Wortliste Intrusionen (falsche Worte insgesamt D1-3 und recall) bei BL	Korrelationskoeffizient	,165
		Sig. (2-seitig)	,121
		N	89
	Verhältnis zwischen erinnerten Worten in WL recall und WL_D3 [%] bei BL	Korrelationskoeffizient	-,342**
		Sig. (2-seitig)	,001
		N	89
	Diskriminabilität = Gesamtzahl der richtig oder richtig falsch erinnerten Worte (maximal 20) bei BL	Korrelationskoeffizient	-,189
		Sig. (2-seitig)	,078
		N	88
	Visuokonstruktion sofort (maximal 11) bei BL	Korrelationskoeffizient	-,303**
		Sig. (2-seitig)	,004
		N	90
	Visuokonstruktion abrufen (maximal 11) bei BL	Korrelationskoeffizient	-,413**
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	87
	Verhältnis zwischen erinnerten Figuren im recall und im sofort abzeichnen [%] bei BL	Korrelationskoeffizient	-,396**
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	87
	semantische Flüssigkeit phonematisch (S-Worte) Anzahl bei BL	Korrelationskoeffizient	-,414**
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	89
	Trail Making Test A bei BL	Korrelationskoeffizient	,490**
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	86
	Trail Making Test B bei BL	Korrelationskoeffizient	,486**
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	78
	Quotient Zeit [sec] TMT_B/TMT_A bei BL	Korrelationskoeffizient	,165
		Sig. (2-seitig)	,150
		N	78

\*\*. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

\*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tab. 27: Korrelationen zwischen den verschiedenen neuropsychologischen Tests und der Weite des III. Ventrikels

			Weite III. Ventrikel [mm] bei BL
Spearman-Rho	Weite III. Ventrikel [mm] bei BL	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (2-seitig)	.
		N	91
	Tiere z-score bei BL	Korrelationskoeffizient	-,192
		Sig. (2-seitig)	,068
		N	91
	BNT z-score bei BL	Korrelationskoeffizient	-,277**
		Sig. (2-seitig)	,008
		N	91
	Wortliste lernen gesamt z-score bei BL	Korrelationskoeffizient	-,026
		Sig. (2-seitig)	,812
		N	89
	Abrufen Wortliste z-score bei BL	Korrelationskoeffizient	-,199
		Sig. (2-seitig)	,061
		N	89
	MMSE z-score bei BL	Korrelationskoeffizient	-,262*
		Sig. (2-seitig)	,012
		N	90
	Visuokonstruktion sofort z-score bei BL	Korrelationskoeffizient	-,251*
		Sig. (2-seitig)	,017
		N	90
	Visuokonstruktion abrufen z-score bei BL	Korrelationskoeffizient	-,316**
		Sig. (2-seitig)	,003
		N	87
	semantische Flüssigkeit phonematisch (S-Worte) z-score bei BL	Korrelationskoeffizient	-,269*
		Sig. (2-seitig)	,011
		N	89
	Trail Making Test A z- score bei BL	Korrelationskoeffizient	-,388**
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	86
	Trail Making Test B z- score bei BL	Korrelationskoeffizient	-,341**
		Sig. (2-seitig)	,002
		N	78

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

\* . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tab. 28: Korrelationen zwischen den z-Scores der verschiedenen neuropsychologischen Tests der CERAD-plus-Testbatterie und der Weite des III. Ventrikels

### 10.2.2 Gruppenvergleiche der Patienten mit und ohne Parkinson-Demenz

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig    nein	75	79,8	79,8	79,8
ja	19	20,2	20,2	100,0
Gesamt	94	100,0	100,0	

Tab. 29: Vorhandensein der Parkinson-Demenz-MDS-Level-1-Kriterien

Parkinson-Demenz MDS-Level-1-Kriterien erfüllt ja/nein bei BL	Mittelwert	N	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median
nein	6,2292	72	2,58209	1,40	12,60	6,3000
ja	8,4842	19	2,98669	3,50	13,90	8,2000
Insgesamt	6,7000	91	2,80947	1,40	13,90	6,7000

Tab. 30: Vergleich der Weite des III. Ventrikels zwischen Patienten mit und ohne PDD, diagnostiziert anhand der MDS-1-Level-Kriterien

### Hypothesentestübersicht

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilung von Weite III. Ventrikel [mm] bei BL ist über die Kategorien von Parkinson-Demenz MDS level 1 Kriterien erfüllt ja/nein bei BL identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,004	Nullhypothese ablehnen

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau .05.

Abb. 11: Vergleich der Weite der Ventrikel der Patienten mit und ohne Demenz

Parkinson-Demenz MDS level 1 Kriterien erfüllt ja/nein bei BL		Alter bei Baseline/Studieneneinschluß	Schuljahre+Jahre der Berufsausbildung [Jahre]
nein	Mittelwert	67,81	13,21
	N	75	75
	Standardabweichung	9,110	3,449
	Minimum	48	7
	Maximum	85	24
	Median	69,00	12,00
ja	Mittelwert	74,79	11,05
	N	19	19
	Standardabweichung	8,509	2,915
	Minimum	45	5
	Maximum	85	15
	Median	76,00	11,00

Tab. 31: Vergleich PDD-Patienten und Patienten ohne PDD bzgl. Alter und Bildungsjahre

Hypothesentestübersicht				
	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilung von Alter bei Baseline/Studieneinschluß ist über die Kategorien von Parkinson-Demenz MDS level 1 Kriterien erfüllt ja/nein bei BL identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,000	Nullhypothese ablehnen
2	Die Verteilung von Punktzahl UPDRS III bei BL ist über die Kategorien von Parkinson-Demenz MDS level 1 Kriterien erfüllt ja/nein bei BL identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,306	Nullhypothese beibehalten
3	Die Verteilung von Krankheitsdauer (Zeit seit Diagnose) [Jahre] bei BL ist über die Kategorien von Parkinson-Demenz MDS level 1 Kriterien erfüllt ja/nein bei BL identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,608	Nullhypothese beibehalten
4	Die Verteilung von Symptombdauer (Zeit seit ersten Beschwerden) [Jahre] bei BL ist über die Kategorien von Parkinson-Demenz MDS level 1 Kriterien erfüllt ja/nein bei BL identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,497	Nullhypothese beibehalten
5	Die Verteilung von Weite III. Ventrikel (mm) bei BL ist über die Kategorien von Parkinson-Demenz MDS level 1 Kriterien erfüllt ja/nein bei BL identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,004	Nullhypothese ablehnen

Abb. 12: Vergleich verschiedener anamnestischer und klinischer Daten zwischen Probanden mit und ohne PDD

Hypothesentestübersicht				
	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
7	Die Verteilung von Schuljahre+Jahre der Berufsausbildung [Jahre] ist über die Kategorien von Parkinson-Demenz MDS level 1 Kriterien erfüllt ja/nein bei BL identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,017	Nullhypothese ablehnen
8	Die Verteilung von Punktzahl Beck Depression Inventar bei BL ist über die Kategorien von Parkinson-Demenz MDS level 1 Kriterien erfüllt ja/nein bei BL identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,676	Nullhypothese beibehalten

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist: 05.

Abb. 13: Vergleich der Ausbildungsjahre bzw. Punktzahl im BDI zwischen Patienten mit und ohne PDD

### 10.2.3 ROC-Kurven

Variable(n) für Testergebnis: Weite III.

Ventrikel [mm] bei BL

Positiv, wenn größer oder gleich <sup>a</sup>	Sensitivität	1 - Spezifität
2,3000	1,000	1,000
3,5500	1,000	,969
3,9500	1,000	,938
4,2500	,933	,938
4,6500	,933	,906
4,9500	,933	,875
5,0500	,867	,844
5,1500	,867	,813
5,3000	,867	,750
5,5000	,867	,719
5,9000	,800	,719
6,3500	,800	,688
6,6500	,800	,656
7,0000	,800	,625
7,3000	,800	,531
7,4500	,800	,500
7,5500	,733	,438
7,6500	,667	,406
7,7500	,600	,406
7,9000	,600	,375
8,0500	,600	,344
8,1500	,600	,313
8,4000	,533	,313
8,9000	,400	,313
9,3000	,333	,281
9,5500	,267	,250
9,8000	,267	,156
9,9500	,267	,125
10,6500	,200	,094
11,5500	,133	,094
11,9500	,133	,063
12,3500	,133	,031
12,8500	,133	,000
13,4000	,067	,000
14,7000	,000	,000

Tab. 32: Koordinaten der ROC-Kurve für Patienten > 70 Jahre

Variable(n) für Testergebnis: Weite III.

Ventrikel [mm] bei BL

Positiv, wenn größer oder gleich <sup>a</sup>	Sensitivität	1 - Spezifität
,4000	1,000	1,000
1,5000	1,000	,975
1,7500	1,000	,950
2,0000	1,000	,925
2,2500	1,000	,900
2,7000	1,000	,875
3,1000	1,000	,825
3,2500	1,000	,750
3,4000	1,000	,675
3,5500	,750	,675
3,6500	,750	,650
3,9500	,750	,625
4,3500	,750	,600
4,6500	,750	,550
5,0000	,750	,500
5,2500	,750	,475
5,6000	,750	,450
5,9500	,750	,425
6,1000	,750	,400
6,3000	,750	,350
6,4500	,750	,275
6,6000	,750	,250
7,1000	,500	,250
7,5500	,250	,250
7,6500	,250	,225
7,7500	,250	,200
7,8500	,250	,175
7,9500	,250	,150
8,0500	,250	,100
8,2500	,250	,050
9,2000	,250	,025
11,9500	,250	,000
14,9000	,000	,000

Tab. 33: Koordinaten der ROC-Kurve für Patienten < 70 Jahre



	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zwei- seitig)	Exakte Signifi- kanz (2-seitig)	Exakte Signifi- kanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,499 <sup>a</sup>	1	,004	,006	,005
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	6,996	1	,008		
Likelihood-Quotient	8,146	1	,004		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-mit-li- near	8,407	1	,004		
Anzahl der gültigen Fälle	92				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6,61.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Tab. 34: Prüfung der statistischen Signifikanz des pathologisch erweiterten Ventrikels bei PDD-Patienten

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Quotenverhältnis für Parkinson- Demenz MDS-Level-1-Krite- rien erfüllt ja/nein bei BL (nein / ja)	4,543	1,567	13,173
Für Kohorten-Analyse III.Ventrikel age related cutoff ( $\leq 70$ J. $>6.6$ ; $<70$ J. $>8.1$ mm) bei BL = nein	1,971	1,076	3,610
Für Kohorten-Analyse III.Ventrikel age related cutoff ( $\leq 70$ J. $>6.6$ ; $<70$ J. $>8.1$ mm) bei BL = ja	,434	,261	,720
Anzahl der gültigen Fälle	92		

Tab. 35: Risiko für das Vorliegen einer PDD bei pathologisch erweitertem Ventrikel

## 10.3 Anhang C – Neuropsychologische Testbatterie

### 10.3.1 Beck Depression Inventar

<b>Sono-Cog-Studie</b>  <b>HOM</b>	Transkranielle Sonographie und Kognition bei Morbus Parkinson	<b>ID-Nr.</b> _____  <b>Datum</b> _____
--	--	---

kreuzen Sie bitte in den folgenden Fragen die Antwort an, die am besten beschreibt, wie Sie sich in der letzten Woche gefühlt haben, gegebenenfalls auch mehrere Antworten pro Frage.

<p><b>C</b> 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 ertragen kann.</p> <p><b>C</b> 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.</p> <p><b>C</b> 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 Rückschläge.          3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.</p> <p><b>C</b> 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.</p> <p><b>C</b> Ich habe keine Schuldgefühle.          1 Ich habe häufige Schuldgefühle.          2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.          3 Ich habe immer Schuldgefühle.</p> <p><b>C</b> Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.          1 Ich habe das Gefühl, vielleicht gestraft zu werden.          2 Ich erwarte, bestraft zu werden.          3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.</p> <p><b>C</b> Ich bin nicht von mir enttäuscht.          1 Ich bin von mir enttäuscht.          2 Ich finde mich fürchterlich.          3 Ich hasse mich.</p> <p><b>C</b> 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.</p> <p><b>C</b> 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.</p> <p><b>C</b> Ich weine nicht häufiger als früher.          1 Ich weine jetzt mehr als früher.          2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.          3 Früher konnte ich weinen, aber kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.</p> <p><b>C</b> 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.</p>	<p><b>L</b> 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 Menschen verloren.</p> <p><b>H</b> 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.</p> <p><b>N</b> Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen 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.</p> <p><b>C</b> 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> <p><b>P</b> Ich schlafe so gut wie sonst.          1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.          2 Ich wache 1-2 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.</p> <p><b>G</b> Ich ermüde nicht stärker als sonst.          1 Ich ermüde schneller als früher.          2 Fast alles ermüdet mich.          3 Ich bin zu müde, etwas zu tun.</p> <p><b>R</b> Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.          1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.          2 Mein Appetit hat stark nachgelassen.          3 Ich habe überhaupt kein Appetit mehr.</p> <p><b>S</b> 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.          kn esse absichtlich weniger, um abzunehmen: ja / nein</p> <p><b>T</b> 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.</p> <p><b>U</b> 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 für Sex völlig verloren.</p>
---	---

Abb. 14: Beck Depression Inventar (BDI) (Beck et al., 1961)

## 10.3.2 Montreal Cognitive Assessment

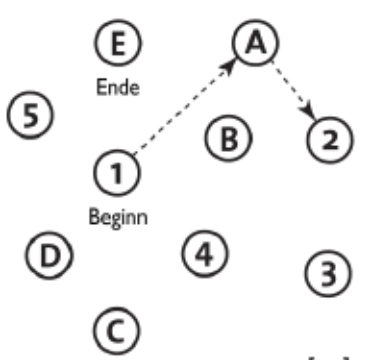


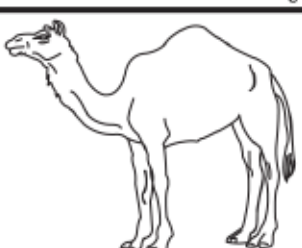
VISUOSPATIAL / EXEKUTIV						PUNKTE
	Würfel nachzeichnen <div style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 50px; margin: 10px auto;"></div>	Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte)  <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>[ ]</div> <div>[ ]</div> <div>[ ]</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> <div>Kontur</div> <div>Zahlen</div> <div>Zeiger</div> </div>	___/5			
BENENNEN						PUNKTE
			___/3			
GEDÄCHTNIS						PUNKTE
Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)	GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Keine Punkte
1. Versuch						
2. Versuch						
AUFMERKSAMKEIT						PUNKTE
Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/ Sek.) In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen [ ] 2 1 8 5 4 Rückwärts wiederholen [ ] 7 4 2	Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.). Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klopfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern [ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/2
Fortlaufendes Abziehen von 7, mit 100 anfangen [ ] 93	[ ] 86	[ ] 79	[ ] 72	[ ] 65	___/3	
4 oder 5 korrekte Ergebnisse: 3 P., 2 oder 3 korrekt: 2 P., 1 korrekt: 1 P., 0 korrekt: 0 P.						
SPRACHE						PUNKTE
Wiederholen: „Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist zu helfen.“ [ ] „Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“ [ ]					___/2	
Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen [ ] _____ (N ≥ 11 Wörter)					___/1	
ABSTRAKTION						PUNKTE
Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht [ ] Eisenbahn - Fahrrad [ ] Uhr - Lineal					___/2	
ERINNERUNG						PUNKTE
Worte erinnern OHNE HINWEIS	GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	___/5
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
Optional Hinweis zu Kategorie						Punkte nur bei richtigem Nennen OHNE Hinweis
Mehrfachauswahl						
ORIENTIERUNG						PUNKTE
[ ] Datum [ ] Monat [ ] Jahr [ ] Wochentag [ ] Ort [ ] Stadt					___/6	
© Z Nasreddine MD Version 7. Nov. 2004 deutsche Übersetzung: SM Bartusch, SG Zipper Normal ≥ 26 / 30						
www.mocatest.org Untersucher: _____					TOTAL ___/30 + 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung	

Abb. 15: Montreal Cognitive Assessment (MOCA) Test (Nasreddine et al., 2005)




## 10.3.4 Gemeinsamkeiten finden


Aufgabe	Antwort	Punkte (0 oder 1)
1. Gabel – Löffel		
2. Schuhe – Strümpfe		
3. Hund – Löwe		
4. Gelb – Grün		
5. Norden – Westen		
<b>START</b> 6. Klavier – Trommel		(0, 1 oder 2)
7. Schiff – Auto		
8. Tisch – Stuhl		
9. Auge – Ohr		
10. Buch – Fernseher		
11. Gedicht – Statue		
12. Demokratie – Monarchie		
13. Ei – Samen		
14. Arbeit – Spiel		
15. Dampf – Nebel		
16. Lob – Strafe		
17. Fliege – Baum		
18. Winterschlaf – Vogelzug		
19. Zoo – Bücherei		
<b>Rohwertsumme (Maximum = 33)</b>		

Abb. 17: Gemeinsamkeiten finden (Wechsler, 2008)

## 10.3.5 Buchstaben-Zahlen-Folge



**Abbruch**  
wenn alle 3 Versuche einer Aufgabe nicht oder falsch gelöst wurden



**Bewertung**  
0 oder 1 Punkt für jeden Versuch, der Punktwert für jede Aufgabe ergibt sich aus der Summe der Punkte für alle 3 Durchgänge

**START** →

Versuch	Aufgabe/Lösung	Punkte für den Versuch (0 oder 1)	Punkte für die Aufgabe (0, 1, 2 oder 3)
1.	1 L-2 (2-L)		
	2 6-P (6-P)		
	3 B-5 (5-B)		
2.	1 F-7-L (7-F-L)		
	2 R-4-D (4-D-R)		
	3 H-1-B (1-B-H)		
3.	1 T-9-A-3 (3-9-A-T)		
	2 V-1-J-5 (1-5-J-V)		
	3 7-N-4-L (4-7-L-N)		
4.	1 8-D-6-G-1 (1-6-8-D-G)		
	2 K-2-C-7-S (2-7-C-K-S)		
	3 5-P-3-Y-9 (3-5-9-P-Y)		
5.	1 M-4-E-7-Q-2 (2-4-7-E-M-Q)		
	2 W-8-H-5-F-3 (3-5-8-F-H-W)		
	3 6-G-9-A-2-S (2-6-9-A-G-S)		
6.	1 R-3-B-4-Z-1-C (1-3-4-B-C-R-Z)		
	2 5-T-9-J-2-X-7 (2-5-7-9-J-T-X)		
	3 E-1-H-8-R-4-D (1-4-8-D-E-H-R)		
7.	1 5-H-9-S-2-N-6-A (2-5-6-9-A-H-N-S)		
	2 D-1-R-9-B-4-K-3 (1-3-4-9-B-D-K-R)		
	3 7-M-2-T-6-F-1-Z (1-2-6-7-F-M-T-Z)		
<b>Rohwertsumme (Maximum = 21)</b>			

Abb. 18: Buchstaben-Zahlen-Folge (Wechsler, 2008)

### 10.3.6 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease-Plus

<div style="text-align: right; margin-bottom: 10px;">ID-Nr.: <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/></div> <div style="text-align: right; margin-bottom: 10px;">Initialen Testperson: <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/></div> <div style="text-align: right; margin-bottom: 10px;">Untersuchungsdatum: <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/> Tag <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/> Monat <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/> Jahr</div> <div style="margin-bottom: 10px;">Name, Vorname Untersucher/-in _____</div> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: inline-block; font-size: 2em; font-weight: bold; margin: 0 auto;">CERAD</div> </div> <div style="text-align: center; margin: 5px 0;">The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</div> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">Neuropsychologische Testbatterie</div> <div style="text-align: right; font-size: 0.8em; margin-top: 20px;">       Copyright 1987        Revised edition, March, 1997     </div>	<div style="text-align: right; margin-bottom: 10px;">ID-Nr.: <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/> Untersuchungsdatum: <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/> Tag <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/> Monat <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/> Jahr Seite 3</div> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">0. Zusammenfassung der Tests</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: 0.8em;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Durchgeführte Tests</th> <th colspan="5">Nicht durchgeführte Tests</th> </tr> <tr> <th>Score = 0</th> <th>Score = 1</th> <th>keine Behandlung (nicht)</th> <th>Nicht kooperativ</th> <th>kognitiv beeinträchtigt</th> <th>Andere Gründe (nicht)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1. Verbale Flüssigkeit</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr> <tr><td>2. Boston Naming Test</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr> <tr><td>3. Mini-Mental Status</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr> <tr><td>4. Wortliste Gedächtnis</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr> <tr><td>5. Konstruktive Praxis</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr> <tr><td>6. Wortliste Abrufen</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr> <tr><td>7. Wortliste Wiedererkennen</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr> <tr><td>8. Konstr. Praxis (Abrufen)</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr> </tbody> </table> <div style="margin-top: 10px;">Kommentar: _____        _____        _____        _____        _____        _____        _____</div>	Durchgeführte Tests	Nicht durchgeführte Tests					Score = 0	Score = 1	keine Behandlung (nicht)	Nicht kooperativ	kognitiv beeinträchtigt	Andere Gründe (nicht)	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 Gedächtnis	0	1	2	3	4	5	5. Konstruktive Praxis	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. Konstr. Praxis (Abrufen)	0	1	2	3	4	5
Durchgeführte Tests	Nicht durchgeführte Tests																																																																				
	Score = 0	Score = 1	keine Behandlung (nicht)	Nicht kooperativ	kognitiv beeinträchtigt	Andere Gründe (nicht)																																																															
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 Gedächtnis	0	1	2	3	4	5																																																															
5. Konstruktive Praxis	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. Konstr. Praxis (Abrufen)	0	1	2	3	4	5																																																															

<div style="text-align: right; margin-bottom: 10px;">ID-Nr.: <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/> Untersuchungsdatum: <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/> Tag <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/> Monat <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/> Jahr Seite 5</div> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">1. Verbale Flüssigkeit: Kategorie 'Tiere'</div> <div style="margin-bottom: 10px;">Zeitintervalle: TIERE</div> <div style="margin-bottom: 10px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 100%;"> <div style="width: 40%; border-bottom: 1px solid black;"></div> <div style="width: 40%; border-bottom: 1px solid black;"></div> </div> </div> <div style="margin-bottom: 10px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 100%;"> <div style="width: 40%; border-bottom: 1px solid black;"></div> <div style="width: 40%; border-bottom: 1px solid black;"></div> </div> </div> <div style="margin-bottom: 10px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 100%;"> <div style="width: 40%; border-bottom: 1px solid black;"></div> <div style="width: 40%; border-bottom: 1px solid black;"></div> </div> </div> <div style="margin-bottom: 10px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 100%;"> <div style="width: 40%; border-bottom: 1px solid black;"></div> <div style="width: 40%; border-bottom: 1px solid black;"></div> </div> </div> <div style="margin-top: 10px;"> <table style="width: 100%; font-size: 0.8em;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Bewertung:</th> <th style="text-align: center;">Richtige</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 - 15 Sekunden</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>16 - 30 Sekunden</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>31 - 45 Sekunden</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>46 - 60 Sekunden</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/></td> </tr> </tbody> </table> </div>	Bewertung:	Richtige	0 - 15 Sekunden	<input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>	16 - 30 Sekunden	<input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>	31 - 45 Sekunden	<input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>	46 - 60 Sekunden	<input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<b>Total</b>	<input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<div style="text-align: right; margin-bottom: 10px;">ID-Nr.: <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/> Untersuchungsdatum: <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/> Tag <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/> Monat <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/> Jahr Seite 7</div> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">2. Boston Naming Test</div> <div style="margin-bottom: 10px;">       "Nun werde ich Ihnen einige Bilder zeigen. Bitte sagen Sie mir, wie diese Dinge heißen."        (Notieren Sie alle Antworten schriftlich. Die maximale Bildbearbeitungsdauer beträgt 10 Sekunden.)     </div> <table style="width: 100%; font-size: 0.8em;"> <thead> <tr> <th>Bild</th> <th>Antwort</th> <th>falsch</th> <th>richtig</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td colspan="4"><b>[HÄUFIG]</b></td></tr> <tr><td>Baum</td><td><input style="width: 100px;" type="text"/></td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Bett</td><td><input style="width: 100px;" type="text"/></td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Pfede</td><td><input style="width: 100px;" type="text"/></td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Blume</td><td><input style="width: 100px;" type="text"/></td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Haus</td><td><input style="width: 100px;" type="text"/></td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td colspan="4"><b>[MITTEL]</b></td></tr> <tr><td>Kanu</td><td><input style="width: 100px;" type="text"/></td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Zahnbürste</td><td><input style="width: 100px;" type="text"/></td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Vulkan</td><td><input style="width: 100px;" type="text"/></td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Maske</td><td><input style="width: 100px;" type="text"/></td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Kamel</td><td><input style="width: 100px;" type="text"/></td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td colspan="4"><b>[SELTEN]</b></td></tr> <tr><td>Mundharmonika</td><td><input style="width: 100px;" type="text"/></td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Zange</td><td><input style="width: 100px;" type="text"/></td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Hängematte</td><td><input style="width: 100px;" type="text"/></td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Trichter</td><td><input style="width: 100px;" type="text"/></td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Dominosteine</td><td><input style="width: 100px;" type="text"/></td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> </tbody> </table> <div style="margin-top: 10px;">       Richtige Antworten        [HÄUFIG] <input type="checkbox"/>        [MITTEL] <input type="checkbox"/>        [SELTEN] <input type="checkbox"/>        Total <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/> </div>	Bild	Antwort	falsch	richtig	<b>[HÄUFIG]</b>				Baum	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1	Bett	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1	Pfede	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1	Blume	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1	Haus	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1	<b>[MITTEL]</b>				Kanu	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1	Zahnbürste	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1	Vulkan	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1	Maske	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1	Kamel	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1	<b>[SELTEN]</b>				Mundharmonika	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1	Zange	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1	Hängematte	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1	Trichter	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1	Dominosteine	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1
Bewertung:	Richtige																																																																																								
0 - 15 Sekunden	<input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>																																																																																								
16 - 30 Sekunden	<input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>																																																																																								
31 - 45 Sekunden	<input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>																																																																																								
46 - 60 Sekunden	<input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>																																																																																								
<b>Total</b>	<input style="width: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>																																																																																								
Bild	Antwort	falsch	richtig																																																																																						
<b>[HÄUFIG]</b>																																																																																									
Baum	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1																																																																																						
Bett	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1																																																																																						
Pfede	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1																																																																																						
Blume	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1																																																																																						
Haus	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1																																																																																						
<b>[MITTEL]</b>																																																																																									
Kanu	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1																																																																																						
Zahnbürste	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1																																																																																						
Vulkan	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1																																																																																						
Maske	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1																																																																																						
Kamel	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1																																																																																						
<b>[SELTEN]</b>																																																																																									
Mundharmonika	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1																																																																																						
Zange	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1																																																																																						
Hängematte	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1																																																																																						
Trichter	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1																																																																																						
Dominosteine	<input style="width: 100px;" type="text"/>	0	1																																																																																						

Abb. 19: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-plus), 1/4



<div style="display: flex; justify-content: space-between; border-bottom: 1px solid black; margin-bottom: 10px;"><div>ID-Nr.: <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px;"></span></div><div>Untersuchungsdatum: <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 60px; height: 15px;"></span> Tag <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 30px; height: 15px;"></span> Monat <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 30px; height: 15px;"></span> Jahr</div><div>Seite 9</div></div> <div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;"><b>3. Mini-Mental Status</b></div> <div style="display: flex;"><div style="width: 15%; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;"><div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: 8px;"><div>Fehler</div><div>Richtig</div><div>Nicht beantwortet</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>0</div><div>1</div><div>9</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>0</div><div>1</div><div>9</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>0</div><div>1</div><div>9</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>0</div><div>1</div><div>9</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>0</div><div>1</div><div>9</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>0</div><div>1</div><div>9</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>0</div><div>1</div><div>9</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>0</div><div>1</div><div>9</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>0</div><div>1</div><div>9</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>0</div><div>1</div><div>9</div></div></div><div style="width: 85%; padding-left: 5px;"><p>"Nun möchte ich Ihnen einige Fragen stellen, um Ihr Gedächtnis und Ihre Konzentration zu prüfen. Einige Fragen mögen einfach, andere schwieriger sein."</p><p>1) "Welches Jahr haben wir?" _____</p><p>2) "Welche Jahreszeit?" _____</p><p>3) "Den wievielten des Monats?" _____</p><p>4) "Welcher Wochentag ist heute?" _____</p><p>5) "Welcher Monat?" _____</p><p>6) "In welchem Land sind wir?" _____</p><p>7) "In welchem Kanton?" _____</p><p>8) "In welcher Ortschaft?" _____</p><p>9) "Auf welchem Stockwerk?" _____</p><p>10) "An welchem Ort (Name oder Adresse) befinden wir uns hier?" _____</p><p>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."</p><p>0 1 9 "Zitrone" Bitte wiederholen Sie die Wörter! 0 1 9 "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.) 0 1 9 "Ball"</p><p>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!"</p><p>(Wiederholen Sie das Wort wenn nötig und helfen Sie, wenn nötig, beim Vorwärtsbuchstabieren.)</p><p>Bewertung: Anzahl richtige Buchstaben in der korrekten Reihenfolge: _____</p><div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100px; margin-top: 5px;"><span>S</span><span>I</span><span>E</span><span>R</span><span>P</span></div><p style="font-size: 8px; margin-top: 5px;">(0 bis 5; 9 = nicht durchführbar).</p></div></div>	<div style="display: flex; justify-content: space-between; border-bottom: 1px solid black; margin-bottom: 10px;"><div>ID-Nr.: <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px;"></span></div><div>Untersuchungsdatum: <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 60px; height: 15px;"></span> Tag <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 30px; height: 15px;"></span> Monat <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 30px; height: 15px;"></span> Jahr</div><div>Seite 15</div></div> <div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;"><b>4. Wortliste Gedächtnis</b></div> <p><u>Instruktion:</u></p> <p>"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."</p> <p style="font-size: 8px;">Expositionszeit: je 1 Wort im Abstand von 2 Sekunden Erinnerungszeit: maximum 90 Sekunden pro Durchgang</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"><div style="width: 15%; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;"><p>Kann nicht lesen</p><div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div></div></div><div style="width: 30%; padding: 0 5px;"><p style="text-align: center; font-size: 8px;">Nummerieren Sie jedes Wort so, wie es erinnert wurde</p><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>1. Durchgang</div><div>2. Durchgang</div><div>3. Durchgang</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>Butter</div><div>Karte</div><div>Königin</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>Arm</div><div>Hütte</div><div>Gras</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>Strand</div><div>Butter</div><div>Arm</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>Brief</div><div>Strand</div><div>Hütte</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>Königin</div><div>Motor</div><div>Stange</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>Hütte</div><div>Arm</div><div>Strand</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>Stange</div><div>Königin</div><div>Butter</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>Karte</div><div>Brief</div><div>Motor</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>Gras</div><div>Stange</div><div>Karte</div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>Motor</div><div>Gras</div><div>Brief</div></div></div><div style="width: 15%; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;"><p>Intrusionen:</p><div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div></div></div><div style="width: 30%; padding: 0 5px;"><p>Total:</p><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div><input type="checkbox"/> &lt;= Kann nicht lesen</div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div></div><p>Richtige =&gt; <input type="checkbox"/></p><p>Intrusionen =&gt; <input type="checkbox"/></p></div></div>
<div style="display: flex; justify-content: space-between; border-bottom: 1px solid black; margin-bottom: 10px;"><div>ID-Nr.: <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px;"></span></div><div>Untersuchungsdatum: <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 60px; height: 15px;"></span> Tag <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 30px; height: 15px;"></span> Monat <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 30px; height: 15px;"></span> Jahr</div><div>Seite 17</div></div> <div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;"><b>5. Konstruktive Praxis</b></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-bottom: 5px;"><div></div><div>Falsch</div><div>Richtig</div></div> <p><u>Figur 1: 'Kreis'</u></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>a) geschlossener Kreis (Lücken = 3 Millimeter)</div><div>0</div><div>1</div></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>b) annähernd kreisförmig</div><div>0</div><div>1</div></div> <p><u>Figur 2: 'Rhombus'</u></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>a) vier Seiten vorhanden</div><div>0</div><div>1</div></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>b) geschlossene Linien (Lücken = 3 Millimeter)</div><div>0</div><div>1</div></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>c) Seiten alle etwa gleich lang</div><div>0</div><div>1</div></div> <p><u>Figur 3: 'Rechtecke'</u></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>a) beide Figuren haben vier Seiten</div><div>0</div><div>1</div></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>b) überschneidende Rechtecke sehen dem Original ähnlich</div><div>0</div><div>1</div></div> <p><u>Figur 4: 'Würfel'</u></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>a) Figur ist dreidimensional</div><div>0</div><div>1</div></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>b) Frontseite korrekt orientiert (egal ob links- oder rechtsorientiert)</div><div>0</div><div>1</div></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>c) innere Linien sind korrekt gezeichnet</div><div>0</div><div>1</div></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>d) die gegenüberliegenden Seiten sind parallel (innerhalb 10°)</div><div>0</div><div>1</div></div> <div style="margin-top: 10px;"><p>Total richtig:</p><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>Figur 1 ('Kreis')</div><div><input type="checkbox"/></div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>Figur 2 ('Rhombus')</div><div><input type="checkbox"/></div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>Figur 3 ('Rechtecke')</div><div><input type="checkbox"/></div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>Figur 4 ('Würfel')</div><div><input type="checkbox"/></div></div></div>	<div style="display: flex; justify-content: space-between; border-bottom: 1px solid black; margin-bottom: 10px;"><div>ID-Nr.: <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 15px;"></span></div><div>Untersuchungsdatum: <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 60px; height: 15px;"></span> Tag <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 30px; height: 15px;"></span> Monat <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 30px; height: 15px;"></span> Jahr</div><div>Seite 27</div></div> <div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;"><b>6. Wortliste Abrufen</b></div> <p><u>Instruktion:</u></p> <p>"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!"</p> <p style="font-size: 8px;">Zeitlimite: 90 Sekunden</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"><div style="width: 45%; padding-right: 10px;"><p style="font-size: 8px;">Nummerieren Sie die Wörter entsprechend der Nennung durch die TP</p><div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"><div>Butter</div><div>Arm</div><div>Strand</div><div>Brief</div><div>Königin</div><div>Hütte</div><div>Stange</div><div>Karte</div><div>Gras</div><div>Motor</div></div></div><div style="width: 5%; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;"><div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div></div></div><div style="width: 50%; padding-left: 5px;"><p>Intrusionen:</p><div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div><div><input type="checkbox"/></div></div></div></div> <div style="margin-top: 10px;"><p>Total:</p><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>Richtige:</div><div><input type="checkbox"/></div></div><div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>Intrusionen:</div><div><input type="checkbox"/></div></div></div>

Abb. 20: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-plus), 2/4



<p>ID-Nr.: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>    Untersuchungsdatum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>    Seite 29</p> <p style="text-align: center;"><b>7. Wortliste Wiedererkennen</b></p> <p>"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."</p> <p><b>Nur 'JA'- oder 'NEIN'-Antworten sind zulässig!</b></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Richtige 'JA'-Antworten</th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Richtige 'NEIN'-Antworten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Kirche</td><td></td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Kaffee</td><td></td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Butter *</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> <tr><td>Dollar</td><td></td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Arm *</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> <tr><td>Strand *</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> <tr><td>Fünf</td><td></td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Brief *</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> <tr><td>Hotel</td><td></td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Berg</td><td></td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Königin *</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> <tr><td>Hütte *</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> <tr><td>Pantoffel</td><td></td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Stange *</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> <tr><td>Dorf</td><td></td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Band</td><td></td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Karte *</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> <tr><td>Heer</td><td></td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Gras *</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> <tr><td>Motor *</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> </tbody> </table> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;">Total richtige 'JA': <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></div> <div style="text-align: center;">Total richtige 'NEIN': <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></div> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">* Originalwörter aus Aufgabe 4 (Wortliste Gedächtnis)</p>		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		<p>ID-Nr.: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>    Untersuchungsdatum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>    Seite 31</p> <p style="text-align: center;"><b>8. Konstruktive Praxis (Abrufen)</b></p> <p>"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."</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Erinnert</th> <th colspan="2">Erinnert mit Cue*</th> </tr> <tr> <th>Nein</th> <th>Ja</th> <th>Nein</th> <th>Ja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>1. "Kreis"</b></td> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>a) geschlossener Kreis</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td>b) zirkuläre Form</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td><b>2. "Rhombus"</b></td> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>a) vier Seiten vorhanden</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td>b) alle Winkel geschlossen</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td>c) alle Seiten etwa gleich lang</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td><b>3. "Rechtecke"</b></td> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>a) beide Figuren haben vier Seiten</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td>b) Überschneidung entspricht in etwa dem Original</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td><b>4. "Würfel"</b></td> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>a) Figur ist dreidimensional</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td>b) Frontseite korrekt orientiert</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td>c) innere Linien sind korrekt gezeichnet</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td>d) die gegenüberliegenden Seiten sind parallel (innerhalb 10°)</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">* Wird eine der obigen Figuren ausgelassen, geben Sie der TP neutrale Gedächtnisstützen, wie z.B.: "Erinnern Sie sich noch an andere Figuren?"</p> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">Zeichnen 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?"</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 30%;"><b>5. "Fünfecke"</b></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>a) zwei fünfseitige Figuren</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>b) sich überschneidend</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>c) der sich überschneidende Teil ist eine Figur mit vier Seiten</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">1</td> <td></td> </tr> </table> <div style="margin-top: 10px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>Total Richtig:</div> <div>Item 1 <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></div> <div>Item 2 <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>Item 3 <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></div> <div>Item 4 <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></div> <div>Item 5 <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></div> </div> </div>		Erinnert		Erinnert mit Cue*		Nein	Ja	Nein	Ja	<b>1. "Kreis"</b>					a) geschlossener Kreis	0	1	0	1	b) zirkuläre Form	0	1	0	1	<b>2. "Rhombus"</b>					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	<b>3. "Rechtecke"</b>					a) beide Figuren haben vier Seiten	0	1	0	1	b) Überschneidung entspricht in etwa dem Original	0	1	0	1	<b>4. "Würfel"</b>					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	<b>5. "Fünfecke"</b>						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	
	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																																																																																																																																																																											
	Erinnert		Erinnert mit Cue*																																																																																																																																																																									
	Nein	Ja	Nein	Ja																																																																																																																																																																								
<b>1. "Kreis"</b>																																																																																																																																																																												
a) geschlossener Kreis	0	1	0	1																																																																																																																																																																								
b) zirkuläre Form	0	1	0	1																																																																																																																																																																								
<b>2. "Rhombus"</b>																																																																																																																																																																												
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																																																																																																																																																																								
<b>3. "Rechtecke"</b>																																																																																																																																																																												
a) beide Figuren haben vier Seiten	0	1	0	1																																																																																																																																																																								
b) Überschneidung entspricht in etwa dem Original	0	1	0	1																																																																																																																																																																								
<b>4. "Würfel"</b>																																																																																																																																																																												
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																																																																																																																																																																								
<b>5. "Fünfecke"</b>																																																																																																																																																																												
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																																																																																																																																																																								

<p>ID-Nr.: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>    Untersuchungsdatum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>    Seite 43</p> <p style="text-align: center;"><b>Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter</b></p> <p><b>Zeitintervalle:</b>                      <b>S-Wörter</b></p> <div style="margin-top: 10px;"> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100%;"></div> </div> <div style="margin-top: 10px;"> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100%;"></div> </div> <div style="margin-top: 10px;"> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100%;"></div> </div> <div style="margin-top: 10px;"> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100%;"></div> </div> </div> </div> <div style="margin-top: 10px;"> <p><b>Bewertung:</b></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="width: 20%; text-align: center;">Richtige</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td>0 - 15 Sekunden</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>16 - 30 Sekunden</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>31 - 45 Sekunden</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>46 - 60 Sekunden</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></td> </tr> </table> </div> </div></div>		Richtige		0 - 15 Sekunden	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	16 - 30 Sekunden	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	31 - 45 Sekunden	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	46 - 60 Sekunden	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<b>Total</b>	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; height: 150px;"> </div> <div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center; height: 150px;"> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; height: 150px;"> </div>
	Richtige																		
0 - 15 Sekunden	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>																	
16 - 30 Sekunden	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>																	
31 - 45 Sekunden	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>																	
46 - 60 Sekunden	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>																	
<b>Total</b>	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>																	

Abb. 21: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-plus), 3/4

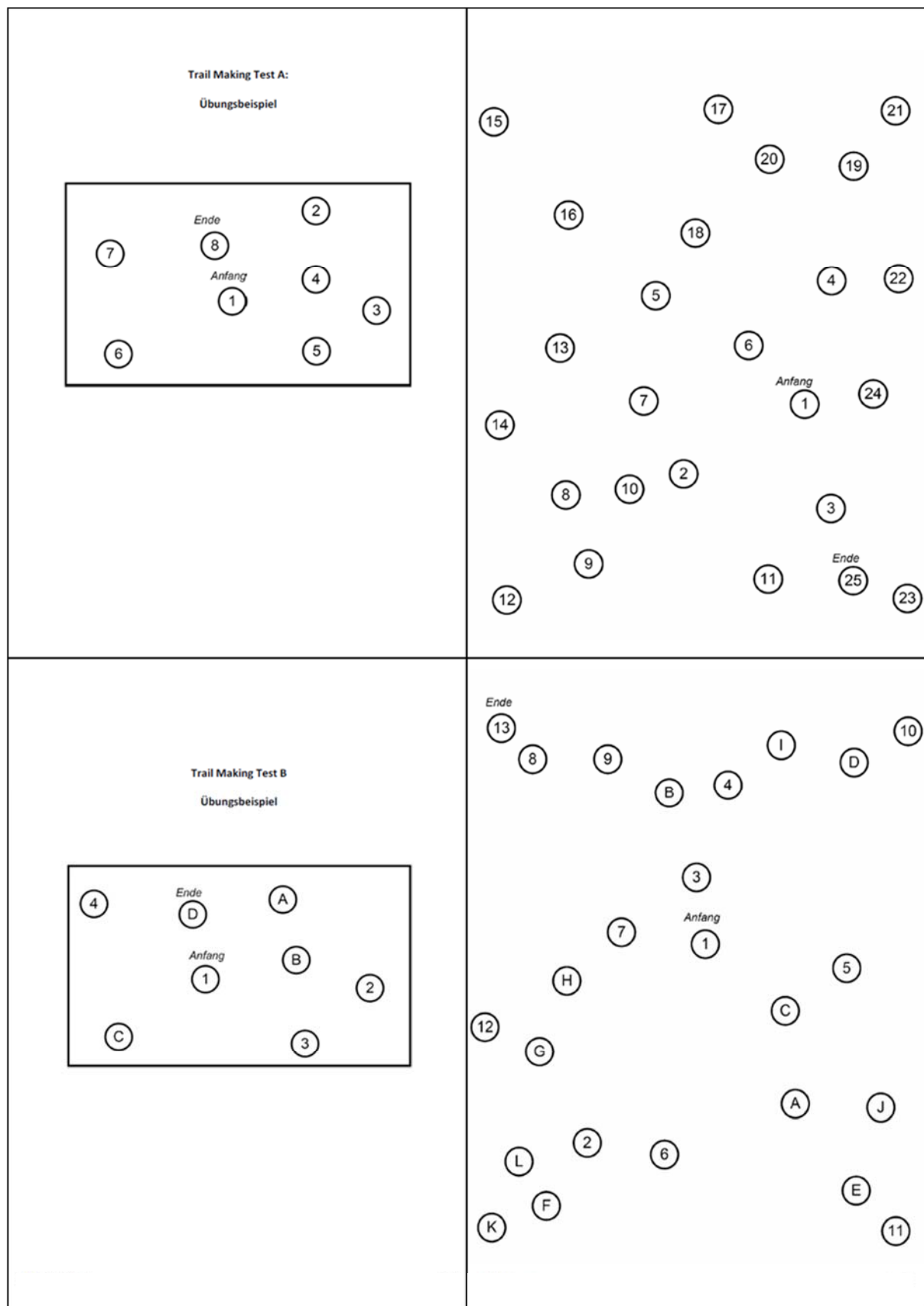


Abb. 22: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-plus), 4/4