

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Neurologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Albert C. Ludolph

Heterogenität der Parkinson-assoziierten kognitiven Dysfunktion

Neuropsychologische, neurochemische und klinische
Charakteristika im Verlauf

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES DER
HUMANBIOLOGIE DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
UNIVERSITÄT ULM

Magdalena Nagl

Bruck a.d. Mur

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Markus Otto

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Carlos Schönfeldt-Lecuona

Tag der Promotion: 03.05.2019

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1 EINLEITUNG	1
1.1 Die leichte kognitive Störung im Rahmen der Parkinson-Krankheit.....	3
1.2 Risikofaktoren der Parkinson-Demenz.....	9
1.3 Parkinson-, Lewy-Body- und Alzheimer-Demenz – Parallelen und Unterschiede in Klinik und Neuropathologie	13
1.4 Liquorbiomarker Parkinson-assoziiertes kognitiver Störungen.....	20
1.5 Fragestellungen	22
2 METHODE	26
2.1 Die „VALID-PDD“ Studie	26
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Stichprobe.....	27
2.3 Beschreibung der Stichprobe	31
2.4 Medikamentöse Behandlung.....	32
2.5 Studienprotokoll und Ablauf der Studie	33
2.6 Statistische Auswertung und Datenanalyse	43
3 ERGEBNISSE	50
3.1 Klinische Charakteristika der Stichprobe	50
3.2 Kognitive Profile der Parkinson-Krankheit – Deskriptive Analysen und Unterschiede der Patientengruppen.....	52
3.3 Liquor-Biomarker.....	63
3.4 Zusammenhänge zwischen Liquor-Biomarkern und kognitiven sowie klinischen Merkmalen bei der Parkinson-Krankheit.....	67
3.5 Neuropsychologische, neurochemische und klinische Prädiktoren der Parkinson-Demenz – Heterogenität der Parkinson-assoziierten leichten kognitiven Störung	81
4 DISKUSSION	96
4.1 Der Zusammenhang zwischen Liquor-Biomarkern und Parkinson-assoziiertes kognitiver Dysfunktion.....	98
4.2 Heterogenität der Parkinson-assoziierten leichten kognitiven Störung in Phänomenologie und Verlauf – Der Versuch ein Prodromalstadium zu definieren	111
4.3 Kritik, Schlussfolgerung und Ausblick.....	123

5	ZUSAMMENFASSUNG	130
6	LITERATURVERZEICHNIS	132
	DANKSAGUNG	167
	LEBENS LAUF	167

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A-Beta / A β – Amyloid-Beta

AD – Alzheimer's Disease (engl. für Alzheimer-Krankheit)

ADRDA – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

aMCI – amnesic Mild Cognitive Impairment (engl. für amnestische leichte kognitive Störung)

ANOVA – Analysis of Variance

CBD – kortikobasale Degeneration

CCD – Charge-coupled Device

CDR – Clinical Dementia Rating

CERAD – Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

MRT – Magnetresonanztomographie

COMT – Catechol-O-Methyltransferase

CSF – Cerebrospinalflüssigkeit, Liquor cerebrospinalis

DBS – Deep Brain Stimulation (engl. für Tiefe Hirnstimulation)

DLB – Dementia with Lewy Bodies (engl. für Lewy-Körper-Demenz)

DSM – Diagnostic and Statistical Manual

ELISAS – Enzyme-linked Immunosorbent Assay

FWI – Farb-Wort-Interferenz

GDS – Geriatric Depression Scale

HIV – Humane Immundefizienz-Virus

L-Dopa – L-3,4-Dihydroxyphenylalanin

LPD – Leistungsprüfsystem

MAO-B – Monoaminoxidase-B

MCI – Mild Cognitive Impairment (engl. für leichte kognitive Störung)

MMST – Mini-Mental-Status-Test

MSA – Multiple Systematrophie

N / A – not available (engl. für nicht verfügbar)

naMCI – non-amnesic Mild Cognitive Impairment (engl. für nicht amnestische leichte kognitive Störung)

NINCDS – National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke

NMDA – N-Methyl-D-Aspartat

PANDA – Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment

PD – Parkinson Disease (engl. für Parkinson-Krankheit)
PDD – Parkinson Disease Dementia (engl. für Parkinson-Demenz)
PD-MCI – Parkinson Disease – Mild Cognitive Impairment (engl. für Parkinson-Krankheit mit leichten kognitiven Störungen)
PD-NC – Parkinson disease - normal cognition (engl. für Parkinson-Krankheit mit intakten kognitiven Funktionen)
PET – Positronen-Emissions-Tomographie
PSP – Progressive Supranuclear Palsy (engl. für progressive supranukleäre Blickparese)
p-Tau – phosphoryliertes Tau
Q-Q – Quantile-Quantile
REM – Rapid Eye Movement
TMT – Trail Making Test
t-Tau – total Tau (engl. für Gesamt-Tau)
UPDRS – Unified Parkinson Disease Rating Scale
UT – Untertest
VD – vaskuläre Demenz
VIF – Varianzinflationsfaktor
VU – Verlaufsuntersuchung
WMS-R – Wechsler Memory Scale-Revised

1 EINLEITUNG

Aktuellen Schätzungen zufolge betrifft die Parkinson-Krankheit in den Industriestaaten einen von 100 der über 60-Jährigen¹ und gilt somit als eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen im fortgeschrittenen Lebensalter (de Lau et al. 2007). Aufgrund der stetig steigenden Lebenserwartung wird sich die Anzahl der Betroffenen bis zum Jahr 2030 weltweit sogar verdoppeln (Dorsey et al. 2007).

Neben den charakteristischen extrapyramidalen Merkmalen (Bradykinesie, Ruhetremor, Rigidität und Posturale Instabilität) wird die Parkinson-Krankheit bei einer Vielzahl der Betroffenen auch von nicht-motorischen nämlich kognitiven, psychiatrischen, autonomen und sensorischen Funktionsstörungen begleitet. Bereits zu Zeiten der Erstbeschreibung durch James Parkinson gab es erste Debatten über das mögliche Vorliegen kognitiver Defizite. Während James Parkinson (1817) die intellektuellen Fähigkeiten noch als uneingeschränkt ansieht, beschreibt einige Jahrzehnte später Charcot (1878), dass im Verlauf der Erkrankung ein kognitiver Leistungsverfall einsetzt.

Heute gibt es keinerlei Zweifel mehr darüber, dass eine Vielzahl der Betroffenen häufig bereits im frühen Erkrankungsstadium zumindest diskrete Einschränkungen in unterschiedlichen kognitiven Domänen aufweisen. So sind bereits 19 % der initial diagnostizierten, noch nicht unter medikamentöser Behandlung stehenden Parkinson-Patienten von einer solchen leichten kognitiven Störung betroffen (Aarsland et al. 2009). Schreitet die Krankheit weiter fort, erhöht sich der Anteil der Betroffenen erheblich. Drei bis fünf Jahre nach Diagnosestellung erleben bereits 57 % der Parkinson-Patienten derartige Leistungseinbußen (Williams-Gray et al. 2007). Bei einem nicht unerheblichen Anteil kann diese vormals diskrete kognitive Beeinträchtigung im späteren Verlauf der Erkrankung auch in einer manifesten Demenz münden. Die in unterschiedlichen epidemiologischen Erhebungen beschriebenen Prävalenzraten der Parkinson-assoziierten Demenz variieren jedoch stark und reichen von 2 % bei Parkinson-Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (Hietanen und Teräväinen 1988) bis hin zu 81 % in einer allgemeinen Patientenstichprobe (Martin et al. 1973). Eine systematische Metaanalyse von Aarsland und Kollegen (2005) beschreibt bei insgesamt 1.767 Patienten

¹ Um die Lesbarkeit der vorliegenden Arbeit zu gewährleisten, wird im Folgenden das generische Maskulinum verwendet. Dies umfasst sowohl die männliche als auch die weibliche Person. Die Wahl dieser Schreibweise ist lediglich praktisch motiviert und stellt keinerlei inhaltliche Relevanz dar.

aus 12 Studien eine durchschnittliche Prävalenzrate von 24,5 %. Verglichen mit gesunden älteren Menschen, haben Parkinson-Patienten ein vielfach erhöhtes Risiko eine Demenz zu erleiden. Longitudinale Studien berichten ein zwischen 1,7- (Marder et al. 1995) und 5,9-fach (Aarsland et al. 2001) erhöhtes relatives Demenzrisiko. Diese Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit, dem kognitiven Leistungsverfall im Rahmen einer Parkinson-Krankheit, sowohl im klinischen als auch im wissenschaftlichen Kontext vermehrt Aufmerksamkeit zu widmen.

Ogleich auch die extrapyramidal-motorische Symptomatik mit massiven, subjektiv als sehr belastend erlebten Einschränkungen in nahezu allen Lebensbereichen verbunden sein kann, ist die Entwicklung einer Parkinson-Demenz (*Parkinson Disease Dementia*, PDD) sowohl für den Patienten selbst, als auch für dessen pflegende Angehörige, mit einer erheblichen Akzentuierung der funktionellen, psychischen und ökonomischen Folgen verbunden. So ist eine Parkinson-Demenz mit wesentlichen Einbußen der Lebensqualität (Leroi et al. 2012) sowie einer verkürzten Lebenserwartung des Betroffenen (Nussbaum et al. 1998) und einem erhöhten Distress-Erleben bei pflegenden Angehörigen (Aarsland et al. 1999) assoziiert.

Um im klinischen Alltag eine möglichst frühe und gezielte Behandlungsinittierung sowie eine treffsichere Prognose einer drohenden demenziellen Entwicklung zu gewährleisten, ist die Etablierung und Validierung prädiktiver Merkmale erforderlich. Relativ konsistent konnten bereits diverse klinische Merkmale, wie z.B. das Vorherrschen einer akinetisch-rigiden Symptomatik sowie posturaler Instabilität und Gangstörungen, also nicht-tremordominante Verlaufstypen, mit einem erhöhten Demenzrisiko in Verbindung gebracht werden (Alves et al. 2006, Burn et al. 2006, Marder et al. 1995, Reijnders et al. 2009). Ein hoher prädiktiver Wert wird aber auch nicht-motorischen Symptomen, wie früh im Verlauf auftretenden Halluzinationen (Aarsland et al. 2003 / 2004, Stern et al. 1993) oder depressiven Symptomen (Marder et al. 1995, Starkstein et al. 1992, Stern et al. 1993), beigemessen. Auch die bei einigen Patienten bereits in frühen Krankheitsstadien bestehenden leichten, die alltägliche Leistungsfähigkeit noch nicht merklich einschränkenden kognitiven Leistungseinbußen können auf eine demenzielle Entwicklung hinweisen. So gibt es Studien, welche die bei Parkinson-Krankheit häufig beobachtbaren exekutiven Leistungseinbußen als eine Vorstufe der Demenz sehen (Janvin et al. 2005, Mahieux et al. 1998, Woods und Tröster 2003), während andere einer eher posterior-kortikal anmutenden Störungskonstellation, mit visuell-räumlichen und sprachlichen Einschränkungen, eine höhere prognostische Aussagekraft zuschreiben (Williams-Gray et al. 2007 / 2009 / 2013). Das Konzept des „*Mild Cognitive Impairment*“ (MCI) stellt v.a. im Rahmen der Alzheimer-Krankheit (*Alzheimer's Disease*, AD)

eine gut validierte und detailliert beschriebene Vorstufe des Demenzsyndroms dar (Albert et al. 2011). Bei einem Parkinson-MCI (*Parkinson disease* PD-MCI) sind allerdings mannigfaltige Symptomkonstellationen und sehr unterschiedliche Verlaufscharakteristika zu beobachten. Dementsprechend ist der prognostische Wert einer solchen Nosologie nicht unumstritten. Neben der im Sinne eines Prodromalstadiums zu erwartenden steten Progredienz kann auch eine langjährige Persistenz desselben diskreten Störungsausmaßes oder gar eine Besserung bis hin zur Regredienz eintreten (Aarsland et al. 2007 / 2011 / 2011, Pedersen et al. 2013, Santangelo et al. 2015, Williams-Gray et al. 2007 / 2009 / 2013).

Angesichts dieser ausgeprägten Heterogenität drängt sich die Notwendigkeit auf, den aktuell eher beschreibenden MCI-Begriff, unter dem jegliche Art von Parkinson-assoziierten, die Demenzkriterien (noch) nicht erfüllenden kognitiven Leistungsabweichungen subsumiert werden, um die Definition und Abgrenzung von Merkmalen sowie Störungskonstellationen zu ergänzen, welche Rückschlüsse auf die Gewissheit eines drohenden demenziellen Leistungsabbaus ermöglichen.

1.1 DIE LEICHTE KOGNITIVE STÖRUNG IM RAHMEN DER PARKINSON-KRANKHEIT

Als Schwellenkriterium einer Demenz gilt in den aktuell gebräuchlichen Krankheitsklassifikationssystemen eine signifikante Beeinträchtigung der Alltagsbewältigung. Diese Abgrenzung eines noch altersnormalen kognitiven Leistungsabfalls von einem beginnenden, bereits mit Schwierigkeiten in der Bewältigung komplexer Anforderungen des täglichen Lebens einhergehenden demenziellen Syndrom, ist angesichts der fließenden Übergänge ausgesprochen diffizil. Umso wichtiger ist es, dass dieser Phase diagnostischer Unsicherheit, vermehrte Wachsamkeit, beispielsweise in Form von regelmäßigen fachärztlichen und neuropsychologischen Verlaufskontrollen zuteilwird. Einen wesentlichen Beitrag hierzu leistet die diagnostische Einordnung des Interims, welches zwar beginnende kognitive Leistungseinschränkungen erkennen lässt, diese jedoch noch nicht derart umfassend und schwer ausgeprägt sind, dass sie die Kriterien einer Demenz erfüllen. In der Vergangenheit gab es zahlreiche Versuche die im höheren Alter zunehmenden Leistungseinbußen als klinische Entitäten zu definieren. Bereits Anfang des 19. Jahrhunderts wurden Störungen des Neugeächtnisses bei gleichzeitigem Erhalt des Abrufs lang zurückliegender Erfahrungen als frühestes Stadium einer Demenz beschrieben (Prichard 1837). Es folgten kontrastierende Ansichten, welche in dieser altersassoziierten Vergesslichkeit eine benigne und stabil bleibende

Beeinträchtigung sahen. Hierfür wurden Begriffe wie „benign senescent forgetfulness“ (Kral 1962) und „age associated memory impairment“ (Crook et al. 1986) geprägt. Sowohl in der klinischen Praxis als auch im wissenschaftlichen Kontext sind aktuell das Konzept des MCI (Petersen et al. 1999, Petersen 2004, Winblad et al. 2004) sowie im deutschsprachigen Raum der Begriff der „leichten kognitiven Beeinträchtigung“ (Zaudig 1995 / 1999) gebräuchlich. Letztgenannter beschreibt objektivierbare kognitive Störungen im höheren Lebensalter, deren Ausmaß so gering ist, dass Beeinträchtigungen der psychosozialen Kompetenzen allenfalls in sehr diskreter Ausprägung zu erwarten sind und sich ausreichend kompensieren lassen. Der Begriff „Mild Cognitive Impairment“ kommt ursprünglich aus der Alzheimer-Forschung und beschreibt traditionell den Übergang zwischen normalen Alterungsprozessen und einer Alzheimer-Demenz. Die erstmalige Charakterisierung durch Petersen und Kollegen (1999) konzentrierte sich folglich auch auf die als prodromales Merkmal einer Alzheimer-Demenz geltenden mnestiche Leistungseinschränkungen, wohingegen Störungen in anderen kognitiven Funktionsbereichen nicht berücksichtigt wurden. Später wurde das Konstrukt erweitert, um den unterschiedlichen Ätiologien der in ihrem klinischen Erscheinungsbild auch heterogenen kognitiven Leistungseinbußen Rechnung zu tragen. Im Rahmen dieser Kriterien-Revision wurde eine Parzellierung vorgeschlagen, welche mnestiche Beeinträchtigungen umfassende Subtypen („*amnestic MCI*“ – aMCI) von Störungen unterscheidet, die nicht-mnestiche Domänen wie z.B. exekutive, sprachliche oder visuell-räumliche Funktionen, betreffen („*non-amnestic MCI*“ – naMCI). Zudem können die Störungen auch einen einzelnen („*single domain MCI*“) oder mehrere kognitive Leistungsbereiche betreffen („*multiple domain MCI*“) (Petersen 2004, Winblad et al. 2004). Gemäß zahlreichen longitudinalen Forschungsarbeiten ist die leichte kognitive Beeinträchtigung mit einem deutlich erhöhten Demenzrisiko verbunden, wobei insbesondere die diskreten mnestiche Störungen häufig in einer Alzheimer-Demenz münden (Übersicht in: Petersen 2004).

Auch im Rahmen der Parkinson-Krankheit sind diskrete kognitive Leistungsbeeinträchtigungen häufig und sehr vielfältig. So sind 19 bis 38 % aller Parkinson-Patienten ohne Demenz von leichten kognitiven Einbußen betroffen (Litvan et al. 2011).

In der Literatur wird ersichtlich, dass die Störungsschwere eines PD-MCI keineswegs einem stetig linearen Zuwachs folgt. Im Gegensatz zur Alzheimer-Krankheit, bei der vor allem prodromale mnestiche Beeinträchtigungen, wie eine abgeflachte Lernkurve oder Abrufstörungen, durch eine simple Steigerung der Störungsschwere in ein Demenzsyndrom münden, dass in Frühphasen ebenso durch prominente Gedächtnisdefizite gekennzeichnet ist, sind bei

dem PD-MCI recht distinkte Verlaufskarakteristika zu beobachten. Während bei einigen Patienten über Jahre bis Jahrzehnte nahezu kein Progress erkennbar ist, entwickeln andere sehr rasch, also innerhalb weniger Jahre, ein demenzielles Syndrom (Aarsland et al. 2007 / 2011 / 2011, Williams-Gray et al. 2007 / 2009 / 2013). Sogar eine Regredienz der vormals beobachteten diskreten kognitiven Leistungseinbußen ist möglich (Pedersen et al. 2013, Santangelo et al. 2015). Eine transiente kognitive Dysfunktion im Rahmen der Parkinson-Krankheit kann unterschiedliche Gründe haben. Prinzipiell birgt eine einzelne Erhebung des derzeitigen Ist-Zustandes die Gefahr einer Konfundierung mit zahlreichen Befindlichkeitsvariablen. So können Abgeschlagenheit, Unwohlsein oder schlechter Schlaf die Leistungen in kognitiven Testverfahren beeinflussen. Fluktuationen des kognitiven Leistungsniveaus sind im Rahmen einer Parkinson-Krankheit oftmals auch an die medikamentöse Behandlung gekoppelt. L-Dopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin) kann sowohl förderliche als auch negative Auswirkungen auf die Performanz in unterschiedlichen kognitiven Funktionsbereichen haben (Cools et al. 2001 / 2003, Swinson et al. 2000, Torta et al. 2009). Solche medikamentös bedingten Schwankungen im kognitiven Profil können zum einen auf eine direkte Wirkung im Sinne eines „over-dose“ Phänomens innerhalb jener Gehirnareale, welche geringfügiger von einer dopaminergen Depletion betroffen sind, zurückgeführt werden (Cools et al. 2001 / 2003, Kwak et al 2010, Vaillancourt et al. 2013), zum anderen als sekundärer Effekt von Nebenwirkungen, wie z.B. exzessive Tagesmüdigkeit (Paus et al. 2003) oder psychotische Symptome (Beaulieu-Boire und Lang 2015), eingeordnet werden. Ebenso kann die im Rahmen einer Parkinson-Krankheit sehr häufig und oftmals bereits Jahre vor Erkrankungsbeginn auftretende depressive Symptomatik (Ishihara und Brayne 2006, Leentjens et al 2003, Schuurman et al. 2002), insbesondere auf exekutive Leistungen, potentiell reversible Auswirkungen haben (Alexopoulos et al. 2000, Uekermann et al. 2003).

Gemäß den von Litvan und Kollegen (2012) veröffentlichten Diagnose-Kriterien ist ein Parkinson-MCI eine diskrete kognitive Leistungsminderung, die sich innerhalb eines idiopathischen Parkinsonsyndroms entwickelt, jedoch mit der funktionellen Unabhängigkeit noch nicht wesentlich interferiert, auch wenn leichte Unsicherheiten bei besonders komplexen Anforderungen des täglichen Lebens auftreten können. Die Symptomatik kann von den Betroffenen selbst bzw. deren Angehörigen berichtet oder ohne subjektive Störungswahrnehmung vom Kliniker erhoben werden und ist im Rahmen einer neuropsychologischen Untersuchung zu objektivieren. Die Leistungseinbußen können in exekutiven, attentionalen, visuell-räumlichen, mnestischen oder auch sprachlichen Domänen auftreten und betreffen

entweder einen einzelnen (single-domain) oder mehrere kognitive Funktionsbereiche (multiple-domain) (Litvan et al. 2012).

Exekutive Leistungseinschränkungen werden häufig als eine Schlüsselkomponente Parkinson-assoziiertes kognitiver Dysfunktion beschrieben (Caviness et al. 2007, Dubois und Pillon 1997, Emre et al. 2007, Owen et al. 1992). Parkinson-Patienten zeigen Defizite bei der Handlungsplanung und Problemlösung (Morris et al. 1988, Owen et al. 1995), haben Schwierigkeiten ein zugrundeliegendes Konzept zu erfassen (Caltagirone et al. 1989) oder habituelle Antwortmuster zu unterdrücken, um die Reaktion flexibel auf veränderte Kontextbedingungen anzupassen (Umstellfähigkeit, set-shifting) (Cronin-Golomb et al. 1994, Dimitrov et al. 1999). Das neurobiologische Substrat der Parkinson-assoziierten exekutiven Leistungsdefizite stellt vermutlich die dopaminerge Dysfunktion dar. So ist der Frontallappen in zahlreichen Rückkopplungsschleifen mit den Basalganglien verbunden. Der Untergang Dopamin-produzierender Zellen führt in Folge zu einer Störung fronto-striataler Netzwerke und beeinträchtigt somit sekundär die Funktionen des Frontalhirns. Dabei scheinen vorwiegend jene kognitiven Leistungsbereiche eingeschränkt zu sein, welche auf eine intakte Kopplung zwischen dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und den Basalganglien angewiesen sind. Hierzu können u.a. Störungen in formallexikalischen und semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeitstests sowie Defizite im Bereich der kognitiven Umstellfähigkeit und Flexibilität, oder auch eine herabgesetzte verbale wie nonverbale Arbeitsspeicherkapazität gezählt werden. Im Vergleich zu neurologisch gesunden Kontrollen sind anterior cinguläre oder orbitofrontale Funktionsstörungen zwar ebenso beobachtbar, diese sind jedoch vergleichsweise weniger gewichtig. Diesen Strukturen werden beispielsweise Störungen der Reaktionsinhibition und Handlungsinitiierung sowie emotionale- und Verhaltensalterationen im Sinne apathischer oder aber auch impulsiver, sozial unangemessener Verhaltensweisen zugeschrieben (Zgaljardic et al. 2003 / 2006). Die dorsolaterale Prädominanz wird auch von der „Dopamin – overdose Hypothese“ gestützt. So können das vergleichsweise geringgradig von einer Dopamin-Depletion betroffene ventrale Striatum und zugehörige orbitofrontale und anterior-cinguläre Regelkreise von solch einer Überdosierung betroffen sein, während dorsale frontostriatale Rückkopplungsschleifen von der medikamentösen Behandlung profitieren. Folglich kann eine dopaminerge Behandlung mit Störungen im Belohnungssystem und mangelhafter Impulskontrolle assoziiert sein, wohingegen sich dorsolaterale präfrontale Leistungseinbußen, wie beispielsweise die kognitive Inflexibilität, unter dopaminergem Medikation zu bessern scheinen (Cools et al. 2003, Czernecki et al. 2002).

Exekutive Leistungseinschränkungen treten oft bereits in frühen Erkrankungsstadien auf. Eine Meta-Analyse von Kudlicka und Kollegen (2011) über 33 Studien verweist auf ein, bereits in Hoehn und Yahr Stadien zwischen I und III beobachtbares, relativ breit gefächertes dysexekutives Störungsbild. So schnitten die nicht-dementen Parkinson-Patienten in Wortflüssigkeitstests, dem Wisconsin-Card-Sorting-Test und dem Trail-Making Test signifikant schlechter ab als gesunde Kontrollen. Auch bei Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis und Aufgaben zur inhibierenden Kontrolle der Aufmerksamkeit unter interferierenden Reizbedingungen (Stroop Farb-Wort-Interferenz Test) zeigten sich Einschränkungen.

Obgleich die exekutiven Funktionsstörungen in vielen, v.a. früheren Forschungsarbeiten, als prädominierendes Merkmal Parkinson-assoziiertes kognitives Störungsbild belegt wurden, häuften sich in jüngerer Vergangenheit auch Nachweise nicht-dopaminergischer Dysfunktion, also eher „kortikaler“ Defizitkonstellationen, welche möglicherweise auf diffuse kortikale Lewy-Körperchen sowie Lewy-Neuriten Last und / oder Alzheimer-Pathologie zurückzuführen sind (Higginson et al. 2005, Kövari et al. 2003, Kraybill et al. 2005, Mattila et al. 1998 / 2000, Williams-Gray et al. 2007 / 2009 / 2013). Eine multizentrische Studie über insgesamt 1346 Parkinson-MCI-Patienten aus 8 verschiedenen Kohorten verweist sogar auf ein Vorherrschen mnestischer und visuell-räumlicher Defizite. So war der relative Anteil an Gedächtnisstörungen mit 13 % der höchste, gefolgt von visuell-räumlichen Beeinträchtigungen, von denen 11 % der Studienteilnehmer betroffen waren. Mit 10 % beschrieben exekutive- bzw. Aufmerksamkeitsdefizite den geringsten Anteil (Aarsland et al. 2010). Prospektive Forschungsarbeiten lassen überdies Zweifel am prognostischen Wert exekutiver Leistungseinschränkungen aufkommen. So konnten Williams-Gray und Kollegen (2009) in einer longitudinalen Studie über einen Zeitraum von 5,2 Jahren für keinen der erhobenen frontalen Leistungsparameter einen Zusammenhang zu einem erhöhten Konversionsrisiko feststellen. Prädiktiv für die Entwicklung einer Parkinson-Demenz waren indes eine herabgesetzte semantisch-kategoriale Ideenproduktion (nicht jedoch die phonematisch gestützte Wortgenerierung) und Beeinträchtigungen der visuokonstruktiven Fähigkeiten. Die unterschiedliche prognostische Qualität von semantischer und phonematischer Wortflüssigkeit lässt sich möglicherweise auf deren zumindest partiell differentes neuronales Korrelat zurückführen. Neben Funktionen, wie die kognitive Flexibilität und das Arbeitsgedächtnis, welche in beiden Aufgabentypen involviert sind, stellt die phonemisch gestützte Wortproduktion vermutlich höhere Anforderungen an eine frontale, strategische Steuerung des Abrufs unterschiedlicher Wortformen. Die semantisch-kategoriale Flüssigkeit erfordert hingegen v.a. den

Zugriff auf semantische Gedächtnisnetzwerke. Zwar scheinen Frontalhirnpatienten vergleichbare Defizite in beiden Flüssigkeitstests aufzuweisen, allerdings zeigen Patienten mit temporalen Schädigungen (z.B. Alzheimer-Demenz) signifikant stärkere Einbußen im Bereich des semantisch gestützten Wortabrufs (Henry und Crawford 2004, Monsch et al. 1994). Auch die Fähigkeit eine Figur abzuzeichnen, erfordert eine Vielzahl unterschiedlicher kognitiver Funktionen: Neben Planungsprozessen, die überwiegend auf linkslateralen, anterioren Strukturen beruhen, sind v.a. rechtsseitige und posterior-kortikal zu verortende visuell-räumliche Funktionen, wie die Formwahrnehmung oder das Abschätzen von Größe, räumlichen Relationen und Abständen besonders bedeutsam. Visuokonstruktive Störungen sind sowohl bei der Alzheimer-Demenz als auch bei der Parkinson-Krankheit mit strukturellen Veränderungen in temporo-parietalen sowie okzipitalen Arealen assoziiert (Cahn-Weiner et al. 1999, Garcia-Diaz et al. 2014, Melrose et al. 2013).

Im klinischen Alltag machen Klagen über Schwierigkeiten, neue Gedächtnisinhalte zu lernen oder auf bereits gespeicherte Informationen zuzugreifen, sicher den Großteil der subjektiven Beschwerdeschilderungen nicht-dementer Parkinson-Patienten aus. In der Literatur werden die mit der Parkinson-Krankheit assoziierten Gedächtniseinbußen vorwiegend als eher sekundäre, also zumindest partiell auf frontale Leistungsdefizite rückführbare Störungen beschrieben. Während eine Schädigung temporaler Strukturen mit primären mnestischen Defiziten einhergeht, also der Unfähigkeit eine Information zu erinnern, da diese gar nicht erst gespeichert wurde, beruhen die subkortikal / frontal innervierten Defizite mehr auf strategischen Störungen, d.h. Problemen der Organisation und Koordination der zu enkodierenden und abzurufenden Inhalte. Fokale frontale Schädigungen haben für gewöhnlich kein Vollbild eines amnestischen Syndroms zur Folge, sondern führen v.a. zu abrufbetonten Defiziten (Gershberg und Shimamura 1995, Shimamura et al. 1990). Immer dann, wenn der automatisierte, durch assoziative Verknüpfungen geleitete Zugriff auf den Gedächtnisspeicher misslingt, setzt ein höheres frontal gesteuertes Durchsuchen des Speichers ein. Der Frontallappen ist dabei von zentraler Bedeutung für die Auswahl und Anwendung strategischer Suchmechanismen, die Überwachung des Abrufprozesses sowie die adäquate zeitlich- / örtliche Kontexteinbettung der Gedächtnisinhalte (Gershberg und Shimamura 1995). Die Parkinson-assoziierten mnestischen Leistungseinbußen können aber, neueren Erkenntnissen zufolge, über diese sekundären, dysexekutiv bedingten Funktionsstörungen hinausgehen. So beschreibt eine Studie von Higginson und Kollegen (2005), dass bereits bei nicht dementen Parkinson-Patienten die Beeinträchtigungen im Bereich des gestützten Abrufs und der Rekognition eine vergleichbare Schwere wie freie Abrufstörungen erreichen können.

Bildgebende Studien untermauern die These heterogener über fronto-striatal innervierte Defizite hinausgehender mnestischer Störungen. So lässt sich bei Parkinson-Patienten, die unter einem amnestischen MCI leiden, eine Hypoperfusion in posterioren, parieto-okzipitalen Arealen beobachten (Nobili et al. 2009). Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen Alzheimer-ähnlichen strukturellen Veränderungen und den im Rahmen der Parkinson-Krankheit auftretenden Gedächtnisstörungen nachgewiesen werden (Brück et al. 2004).

Diese Studien verdeutlichen, dass eine Parkinson-Krankheit bereits in frühen Stadien von einem breit gefächerten kognitiven Störungsspektrum begleitet sein kann, welches möglicherweise auf eine ausgeprägte und noch nicht ausreichend verstandene ätiopathologische Heterogenität zurückzuführen ist. Die vor allem in jüngerer Vergangenheit zunehmenden Belege für globale kognitive Defizitkonstellationen, welche weit über die traditionell als Kernmerkmale verstandenen fronto-striatalen Funktionsstörungen hinausgehen, legen die Vermutung abgrenzbarer Phänotypen Parkinson-assoziiierter kognitiver Dysfunktion nahe, denen möglicherweise auch ein charakteristisches Verlaufsmuster und eine divergente Konversionsrate inhärent ist.

1.2 RISIKOFAKTOREN DER PARKINSON-DEMENZ

Eine möglichst frühe, exakte Prognose des zu erwartenden Krankheitsverlaufes ist nicht nur aus medizinischer Sicht, sondern auch für die Betroffenen und deren pflegende Angehörige von besonderer Bedeutung. So ermöglicht die Voraussage eines drohenden kognitiven Leistungsabbaus neben der frühzeitigen Initiierung einer passgenauen Behandlung auch eine rechtzeitige Auseinandersetzung mit notwendigen pflegerischen, finanziellen und sozialen Adaptationen.

Wie bereits in den vorangegangenen Abschnitten erwähnt, wurde wiederholt ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines PD-MCI und einem erhöhten Risiko einer Demenzentwicklung im späteren Verlauf nachgewiesen. Janvin und Kollegen (2006 a) konnten zeigen, dass 60 % der Patienten mit diskreten kognitiven Leistungseinbußen und lediglich 20 % der kognitiv uneingeschränkten Patienten im Verlauf von vier Jahren ein demenzielles Syndrom entwickelten. Allerdings sind die Verlaufsformen ausgesprochen inkonstant und nicht jegliche Form der Parkinson-assoziierten leichten kognitiven Störung kann als sicherer Hinweis für das baldige Einsetzen eines demenziellen Leistungsverfalls gewertet werden. Santangelo

und Kollegen (2015) beobachteten innerhalb eines dreijährigen Studienzeitraumes lediglich bei zwei der initial als leicht kognitiv beeinträchtigt diagnostizierten Patienten eine Parkinson-Demenz, während bei doppelt so vielen eine vollständige Regredienz und bei dem größten Anteil unveränderte Befunde erhoben wurden. In einer prospektiven longitudinalen Kohortenstudie von Pedersen et al. (2013) erwiesen sich im Verlauf der dreijährigen Beobachtung 22 % der initial zur MCI-Gruppe zugeordneten Teilnehmer als kognitiv uneingeschränkt. Damit war ein vollständig rückläufiger Befund nahezu gleich häufig zu verzeichnen wie die Konversion zu einem demenziellen Syndrom (27 %). Die Variabilität der Parkinson-assoziierten diskreten kognitiven Dysfunktion – ausgeprägt sowohl in Hinblick auf das klinische Erscheinungsbild als auch bezüglich der Progresswahrscheinlichkeit – führte zur Forderung, die breite Anwendung des MCI-Konzeptes als Sammelbegriff für jegliche Form diskreter kognitiver Leistungsabweichung, durch die Klassifizierung von unterschiedlichen Phänotypen sowie die Abgrenzung eines Prodromalstadiums der Parkinson-Demenz zu ersetzen (Leverenz et al. 2009, Martínez-Horta und Kulisevsky 2011, Williams-Gray et al. 2007 / 2009 / 2013). Einige Forschungsarbeiten konnten zeigen, dass vor allem „kortikale“ Defizitkonstellationen, wie z.B. „primäre“ Gedächtnisdefizite, visuell-räumliche und sprachliche Störungen, auf die Entwicklung einer Demenz hinweisen (Barker und Robbins 2010, Hobson und Meara 2004, Kehagia et al. 2010, Levy et al. 2002, Williams-Gray et al. 2007 / 2009 / 2013). Während die bereits sehr früh im Verlauf auftretenden (Kudlicka et al. 2011) und oftmals über einen langen Zeitraum konstant bleibenden exekutiven Leistungseinschränkungen (Muslimović et al. 2007) vermutlich überwiegend eine Folge catecholaminerger Veränderungen in fronto-striatalen Netzwerken darstellen, lassen sich derart globale Störungskonstmuster nicht allein auf Grundlage dopaminerner Dysfunktion erklären. Vielmehr besteht deren Substrat in einer kortikalen, v.a. parieto-okzipitalen wie temporalen Lewy-Körper-Last (Apaydin et al. 2002, Compta et al. 2011, Harding und Halliday 2001, Hurtig et al. 2000, Mattila et al. 1998 / 2000), oder in Alzheimer-typischen Veränderungen mit Beta-Amyloid (A β , A-Beta) Plaques und Tau-Protein Ablagerungen (Compta et al. 2011, Halliday et al. 2008, Jellinger 1997, Jellinger und Attems 2008). Eine „reine“ Parkinson-Pathologie, ohne zusätzliche neuropathologische Veränderungen, führt nur bei einem sehr geringen Anteil der Patienten zu einer (späten) demenziellen Entwicklung (Jellinger et al. 2002).

Sowohl im späteren Verlauf als auch bereits bei neu-diagnostizierten Parkinson-Patienten scheinen spezifische motorische Beschwerden mit Art und Umfang kognitiver Dysfunktion

assoziiert. So konnte im Rahmen eines PD-MCI ein Zusammenhang zwischen den medikamentös hoch-responsiven bradykinetischen Symptomen und exekutiven Leistungseinschränkungen, wie der kognitiven Umstellfähigkeit und Flexibilität, festgestellt werden. Das unterstreicht die Hypothese einer überwiegend dopaminergen Grundlage des Parkinson-assoziierten dysexekutiven Syndroms. Dopamin-unabhängige axiale Symptome sind indes mit einem weitreichenderen, auch mnestiche und visuell-räumliche Störungen umfassenden kognitiven Abbau korreliert (Domellöf et al. 2011, Poletti et al. 2012). Das Vorherrschen motorischer Beschwerden, welche überwiegend auf nicht-dopaminerge Systeme rückführbar sind, wie Gangstörungen, posturale Instabilität und bulbäre Symptome, wurden relativ konsistent in Verbindung mit einem fortschreitenden kognitiven Leistungsverfall gesehen (Alves et al. 2006, Burn et al. 2006, Levy et al. 2000, Uc et al. 2009, Williams-Gray et al. 2007).

Wiederholt wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen früh im Verlauf auftretenden Halluzinationen und einem rasch progredienten Abbau kognitiver Leistungsfähigkeit beobachtet (Aarsland et al. 2003 / 2004, Stern et al. 1993, Uc et al. 2009). Visuelle Halluzinationen betreffen ca. ein Viertel aller Parkinson-Patienten (Pappert et al. 1999) und reichen vom Empfinden der Anwesenheit einer Person, flüchtigen Passagehalluzinationen und illusionären Verkennungen bis hin zu ausgestalteten Bildern von Tieren, Objekten oder Menschen. Die Schwere und Prävalenz halluzinatorischer Symptomatik steigt mit zunehmender Erkrankungsdauer. Während nicht-demente Parkinson-Patienten die halluzinatorischen Sinneseindrücke zumeist adäquat einordnen können, mündet die Symptomatik bei Parkinson-Demenz-Patienten häufig auch in wahnhaften Vorstellungen (Fénelon et al. 2000). Als ursächlicher Faktor für diese psychotischen Symptome wurde u.a. eine dopaminerge Intoxikation hypersensitiver limbischer Rezeptoren diskutiert (Factor et al. 1995, Moskovitz et al. 1978). In jüngerer Vergangenheit wurde aber zunehmend die Annahme visueller Perzeptionsdefizite und damit einhergehende strukturelle wie funktionelle Veränderungen in okzipitalen, temporalen und parietalen Gehirnarealen postuliert (Goldman et al. 2014, Meppelink et al. 2009).

Zu den sehr häufig auftretenden Parkinson-assoziierten psychiatrischen Beschwerden zählen auch Parasomnien (Pacchetti et al. 2005). Schätzungsweise 33 bis 58 % aller Parkinson-Patienten leiden unter einer Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf-Verhaltensstörung (Gagnon et al. 2002). Diese ist charakterisiert durch besonders lebhaft, oft beängstigende Träume, die aufgrund einer mangelnden Atonie der Skelettmuskulatur zumeist in einfache,

z.T. aber auch komplexe motorische Bewegungsabläufe umgesetzt werden. Diese Störung scheint v.a. im Rahmen dopaminerg weniger responsiven, nicht-tremor-dominanten Phänotypen aufzutreten (Kumru et al. 2007, Postuma et al. 2008). Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung leiden unter einer stärker ausgeprägten posturalen Instabilität (Postuma et al. 2008) und einer häufig symmetrischen motorischen Symptomatik (Bliwise et al. 2010). Einige Forschungsarbeiten konnten auch einen Zusammenhang zwischen diesen Schlafstörungen und kognitiven Defiziten beobachten. So zeigen betroffene Patienten ein erhöhtes Risiko leichte kognitive Leistungseinbußen (Gagnon et al. 2009, Vendette et al. 2007) oder auch ein demenzielles Syndrom zu entwickeln (Marion et al. 2008, Postuma et al. 2012). Mit einer Prävalenz von bis zu 45 % stellen affektive Störungen eine der häufigsten nicht-motorischen Beschwerden dar (Übersicht in: Burn 2002). Depressive Störungen können zum einen als exogen, also als eine psychoreaktive Folge der mit der Parkinson-Krankheit einhergehenden ausgeprägten psychosozialen Belastungsfaktoren gesehen werden, sind aber wahrscheinlich auch Teil der neuropathologischen Prozesse der Parkinson-Krankheit und demnach als ein neuropsychiatrisches Symptom im Rahmen der Grunderkrankung einzuordnen. So gehen affektive Störungen der Erstmanifestation extrapyramidaler Symptome oft Jahre voraus (Leentjens et al 2003, Schuurman et al. 2002), was die Annahme einer Anpassungsstörung in Reaktion auf die Diagnosestellung oder die krankheitsbedingten Veränderungen in Frage stellt. Als ursächlich werden vielmehr eine Degeneration serotonerger und dopaminergener Signalwege im Bereich des limbischen Systems gesehen (Remy et al. 2005). Auch affektive Störungen gehen häufig mit einem motorischen Subtyp einher, der durch vorherrschend akinetisch-rigide sowie axiale Symptome gekennzeichnet ist (Reijnders et al. 2009, Schrag et al. 2001). Gleichzeitig korrelieren sie mit kognitiven Defiziten sowie einem erhöhten Demenzrisiko (Starkstein et al. 1992, Stern et al. 1993). Ätiologisch lässt sich dieser Zusammenhang möglicherweise auf Grundlage eines cholinergen Defizites erklären. So sind cholinerge Neurone des Nucleus tegmentalis pedunculopontinus, ein Zellverband des Hirnstamms, in die Steuerung von Gang und Körperhaltung involviert (Karachi et al. 2010). Auch nicht motorische Beschwerden wie kognitive Defizite (Bohnen und Albin 2011, Bohnen et al. 2003 / 2006) und Parkinson-assoziierte affektive Störungen (Bohnen et al. 2007) wurden in Zusammenhang mit einer cholinergen Denervierung kortikaler Strukturen gesehen.

1.3 PARKINSON-, LEWY-BODY- UND ALZHEIMER-DEMENZ – PARALLELEN UND UNTERSCHIEDE IN KLINIK UND NEUROPATHOLOGIE

Die Parkinson-, die Lewy-Körper- und die Alzheimer-Demenz weisen sowohl in ihrem klinischen Erscheinungsbild, als auch in ihrem neuropathologischen Korrelat einige Parallelen auf, welche eine sichere differentialdiagnostische Abgrenzung schwierig gestalten. Die Alzheimer-Demenz stellt die häufigste neurodegenerative Demenz dar und geht mit prominenten Gedächtnisdefiziten einher. Diese können neben dem freien zeitverzögerten Abruf, bereits früh im Verlauf auch die Enkodierung sowie die Speicherung betreffen. Außerdem leiden die Betroffenen unter Sprachstörungen, die von gehäuften Defiziten im Bereich der Wortfindung und Objektbenennung über Paraphasien bis hin zu Sprachverständnisstörungen reichen. Häufig zeigen sich auch visuell-räumliche Einschränkungen (inklusive Agnosie und Alexie) sowie exekutive Leistungsdefizite, welche insbesondere die Handlungsplanung, das schlussfolgernde Denken und die Problemlösefähigkeit betreffen. Bereits in initialen Stadien sind Unsicherheiten bei komplexen organisatorischen Anforderungen (z.B. finanzielle Angelegenheiten) zu beobachten. Im Verlauf geht dann auch die Fähigkeit, einfache Tätigkeiten des täglichen Lebens (z.B. Aufgaben im Haushalt) auszuführen, verloren. Ab dem mittleren Demenzstadium ist die Einsichts-, Entscheidungs- und Urteilsfähigkeit deutlich herabgesetzt, die Betroffenen sind oft unfähig ihre Emotionen und ihr Verhalten zu kontrollieren, was sich u.a. in aggressiven Ausbrüchen, perseverierendem und zwanghaftem Handeln sowie Rast- und Ruhelosigkeit äußern kann (Förstl 2011).

Die mit 10-15 % zweithäufigste (McKeith et al. 1996), jedoch im klinischen Alltag deutlich unterrepräsentierte, neurodegenerative Demenzform stellt die Lewy-Körper Demenz (*Dementia with Lewy Bodies*, DLB) dar. Die Spezifität der klinischen Diagnosestellung ist hoch, allerdings zeigt sich eine geringe Sensitivität. Das bedeutet, dass es in den meisten Fällen gelingt, eine klinische DLB-Diagnose post-mortem zu bestätigen, während jedoch ein Großteil der pathologisch verifizierten DLB-Fälle zu Lebzeiten nicht festgestellt oder als eine Alzheimer-Krankheit verkannt werden (McKeith et al. 2004, Nelson et al. 2010). Kernmerkmale dieser Demenzform sind ein fortschreitender kognitiver Leistungsverfall, welcher sich anfänglich in prädominierenden exekutiven und visuell-räumlichen Störungen äußert, rasch aber den Umfang eines globalen Demenzsyndroms erreicht, sowie Fluktuationen von Vigilanz bzw. Aufmerksamkeit und zumeist früh im Verlauf auftretende, ausgestaltete visuelle

Halluzinationen. Als die Diagnose stützend gelten u.a. häufige Stürze, Schlafstörungen, Depression und eine ausgeprägte Neuroleptika-Sensitivität (McKeith et al. 2005).

Die sich im Verlauf eines idiopathischen Parkinson-Syndroms entwickelnde Demenz wird als sehr heterogen beschrieben. Gemäß aktueller Diagnosekriterien (Emre et al. 2007) können, wie auch bereits bei der diskreten kognitiven Störung, neben Aufmerksamkeits- und exekutiven Teilleistungen, auch die visuell-räumlichen Funktionen und das Gedächtnis von progredienten Einbußen betroffen sein. Sprachliche Beeinträchtigungen bestehen vor allem in Wortfindungs- und Benennstörungen sowie Einschränkungen der Wortflüssigkeit, werden aber vergleichsweise selten beschrieben und sind von geringerem Umfang und Schwere wie beispielsweise die mit einer Alzheimer-Demenz einhergehenden Störungen von Expression und Verständnis. In Übereinstimmung mit dem PD-MCI wird auch bei der Parkinson-Demenz ein dysexekutives / subkortikales Störungsmuster als vorherrschend angesehen, allerdings lässt sich diese Prädominanz allenfalls in leichten bis mittleren Demenzstadien abgrenzen (Janvin et al. 2006 b). Zahlreiche Studien erkennen überdies keine substantiellen Unterschiede zwischen den kognitiven Leistungsprofilen der Parkinson-, Alzheimer- und Lewy-Körper-Demenz. Obgleich mit unterschiedlicher Häufigkeit können alle drei Demenzformen sowohl von einem frontal-subkortikalen als auch einer prädominierend kortikalen Störungskonstellation betroffen sein (Janvin et al. 2006 b). Auch wenn einige Autoren der Parkinson-Demenz eine vornehmlich frontal innervierte Gedächtnisstörung bei relativem Erhalt von Rekognition und gestütztem Abruf zuschreiben, gibt es auch zahlreiche Nachweise Alzheimer-ähnlicher, die Enkodierung und Speicherung betreffender mnestischer Leistungseinschränkungen (Higginson et al. 2005, Weintraub et al. 2004, Whittington et al. 2006, Übersicht in: Whittington et al. 2000). Eine Differenzierung der Demenzerkrankungen allein anhand des neuropsychologischen Testprofils ist folglich schwierig und gelingt am ehesten in frühen Krankheitsstadien sowie vielmehr unter Berücksichtigung der Unterschiede im relativen Störungsausmaß spezifischer Funktionsbereiche, denn anhand qualitativer Verschiedenheit. So scheint die Alzheimer-Demenz von Synucleinopathien (hierunter werden u.a. Morbus Parkinson und die Lewy-Körper-Demenz gezählt) dahingehend unterscheidbar, dass letztere von stärker ausgeprägten exekutiven Leistungseinbußen, wie z.B. einer höheren Perseverationsneigung, stärker ausgeprägten Defiziten der Konzepterstellung und Umstellungsfähigkeit (Aarsland et al. 2003, Doubleday et al. 2002, Litvan et al. 1991) sowie prominenteren visuell-perzeptiven und -konstruktiven Leistungseinbußen (Cormack et al. 2004, Noe et al. 2004) begleitet sind. Dahingegen sind Störungen spezifischer Gedächtnisparameter, wie z.B. der relativ zur Lernleistung gemessene

Informationsverlust nach Zeitverzögerung oder eine herabgesetzte Rekognitionsleistung (Litvan et al. 1991, Noe et al. 2004) bei einer Alzheimer-Krankheit früher im Verlauf und z.T. auch in schwererer Ausprägung zu konstatieren. Anders das kognitive Beschwerdeprofil der Parkinson-Demenz und Lewy-Körper-Demenz: es ist in weiten Teilen sowohl qualitativ als auch quantitativ derart kongruent, dass auf dessen Grundlage eine valide differentialdiagnostische Einordnung kaum gelingen kann. Eine Möglichkeit der Separierung besteht in der Chronologie der Symptome. So geht man davon aus, dass bei einer Demenz mit Lewy-Körperchen der kognitive Leistungsverfall spätestens innerhalb eines Jahres nach oder auch bereits vor der initialen motorischen Symptomatik einsetzt, während die Parkinson-Demenz sich im späteren Verlauf, also im Rahmen eines für zumindest 12 Monate lang andauernden und als idiopathisches Parkinson-Syndrom identifizierten extrapyramidal-motorischen Syndroms entwickelt (McKeith und Mosimann 2004). Wenngleich sich dieses Kriterium nicht sicher einem biologischen Korrelat zuordnen lässt, sondern vielmehr auf diagnostischer Gewohnheit basiert und folglich auch als willkürlich kritisiert wurde, empfiehlt das internationale DLB-Konsortium, mit Blick auf eine einheitliche und somit vergleichbare wissenschaftliche Datenerhebung, auch weiterhin dessen konsistente Anwendung (McKeith und Mosimann 2004, McKeith et al. 2005). Abgesehen von den Besonderheiten in der zeitlichen Verlaufscharakteristik finden sich nur vereinzelt Hinweise auf sehr diskrete Abweichungen klinischer Merkmale. So sind DLB-Patienten etwas häufiger von symmetrischen extrapyramidal-motorischen Symptomen und stärker ausgeprägter Rigidity betroffen (Gnanalingham et al. 1997). Beide Demenzformen weisen im Vergleich zu Parkinson-Patienten ohne kognitive Leistungseinbußen ein stärker ausgeprägtes dopaminerg nicht responsives Störungsprofil mit prominenter posturaler Instabilität und Gangstörungen auf (Burn et al. 2003). Obgleich psychotische, insbesondere wahnhaftige Symptome bei der Lewy-Körper Demenz häufiger zu beobachten sind als im Rahmen eines Parkinson-Syndroms (Klatka et al. 1996), sind diese in ihrer klinischen Charakteristik nicht differenzierbar. Bei beiden Erkrankungen bestehen sie zumeist in detailreichen und lebhaften, visuellen wie akustischen Halluzinationen, oftmals in Form von Menschen, Tieren oder Objekten (Aarsland et al. 2001, Mosimann et al. 2006). Außerdem können beide Demenzerkrankungen auch von paranoid gefärbten wahnhaften Störungen begleitet sein (Aarsland et al. 2001). Störungen der Aufmerksamkeit, inklusive der als besonders hinweisend auf eine Lewy-Körper-Demenz geltenden Aufmerksamkeitsfluktuationen, zeigten sich gemäß einer Studie von Ballard und Kollegen (2002) sowohl hinsichtlich ihrer Prävalenz als auch mit Blick auf ihre Phänomenologie vergleichbar. Bei beiden Demenzformen waren deutliche Beeinträchtigungen im Bereich der

tonischen Aktivierung und Vigilanz sowie eine erheblich herabgesetzte Stabilität der Reaktionslatenzen zu beobachten. Allerdings war die Störungsschwere bei Lewy-Körper-Demenz-Patienten ohne motorische Parkinson-Symptomatik geringer ausgeprägt und Parkinson-Patienten ohne demenzielles Syndrom zeigten keine derart erhöhte Schwankungsbreite, dass eine fluktuierende Symptomatik anzunehmen war. Die mithilfe eines Angehörigenfragebogens erhobenen Charakteristika kognitiver Fluktuation, einschließlich Störungen der Vigilanz und Wachheit sowie Phasen desorganisierten Sprechens erwiesen sich jedoch als reliables Differenzierungsmerkmal zwischen einer Lewy-Körper- und Alzheimer-Demenz. So waren hiervon 63 % der Lewy-Körper-Demenz-Patienten, jedoch nur 12 % der Alzheimer-Demenz-Patienten betroffen (Ferman et al. 2004). Auch die REM-Schlafverhaltensstörung ist nicht als Unikum der Lewy-Körper-Demenz, sondern vielmehr als ein Symptom der Synucleinopathien zu verstehen. Im Rahmen einer Lewy-Körper-Demenz ist diese Parasomnie zwar am häufigsten zu beobachten, sie wird aber auch bei der Parkinson-Krankheit beschrieben und kann einer vollständigen klinischen Manifestation beider Syndrome Jahre bis Jahrzehnte vorausgehen (Boeve et al. 2001, Übersicht in: Boeve et al. 2007).

Diese in weiten Teilen überlappenden klinischen Charakteristika sind vermutlich auf die morphologischen Parallelen zurückzuführen. Besonders die Lewy-Körper- und die Parkinson-Demenz sind histopathologisch schwer unterscheidbar. Das wohl bedeutendste neuropathologische Korrelat beider Störungsbilder stellt die Akkumulation intraneuronaler, zytoplasmatischer Einschlusskörper, sogenannter Lewy-Körperchen, sowie auch Aggregate in den Neuriten und Axonen (Lewy-Neuriten) dar. Deren Hauptbestandteil ist Alpha-Synuclein, ein präsynaptisches neuronales Protein, welches in unterschiedlicher Weise, z.B. durch pathologische Formveränderung, Aggregation und Ausbreitung, zur Pathogenese der Synucleinopathien (hierzu zählen: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, Lewy-Körper-Demenz und Multiple-System-Atrophie) beiträgt (Spillantini et al. 1997 / 1998, Stefanis 2012). Gemäß der Einteilung nach Braak sind diese in den frühesten Stadien der klinisch manifesten Parkinson-Krankheit (Braak-Stadien 3-4) auf die Substantia nigra und andere Strukturen des Mesencephalons sowie des basalen Vorderhirns begrenzt, breiten sich dann einem charakteristischen Muster folgend immer weiter aus, bis sie in den Endstadien neokortikale Areale erreichen (Braak-Stadien 5-6) (Braak et al. 2002 / 2003). Einige klinisch-pathologische Studien postulieren, dass diese kortikale Affektion bei beiden Störungsbildern das primäre Substrat des kognitiven Verfalls darstellt (Apaydin et al. 2002, Hurtig et al. 2000, Tsuboi und

Dickson 2005). So wurde wiederholt nachgewiesen, dass mit wachsender limbischer sowie kortikaler, insbesondere temporaler Läsionslast auch das Ausmaß kognitiver Beeinträchtigung steigt (Apaydin et al. 2002, Braak et al. 2005, Harding und Halliday 2001, Hurtig et al. 2000, Kövari et al. 2003, Mattila et al. 1998 / 2000). Die Lewy-Körper-Pathologie lässt sich sowohl hinsichtlich des Schweregrades als auch mit Blick auf das kortikale Verteilungsmuster nur schwerlich zwischen der Parkinson- und Lewy-Körper-Demenz differenzieren (Harding und Halliday 2001). Allenfalls zeigen sich sehr diskrete und lediglich den Umfang betreffende Unterschiede in spezifischen Hirnregionen. So ist die Lewy-Körper-Demenz von einer akzentuierten temporalen Pathologie betroffen, welche mit den früh im Verlauf auftretenden ausgestalteten visuellen Halluzinationen assoziiert ist (Harding et al. 2002), während bei Parkinson-Demenz-Patienten eine erhöhte Vulnerabilität monoaminerger Neuronen des Hirnstamms die Prädominanz motorischer Beschwerden erklären könnte (Tsuboi und Dickson 2005). Einige Studien konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Lewy-Körper Dichte oder Lokalisation und dem Ausmaß bzw. dem Zeitpunkt initialen Auftretens kognitiver, psychiatrischer oder Verhaltensstörungen beobachten. Das legt die Vermutung nahe, dass Alpha-Synuclein Pathologie alleine kein ausreichendes pathogenetisches Erklärungsmodell der Schwere bzw. der Verlaufscharakteristik demenziellen Abbaus darstellt (Colosimo et al. 2003, Gómez-Tortosa et al. 1999). In bis zu 60 % neuropathologisch bestätigter Alzheimer-Fälle (Hamilton 2000) finden sich neben den pathophysiologischen Kernmerkmalen in Form einer extrazellulären Ablagerung des Beta-Amyloid Peptides sowie Zytoskelett-Veränderungen (neuritische Plaques, Neurofibrillendegeneration) mit Bildung doppelhelixartiger Filamente aus abnorm hyperphosphorylierten Tau-Protein-Triplets (Braak und Braak 1991), auch Alpha-Synuclein Pathologie, überwiegend im Bereich des medialen Temporallappens (Mikolaenko et al. 2005). Möglicherweise sind nigrale Lewy-Körperchen für das im Spätverlauf der Alzheimer-Krankheit oftmals beobachtbare Parkinsonoid sowie für weitere klinische Parallelen zu den Synucleinopathien, wie z.B. visuelle Halluzinationen und Apathie, verantwortlich (Galvin et al. 2006).

Umgekehrt stellt Alzheimer-Pathologie, primär in Form von Amyloid Ablagerungen, selten auch begleitet von mäßiger Tauopathie (Kotzbauer et al. 2012), ein Korrelat der Parkinson- und Lewy-Körper-Demenz dar und ist oftmals derart umfassend, dass sie die pathologischen Kriterien einer konkomitierenden Alzheimer-Krankheit erfüllt (Armstrong et al. 2000, Sabagh et al. 2009). Alzheimer-typische Veränderungen lassen Rückschlüsse sowohl auf die Ausprägung als auch auf die Phänomenologie kognitiver Beeinträchtigung zu (Jellinger et al. 2002, Kraybill et al. 2005). Im Vergleich zu einer reinen Alpha-Synuclein-Pathologie

geht der von Alzheimer-Veränderungen betroffene Störungstyp mit stärker ausgeprägten mnestischen sowie sprachlichen Leistungseinbußen und einem rascher fortschreitenden kognitiven Leistungsverfall einher. Dahingegen ist eine reine Lewy-Körper Pathologie mit einer eher subkortikal anmutenden, dysexekutiven Defizitkonstellation assoziiert (Kraybill et al. 2005). Eine ähnliche Arbeit von Sabbagh und Kollegen (2009) konnte außerdem einen späteren Erkrankungsbeginn sowie ein früher einsetzendes demenzielles Syndrom bei Parkinson-Patienten mit zusätzlicher Alzheimer-Pathologie nachweisen. Die Alzheimer-typischen Veränderungen sind mit der Dichte kortikaler Lewy-Körperchen assoziiert, was einen synergetischen Effekt zwischen diesen beiden pathogenetischen Prozessen vermuten lässt (Mikolaenko et al. 2005). Evidenz hierfür ergibt sich auch aus dem Nachweis, dass Träger der Apolipoprotein E-ε4 Allels, ein Genotyp der ein erhöhtes Risiko an Alzheimer zu erkranken impliziert, ein signifikant höheres Ausmaß kortikaler Alpha-Synuclein Pathologie aufweisen (Mattila et al. 2000). Die verglichen mit dem idiopathischen Parkinson-Syndrom höhere Plaquedichte bei der Lewy-Körper-Demenz wird als ein möglicher Grund für den aggressiveren Verlaufstyp sowie das frühere Auftreten demenziellen Abbaus gewertet (Harding und Halliday 2001).

Das vorherrschende pathogenetische Korrelat der Parkinson-Krankheit in Form eines Untergangs Dopamin-produzierender Nervenzellen der Substantia Nigra wurde wiederholt in Zusammenhang mit Parkinson-assoziiierter kognitiver Dysfunktion gebracht. Wie bereits in Kapitel 1.1 ausführlich dargelegt, lassen sich einige Aspekte der im Rahmen des Morbus Parkinson traditionell als vorherrschend verstandenen exekutiven Leistungseinbußen durchaus auf eine dopaminerg induzierte Dysfunktion, vor allem dorsolateral-präfrontaler Regelkreise, zurückführen. Kognitive Teilleistungen, die mit diesen striato-kortikalen Rückkopplungsschleifen assoziiert sind, wie z.B. Flexibilität und Konzeptwechsel im Kontext von Planungs- und Problemlöseaufgaben oder das Arbeitsgedächtnis, sind oftmals bereits in frühen Krankheitsstadien defizitär und können von der Restitution dopaminergischer Transmission profitieren (Cools et al. 2003, Costa et al. 2009). Die bei einer Parkinson-Krankheit ebenfalls häufig beobachtbaren Beeinträchtigungen mnestischer Teilleistungen scheinen hingegen durch dopaminerge Substitution nicht beeinflussbar (Kulisevsky et al. 1996). Eine höhere pathogenetische Relevanz wird dem cholinergen Transmittersystem zugesprochen (Emre 2003). Eine Degeneration cholinergischer Zellverbände stellt kein Spezifikum der Alzheimer-Demenz dar. Auch Patienten, die an Parkinson-assoziierten kognitiven Defiziten oder einer Lewy-Körper-Demenz leiden, profitieren von einer pharmakologischen Beeinflussung des cholinergen Systems (Aarsland et al. 2002, Mori et al. 2012). Im Vergleich zur Alzheimer-

Demenz ist die cholinerge Denervierung des Neokortex bei Parkinson-Demenz-Patienten sogar umfassender und stärker ausgeprägt (Bohnen et al. 2003). Die bei einer Parkinson-Krankheit beobachtbare Degeneration des für die cholinerge Versorgung des Neocortex verantwortlichen Nucleus Basalis Meynert (Tagliavini et al. 1984, Whitehouse et al. 1983) korreliert mit kognitiver Dysfunktion (Perry et al. 1985). Im Gegensatz zur Alzheimer-Krankheit sind neben den dem basalen Telencephalon entstammenden cholinergen Bahnen auch der Nucleus tegmentalis pedunculopontinus, mit cholinergen Projektionen u.a. zu thalamischen Kernen und dem Cerebellum, von einem Zelluntergang betroffen (Gai et al. 1991). Ähnlich jedoch wie die dopaminerge Dysfunktion striato-kortikaler Rückkopplungsschleifen stellt auch das cholinerge Defizit der Parkinson-Krankheit ein Substrat v.a. exekutiver- und Aufmerksamkeitsstörungen dar, wohingegen mnestiche Leistungseinbußen nicht darauf zurückzuführen sind (Bohnen et al. 2006).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich der durch dysexekutive Störungen dominierte frühe Parkinson-assoziierte Leistungsverfall, zumindest in Anteilen, auf Grundlage einer rein subkortikalen Pathologie erklären lässt. Das globale Störungsbild eines demenziellen Syndroms geht allerdings zumeist über das frontale Muster hinaus und lässt folglich ein komplexeres Substrat vermuten. In einer klinisch-pathologischen Studie von Galvin und Kollegen (2006) ließ sich bei 24% der kognitiv beeinträchtigten Parkinson-Patienten Alpha-Synuclein Pathologie ausschließlich im Bereich des Hirnstamms beobachten, ohne signifikante kortikale Affektion oder Alzheimer-typische Veränderungen. Allerdings verwies die „Clinical Dementia Rating Scale“ (CDR) bei dieser Gruppe auch lediglich auf diskrete kognitive Beeinträchtigungen bzw. eine allenfalls fragliche Demenz (CDR = 0,5).

Angesichts dieser substantiellen klinischen wie morphologischen Parallelen, welche eine differentialdiagnostische Abgrenzung mehr auf Grundlage des relativen Anteils sowie der zeitlichen Verlaufsstruktur klinischer Charakteristika, denn auf Basis qualitativer Unterschiede zulassen, empfehlen einige Autoren anstelle von nosologischen Entitäten von Phänotypen eines gemeinsamen Ursachenspektrums auszugehen. Dieses erstreckt sich von einer auf subkortikale Strukturen begrenzten Alpha-Synuclein Pathologie bis hin zu diffuser neokortikaler und limbischer Lewy-Körper-Pathologie mit konkomitierenden senilen Plaques und Taupathologie (Aarsland et al. 2004, McKeith und Mosimann 2004, McKeith 2007). Ein solches Kontinuum stellt auch einen Erklärungsansatz für die klinische Variabilität der Parkinson-Krankheit dar. Halliday und Kollegen (2008) postulieren drei pathophysiologische Phänotypen der Parkinson-Krankheit: bei Patienten mit relativ frühem Erkrankungsbeginn und einem klassischen, sehr langsam progredienten Krankheitsverlauf, folgte die

Verbreitung der Lewy-Körperchen den hierarchischen Braak-Stadien. 25 % zeigten ein frühes demenzielles Syndrom, im Sinne einer Lewy-Körper-Demenz und wiesen eine sehr schwere kortikale Läsionslast auf. Eine dritte Gruppe hatte einen späten Erkrankungsbeginn, eine kurze Überlebensdauer und ein umfassendes klinisches Störungsprofil. Die pathophysiologischen Veränderungen bestanden hier neben limbischen und kortikalen Lewy-Körperchen auch in Alzheimer-typischen Veränderungen.

1.4 LIQUORBIOMARKER PARKINSON-ASSOZIIERTER KOGNITIVER STÖRUNGEN

Trotz zunehmender Hinweise, dass Liquorbiomarker auch im Rahmen der Parkinson-Krankheit bzw. der damit einhergehenden kognitiven Leistungseinbußen einen vielversprechenden diagnostischen Beitrag leisten können, fanden diese bislang keinen Eingang in aktuelle Forschungs- und Diagnosekriterien. Eine Validierung sensitiver neurochemischer Parameter, welche die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen des Parkinson-assoziierten kognitiven Leistungsverfalls abbilden, könnten möglicherweise eine prognostische Einschätzung in prodromalen Stadien stützen und eine frühe, präsymptomatische Behandlung des drohenden demenziellen Abbaus initiieren. Ferner ist auch denkbar, dass sie zur Abgrenzung unterschiedlicher Störungsbilder beitragen bzw. zwischen krankheitsimmanenten, potentiell fortschreitenden kognitiven Leistungseinbußen und den bei einer Parkinson-Krankheit auch häufig nur sekundären, beispielsweise auf medikamentös bedingte Schwankungen oder motorische Beschwerden rückführbaren, Leistungsabweichungen differenzieren.

Mit dem im Liquor messbaren Alpha-Synuclein, lässt sich möglicherweise das primäre neurobiologische Substrat der Parkinson-Krankheit abbilden. Der Liquorparameter vermag zwar nicht zwischen der Parkinson-Krankheit und der Lewy-Körper-Demenz zu unterscheiden (Gao et al. 2015), allerdings zeigt sich bei beiden Synucleinopathien eine geringere Liqorkonzentration als bei der Alzheimer-Demenz (Hong et al. 2010, Lim et al. 2013). Außerdem ließ sich bei Parkinson-Patienten ein signifikant geringeres Alpha-Synuclein-Level als bei neurologisch gesunden Kontrollprobanden feststellen (Buddhala et al. 2015). Forschungsergebnisse unserer Arbeitsgruppe stellen den diagnostischen Beitrag dieses Liquorparameters jedoch in Zweifel. Oeckl und Kollegen (2016) konnten mit Hilfe einer massenspektrometrischen Untersuchung zeigen, dass die in den bisherigen Forschungsarbeiten mehrheitlich angewandten *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA)-Verfahren Alpha-

Synuclein möglicherweise nicht mit ausreichender Spezifität messen. So konnte nachgewiesen werden, dass der Großteil des im Liquor gemessenen Alpha-Synucleins dem Blut entstammt. Die reine Liquorkonzentration erwies sich zwischen Patienten mit Parkinson-Krankheit und neurologisch gesunden Kontrollen als nicht signifikant divergent.

Die Rolle dieses Biomarkers bei Parkinson-assoziiertem kognitiven Leistungsverfall wurde bislang nur in wenigen Arbeiten adressiert. In einer longitudinalen Studie wurde zwar eine im Krankheitsverlauf fortschreitende Abnahme des Liquorparameters beschrieben, der Progress kognitiver Leistungseinbußen war jedoch negativ mit Alpha-Synuclein assoziiert (Stewart et al. 2014). Übereinstimmend hiermit beobachteten auch Hall et al. (2015), dass eine höhere Konzentration dieses Biomarkers mit einem rascheren Fortschreiten sowohl kognitiven Verfalls als auch motorischer Symptomschwere einherging. Unterschiede in der Alpha-Synuclein-Konzentration lassen möglicherweise auch Rückschlüsse auf das heterogene Muster Parkinson-assoziiertter kognitiver Dysfunktion zu. So konnten Compta und Kollegen (2015) beobachten, dass ein hohes Level dieses Biomarkers mit posterior-kortikal zu verortenden Störungen assoziiert war, wohingegen frontale Leistungseinbußen von einer reduzierten Liquorkonzentration begleitet waren.

In Konkordanz mit den zahlreichen klinisch-pathologischen Studien (siehe Kapitel 1.3), welche das Substrat des mit Parkinson einhergehenden kognitiven Leistungsverfalls in einem synergetischen Zusammenspiel von kortikalen Lewy-Körper-Aggregaten und Alzheimer-typischen Veränderungen, wie senilen Plaques oder seltener auch Neurofibrillenbündel, sehen (Compta et al. 2011, Mikolaenko et al. 2005), konnten auch sehr konsistent entsprechende Veränderungen der Neurodegenerationsmarker im Liquor erhoben werden. So ist bei der Parkinson-Demenz die Liquorkonzentration sowohl des Gesamt-Tau (*total Tau*, t-Tau) als auch des phosphorylierten Tau-Proteins (p-Tau) höher und die Amyloid-Beta₁₋₄₂-Konzentration niedriger als bei Parkinson-Patienten mit intaktem kognitiven Leistungsprofil (Compta et al. 2009, Mollenhauer et al. 2006). Wiederholt wurden auch Zusammenhänge zwischen diesen Liquorparametern und den Leistungen in spezifischen kognitiven Domänen postuliert. So stellen diese insbesondere ein Korrelat kortikaler Defizite wie z.B. mnestischer Leistungseinbußen dar, ferner ließen sich aber auch Assoziationen zu subkortikal anmutenden kognitiven Leistungsbeeinträchtigungen feststellen (Alves et al. 2010, Compta et al. 2009, Leverenz et al. 2011, Yarnall et al. 2014). Longitudinale Beobachtungen finden sich bislang nur vereinzelt, diese belegen jedoch übereinstimmend, dass ein niedriges Amyloid-Beta₁₋₄-Level auf einen fortschreitenden kognitiven Abbau hinweist, während hingegen

weder das t-Tau- noch das p-Tau-Level einen kritischen Einfluss auf die Störungsprogredienz zu haben scheinen (Alves et al. 2014, Bäckström et al. 2015, Compta et al. 2013). Neben Alpha-Synuclein, Tau und Beta-Amyloid soll in vorliegender Arbeit auch ein weiterer, vielversprechender Biomarker adressiert werden. So konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass SerpinA1, ein antiinflammatorisches Akute-Phase-Protein der Serpin-Familie, welches in der Lage ist, die an Entzündungsprozessen beteiligten Enzyme, sog. Serinproteasen zu inhibieren, mit der demenziellen Entwicklung im Rahmen einer Parkinson-Krankheit assoziiert ist. So ist bei Parkinson-Patienten mit uneingeschränkter kognitiver Leistungsfähigkeit und Parkinson-Demenz-Patienten eine divergente Sialylierung der SerpinA1-Isoformen beobachtbar. Das Level der sauersten SerpinA1 Isoform war im Liquor der Parkinson-Demenz-Patienten signifikant höher als bei nicht-dementen Patienten (Halbgebauer et al. 2016, Jesse et al. 2012). Nielsen und Kollegen (2007) konnten auch bei Lewy-Körper-Demenz-Patienten eine erhöhte Liquorkonzentration von SerpinA1 feststellen. Ein prädiktiver Wert im Rahmen der Parkinson-Demenz kann diesem Protein angesichts des aktuellen Forschungsstandes lediglich hypothetisch zugesprochen werden und bedarf zukünftig noch umfassender Validierung. Im Rahmen vorliegender Arbeit sollen die bisher auf Querschnitterhebungen beruhenden Erkenntnisse um longitudinale Beobachtungen erweitert werden.

1.5 FRAGESTELLUNGEN

Die ausgeprägte klinische Variabilität der Parkinson-Krankheit sowie der damit einhergehenden kognitiven Dysfunktion, macht die Komplexität der bislang sicher noch unzureichend verstandenen Pathogenese ersichtlich. Bereits frühe Stadien der Parkinson-Krankheit können von einem breit gefächerten Spektrum diskreter kognitiver Leistungseinbußen begleitet sein (Litvan et al. 2012), welche aber nicht zwangsläufig einem steten Progress folgend, in einem demenziellen Syndrom münden (Pedersen et al. 2013, Santangelo et al. 2015). Sieht man, ähnlich wie bei der Alzheimer-Krankheit, die Parkinson-assoziierten diskreten kognitiven Leistungsschwächen als ein Prodromalstadium der Parkinson-Demenz an, impliziert man damit, dass jegliche Form kognitiver Dysfunktion durch linearen Zuwachs der Störungsschwere das Ausmaß eines demenziellen Syndroms erreicht. Der Zeitraum zwischen den ersten, mit den Alltagskompetenzen noch nicht signifikant konfundierenden kognitiven Leistungseinschränkungen und dem Beginn einer Demenz ist aber sehr variabel, erstreckt sich von wenigen Jahren bis hin zu mehreren Jahrzehnten (Aarsland et al. 2007 / 2011 / 2011, Williams-Gray et al. 2007 / 2009 / 2013). Diese Beobachtung wird gestützt durch die

Evidenz für ein klinisch-pathologisches Kontinuum, dessen Extreme auf der einen Seite durch eine rein subkortikale Pathologie, begleitet von diskreten, in ihrer Ausprägung lange konstant bleibenden v.a. exekutive- und Aufmerksamkeitsfunktionen betreffenden Leistungseinbußen beschrieben ist, wohingegen das entgegengesetzte Ende des Spektrums in einer rasch progredienten globalen und häufig mit psychiatrischen sowie Verhaltensstörungen vergesellschafteten Defizitkonstellation besteht, welche auf diffuser kortikaler Lewy-Körperchen und Lewy Neuriten-Last sowie einer ausgeprägten konkomitierenden Alzheimer-Pathologie fußt (Apaydin et al. 2002, Galvin et al. 2006, Halliday et al. 2008, Jellinger et al. 2002, Kraybill et al. 2005, Mattila et al. 2000). Das unterstreicht die Notwendigkeit, den Parkinson-MCI Begriff, welcher der Beschreibung des gesamten Spektrums von diskreten, die Kriterien einer Demenz (noch) nicht erfüllenden kognitiven Leistungseinbußen dient, durch die Annahme heterogener, in ihrer Befundkonstellation, Verlaufscharakteristik und zugrundeliegenden Pathologie unterscheidbarer Syndrome zu ersetzen. Die von Litvan und Kollegen (2012) veröffentlichten MCI-Kriterien, schlagen eine Subtypen-Gruppierung vor, welche auf die ursprünglich der Alzheimer-Forschung entstammenden Parzellierung mnestischer und nicht-mnestischer Profile verzichtet und lediglich zwischen „single-domain“ und „multiple-domain“ unterscheidet. Darüber hinaus wird eine Spezifizierung der betroffenen Domänen empfohlen. Allerdings kann vermutet werden, dass durch eine alleinige dichotome Unterteilung eigentlich sehr divergente Störungskonstellationen, denen möglicherweise auch eine unterschiedliche Verlaufscharakteristik inhärent ist, zu einem Störungstyp zusammengefasst werden. Allerdings erscheint auch die klinische und wissenschaftliche Praktikabilität sowie der prognostische Nutzen einer erschöpfenden Aufzählung aller bei der jeweiligen Person betroffener kognitiver Leistungsbereiche fraglich, zumal es sich um einen rein beschreibenden Diagnosealgorithmus ohne Bezug zu dem zu erwartenden Verlauf handelt und ferner die statistische Vergleichbarkeit durch eine derart große Anzahl klein besetzter Untergruppen wesentlich erschwert wird. Die klassische MCI Subgruppierung kommt der Forderung einer Identifikation prognostisch wertvoller MCI-Phänotypen vermutlich näher, indem sie mnestische und nicht-mnestische Störungsbilder trennt und damit einen wichtigen Prädiktor des fortschreitenden kognitiven Verfalls berücksichtigt. Allerdings erfolgt hiermit keine Unterscheidung „primärer“, die Konsolidierung und Speicherung betreffender mnestischer Störungen von möglicherweise frontostriatal innervierten, sekundären Abrufschwierigkeiten. Demzufolge ist anzunehmen, dass auch mit dieser Unterteilung das vermutlich sehr heterogene Substrat sowie die damit einhergehenden differenzen

Verlaufsformen, kortikaler und subkortikaler kognitiver Störungen nicht ausreichend berücksichtigt werden.

Vor diesem Hintergrund sollen in vorliegender Arbeit folgende Fragestellungen geprüft werden:

- A.1: Gehen die gemäß Litvan et al. (2012) bzw. Winblad et al. (2004) gebildeten MCI-Phänotypen mit einer divergenten Progredienzwahrscheinlichkeit einher?
- A.2: Werden im Rahmen der klassischen MCI-Kategorisierung (nach Winblad et al. 2004) divergente mnestiche Phänotypen in einen MCI-Subtyp integriert?
- A.3: Lassen sich in vorliegendem Patientenkollektiv, primäre mnestiche Defizite und weitere kortikal anmutende Einschränkungen bereits im Stadium diskreter kognitiver Dysfunktion feststellen und von einem eher frontostriatal innervierten Beschwerdeprofil abgrenzen?
- A.4: Unterscheiden sich diese distinkten kognitiven Prägnanztypen auch in klinischen, soziodemographischen oder neurochemischen Merkmalen? Erlaubt diese Parzellierung eine Aussage über das Progressrisiko und stützt so die Identifikation eines Prodromalstadiums sowie dessen Abgrenzung von stabileren Phänotypen Parkinson-assoziiertes leichter kognitiver Störung?
- A.5: Lassen sich einzelne kognitive, klinische, soziodemographische oder neurochemische Merkmale identifizieren, welche eine drohende demenzielle Entwicklung prädictieren?

Die sehr heterogenen Verlaufsprofile Parkinson-assoziiertes kognitiver Dysfunktion erfordern die Definition prädictiver Merkmale. Eine Abgrenzung dieser möglicherweise auch auf divergenten pathogenetischen Mechanismen basierenden Verlaufstypen kann neben einer genauen klinischen und neuropsychologischen Charakterisierung auch durch die Definition von Biomarkern gestützt werden. Im Idealfall würde eine Validierung biologischer Merkmale die Identifikation eines drohenden kognitiven Leistungsverfalls bereits im prä-demenziellen Stadium ermöglichen oder im späteren Verlauf die differentialdiagnostische Einordnung unterstützen und wäre somit sowohl für die klinische Versorgung von Parkinson-Patienten als auch für eine Vereinheitlichung der Forschungskriterien von großer Bedeutung. Im Rahmen des Alzheimer-MCI Konzeptes sind Biomarker in Form von Liquorparametern und bildmorphologischen Veränderungen bereits fest etablierter Bestandteil der Forschungskriterien (Albert et al. 2011). Zu potentiellen Liquormarkern Parkinson-assoziiertes kognitiver

Störungen gibt es zwar, wie in Kapitel 1.4 angeführt, ebenso zahlreiche Forschungsarbeiten, diese fanden jedoch aufgrund der oftmals zu niedrigen Fallzahl, der zumeist undifferenzierter neuropsychologischen Beschreibung und dem Fehlen longitudinaler Beobachtungen bislang keinen Eingang in die aktuellen Diagnose- und Forschungskriterien (Litvan et al. 2012). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll anhand umfassender longitudinaler, neuropsychologischer Untersuchungen eine möglichst erschöpfende Beschreibung aller, bei einer Parkinson-Krankheit potentiell beeinträchtigter, kognitiver Funktionen sowie deren Veränderung im Verlauf erfolgen und eine mögliche Assoziation zu neurochemischen Merkmalen geprüft werden. Im Detail sollen folgende Fragestellungen eruiert werden:

- B.1: Unterscheiden sich die von unterschiedlich stark ausgeprägter kognitiver Dysfunktion betroffenen Parkinson-Patienten sowie die verschiedenen Demenzformen hinsichtlich der Liquorkonzentration der Neurodegenerationsmarker Amyloid-Beta 1-42 und 1-40, Gesamt-Tau und Phospho-Tau sowie den Verhältniswerten t-Tau / A-Beta1-42 und A-Beta1-42 / A-Beta1-40? Unterscheidet sich die Liquorkonzentration von SerpinA1 und Alpha-Synuclein zwischen den Parkinson-Gruppen?
- B.2 Stehen die zwischen den Parkinson-Gruppen unterschiedlichen Ausmaßes kognitiver Dysfunktion differenzierenden Liquorparameter in Zusammenhang zu den in vorliegender Arbeit objektivierten kognitiven Leistungsparametern bzw. deren Veränderung im Verlauf des dreijährigen Beobachtungszeitraumes?

2 METHODE

2.1 DIE „VALID-PDD“ STUDIE

Die Rekrutierung sowie Untersuchung des in vorliegender Arbeit beschriebenen Patientenkollektives erfolgte im Rahmen der in der Abteilung für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm durchgeführten Studie zur Evaluation neurochemischer sowie klinischer Marker, welche eine Frühdiagnose sowie differentialdiagnostische Abgrenzung Parkinson-assoziierten demenziellen Abbaus erlauben. Vor Beginn der Datenakquise wurde die Zustimmung der Ethikkommission Ulm eingeholt. Der Ethikantrag mit dem Titel „Untersuchungen zur verbesserten Früh- und Differentialdiagnose entzündlicher und neurodegenerativer Erkrankungen des zentralen Nervensystems (einschließlich der Amyotrophen Lateralsklerose)“ (Aktenzeichen 20/10) enthielt eine ausführliche Darstellung des Studiendesigns und -ablaufes, der Patientenaufklärung, Einschlusskriterien sowie aller weiteren relevanten Informationen zu dem geplanten Forschungsvorhaben und wurde am 03.05.2010 bewilligt.

Nach umfassender ärztlicher Aufklärung, erfolgter schriftlicher Einverständniserklärung sowie Prüfung der Einschlusskriterien wurden Patienten mit Morbus Parkinson (ohne oder mit demenziellem Abbau), atypischen Parkinson-Syndromen (progressive supranukleäre Blickparese – PSP, multiple Systematrophie – MSA, kortikobasale Degeneration – CBD), Lewy-Körper-Demenz sowie anderen demenziellen Erkrankungen (z.B. Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz – VD), welche sich stationär oder ambulant zur diagnostischen Abklärung bzw. Therapie- und Verlaufskontrolle vorstellten, in die Studie aufgenommen. In diesem Rahmen erfolgten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sowie nachfolgend in regelmäßigen Abständen von ca. 12 Monaten eingehende klinisch-neurologische und neuropsychologische Untersuchungen. Das Studienprotokoll umfasste zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine detaillierte Eigen- sowie in vielen Fällen auch Fremdanamnese, eine neurologische und orientierend internistische Untersuchung sowie eine umfassende neuropsychologische Untersuchung. Außerdem wurde eine Blutuntersuchung vorgenommen, welche neben den, wie von den S3 Leitlinien Demenzen (DGN und DGPPN 2009) empfohlen, standardmäßig zu bestimmenden Parametern (Blutbild, Elektrolyte, C-reaktives Protein, Leber- und Schilddrüsenwerte, Vitamin B12) auch die Evaluation weiterer Vitamine des B-Komplexes, relevanter Spurenelemente sowie des Apolipoprotein E-Status umfasste. Im Rahmen der routinemäßigen Basisuntersuchung erfolgte eine radiologische oder nuklearmedizinische Bildgebung (Magnetresonanztomographie – MRT und / oder Positronen-Emissions-Tomographie

PET) sowie eine einmalig, zum Zeitpunkt der initialen Studienvisite durchgeführte Liquorpunktion. In der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) wurden neben den routinemäßig zu analysierenden Basisparametern (Zellzahl, Albuminquotient, oligoklonale Banden), auch die Neurodegenerationsmarker t-Tau, p-Tau, Beta Amyloid 1-42 sowie 1-40 analysiert. Die Liquore einer Untergruppe der Studienteilnehmer wurden überdies hinsichtlich der mit der Parkinson-Krankheit bzw. Parkinson-Demenz assoziierten Parameter Alpha-Synuclein und SerpinA1 untersucht. Neben soziodemographischen Angaben wurden aktuell bestehende Symptome, der zeitliche und phänomenologische Krankheitsverlauf, die aktuelle medikamentöse Behandlung sowie Medikamentenhistorie, vaskuläre Risikofaktoren (wie z.B. früherer Myokardinfarkt, zerebrale Ischämien, koronare Herzkrankheit und arterieller Hypertonus) sowie andere Komorbiditäten oder in der Vergangenheit erlittene Erkrankungen erfasst.

Insgesamt wurden im Zeitraum von April 2012 bis Januar 2016 151 Patienten rekrutiert. Die Kohorte setzte sich aus 91 Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und 60 Kontrollprobanden zusammen. Ein Drittel der letztgenannten Gruppe litt an einem atypischen Parkinson-Syndrom, wobei in 9 Fällen eine PSP, bei 6 Patienten eine CBD sowie bei 5 Studienteilnehmern eine MSA festgestellt wurde. Außerdem nahmen 14 von einer Lewy-Körper- und 13 von einer Alzheimer-Demenz betroffenen Patienten an der Studie teil. 6 Personen litten an einer gemischten Demenz oder vaskulär bedingter kognitiver Dysfunktion; bei den restlichen 5 Kontrollprobanden wurden andere neurologische Krankheiten diagnostiziert.

2.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN DER STICHPROBE

Die in vorliegender Arbeit untersuchte Kohorte setzte sich aus Patienten zusammen, bei denen die klinische Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms, einer Lewy-Körper-Demenz oder einer Alzheimer-Demenz gestellt wurde. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien mussten erfüllt sein:

- (1) Einverständnis und Aufklärung:** Gefordert wurde eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder dessen gesetzlichen Vertreters, nach umfassender ärztlicher Aufklärung über Art, Dauer, Zielsetzung sowie Nutzen und Risiken der angewandten diagnostischen Maßnahmen (Anamnese, körperliche und klinisch-

neurologische sowie neuropsychologische Untersuchung, Liquorpunktion, Blutentnahme, Bildgebung).

(2) Gesicherte Diagnose gemäß aktuellen und allgemein akzeptierten Leitlinien und Diagnosekriterien:

Idiopathisches Parkinson-Syndrom: Alle Studienteilnehmer dieser Patientengruppe erfüllten die „United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank“ Kriterien (Hughes et al. 1992) für die Diagnose eines Morbus Parkinson.

Entsprechend des Ausmaßes kognitiver Leistungsbeeinträchtigungen wurden die Parkinson-Patienten in die Gruppen „Parkinson mit intakten kognitiven Funktionen“ (*Parkinson disease – normal cognition*, PD-NC), Parkinson-MCI sowie Parkinson-Demenz zugeordnet.

Die Feststellung eines Parkinson-assoziierten demenziellen Syndroms basierte auf den von Emre und Kollegen (2007) veröffentlichten Diagnosekriterien. Überdies entsprach das klinische Beschwerdebild aller dieser Teilnehmergruppe zugeordneten Patienten den „Diagnostic and Statistical Manual“ (DSM)-IV Kriterien einer Demenz.

Eine leichte kognitive Störung wurde diagnostiziert, wenn wie in den von Litvan und Kollegen (2012) veröffentlichten Diagnosekriterien gefordert, diskrete, also unterhalb des alters-, gegebenenfalls auch bildungs- und geschlechtsabhängigen Erwartungswertes liegende, jedoch noch nicht signifikant mit den Alltagsfunktionen interferierende, Leistungseinbußen in zumindest zwei neuropsychologischen Testverfahren zu eruieren waren. Damit entsprach die MCI-Diagnose den Level-II Kriterien, welche auf Grundlage einer detaillierten neuropsychologischen Erhebung (umfasst zumindest zwei Testverfahren pro kognitive Domäne) eine hohe Sicherheit sowie Sensitivität gewährleistet und die Parzellierung in Subtypen erlaubt. Die Zuordnung der kognitiven Störungen zu Phänotypen wird gemäß den Kriterien wie folgt vorgenommen: Erweisen sich zumindest zwei Testleistungen innerhalb einer kognitiven Domäne als defizitär, während alle anderen Leistungsbereiche intakt sind, wird das MCI als „*single-domain*“ spezifiziert. Bei Einbußen in zumindest je einem Testverfahren innerhalb zwei oder mehrerer kognitiver Funktionsbereiche kann ein „*multiple-domain*“ – MCI angenommen werden. In einem zweiten Schritt wird dann eine Spezifizierung der beeinträchtigten Funktionen empfohlen. Wie in Kapitel 1.5. angeführt, birgt eine dichotome Gruppierung die Gefahr, klinisch und möglicherweise

auch in ihrer Verlaufscharakteristik heterogene Subgruppen in einen Phänotyp zu integrieren. Andererseits würde die extrem feine Gliederung in die jeweils objektivierten Störungskonstellationen die Teststärke erheblich reduzieren. In vorliegender Arbeit wurde daher zwar zunächst die zweigliedrige Gruppierung nach Litvan et al. (2012) vorgenommen, anstelle der Spezifizierung erfolgte jedoch die von Winblad et al. (2004) empfohlene Unterscheidung mnestischer und nicht-mnestischer Störungskonstellationen. Gemäß dieser Phänotypisierung wurden die Patienten den vier Untergruppen „*amnestic single-domain*“, „*non-amnestic single-domain*“, „*amnestic multiple-domain*“ und „*non-amnestic multiple-domain*“ zugeordnet. Wie in Kapitel 1.1 detailliert beschrieben, besteht eine besondere Herausforderung der MCI-Diagnose in der Abgrenzung primärer, dem Krankheitsprozess entstammenden kognitiven Störungen von insbesondere bei der Parkinson-Krankheit häufig zu beobachtenden sekundär bedingten und damit potentiell reversiblen Leistungsbeeinträchtigungen, die beispielsweise auf medikamentöse Schwankungen oder Nebenwirkungen rückführbar sind. Um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, krankheitsimmanente kognitive Leistungseinbußen zu erheben, wurde zur Diagnose diskreter kognitiver Dysfunktion ein von Dalrymple-Alford et al. (2011) empfohlener konservativerer Cut-Off Wert von 1,5 Standardabweichungen unterhalb des Erwartungswertes angewandt.

Lewy-Körper-Demenz: Bei allen Patienten dieser Gruppe lag ein demenzielles Syndrom entsprechend den DMS-IV Kriterien vor, außerdem entsprach das klinische Beschwerdebild den Konsensuskriterien des internationalen DLB Konsortiums (McKeith et al. 1996 / 2005) für das Vorliegen einer wahrscheinlichen Lewy-Körper-Krankheit. Zur Unterstützung der aufgrund des in weiten Teilen überlappenden klinischen Beschwerdeprofils oft diffizilen Abgrenzung einer Lewy-Körper- von der Parkinson-Demenz, wurden neben anderen Kernsymptomen und hinweisenden Merkmalen auch die in den Leitlinien angeführten Charakteristika des zeitlichen Krankheitsverlaufes berücksichtigt („*1-Jahres Regel*“). Demnach ist von einer Lewy-Körper-Krankheit auszugehen, wenn ein demenzielles Syndrom zeitgleich oder binnen 12 Monaten nach initialer motorischer Symptomatik auftritt. Die Diagnose einer Parkinson-Demenz ist hingegen Störungskonstellationen vorbehalten, bei denen dem kognitiven Leistungsverfall ein zumindest ein Jahr andauerndes extrapyramidal-motorisches, als idiopathisches Parkinsonsyndrom identifiziertes Beschwerdebild vorausging (McKeith und Mosimann 2004).

Alzheimer-Demenz: Alle dieser Gruppe zugeordneten Patienten erfüllten die Kriterien einer wahrscheinlichen Alzheimer-Krankheit, sowohl gemäß den DMS-IV Kriterien als auch den 2007 von Dubois et al. vorgeschlagenen modifizierten Forschungskriterien (basierend auf den NINCDS-ADRDA Kriterien, veröffentlicht 1984 von dem *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* und der *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*).

- (3) **Mindestalter und Bildungsjahre:** Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten sowie die kognitiven Testrohwerte unter Bezugnahme zu einer repräsentativen, alters-, geschlechts- und bildungsentsprechenden Vergleichspopulation in Standardwerte umwandeln zu können, wurde in vorliegender Stichprobe das *Mindestalter* auf 50 Jahre festgelegt sowie eine zumindest *8-jährige Schulbildung* vorausgesetzt. Damit wurde der Referenzstichprobe der CERAD- (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) Testbatterie, dem Kernstück der neuropsychologischen Untersuchung, entsprochen.
- (4) **Ausschlusskriterien:** Nicht aufgenommen wurden Patienten, deren Untersuchung bzw. Anamnese relevante *Komorbiditäten* oder in der *Vergangenheit erlittenen Erkrankungen* ergab, welche derart schwer ausgeprägt waren, dass sie kognitive Leistungsbeeinträchtigungen bzw. ein demenzielles Syndrom bedingen oder zumindest erheblich verstärken können. Hierzu zählten z.B. andere neurologische Erkrankungen (wie Ischämien, Epilepsie, entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems, Normaldruckhydrozephalus), Schädel-Hirn-Verletzungen, chronische Infektionskrankheiten (z.B. HIV-(Humane Immundefizienz-Virus-)Infektion), systemische Erkrankungen (z.B. Vitamin B-12 oder Folsäuremangel, Hyperkalzämie), Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenabusus oder primäre psychiatrische Erkrankungen (z.B. schwere Depression). Weitere Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer ausgeprägten vaskulären Läsionslast im MRT sowie eine Implantation von Tiefe Hirnstimulation (DBS) – Elektroden.

Nach diesen Voraussetzungen wurden insgesamt 104 Personen aufgenommen; hiervon litten 77 an einem idiopathischen Parkinsonsyndrom, 14 an einer Lewy-Körper-Demenz und 13 an einer Alzheimer-Demenz. Eine Beschreibung sozio-demographischer Charakteristika sowie Merkmale des zeitlichen Krankheitsverlaufes sind dem nachfolgenden Kapitel zu entnehmen. Eine differenzierte Darstellung und der statistische Vergleich klinischer sowie

(fremd-)anamnestisch / explorativ erhobener Symptome sind in Kapitel 3.1 (Ergebnisteil) angeführt.

2.3 BESCHREIBUNG DER STICHPROBE

Wie in Tabelle 1 ersichtlich, wurden in vorliegender Arbeit insgesamt 104 Patienten eingeschlossen. Davon konnten 63 ein Jahr (± 2 Monate) nach Studieneinschluss zu einer erneuten Untersuchung eingeladen werden; nach Ablauf von zwei Jahren kamen insgesamt 42 Patienten zur Verlaufsvisite. Sofern Patienten bzw. deren Angehörige angaben, aufgrund der zwischenzeitlich ausgeprägten Symptomatik und fortschreitenden Belastbarkeitsminderung nicht zu einer erneuten Untersuchung erscheinen zu können, wurden Hausbesuche angeboten, welche von einigen Patienten ($n = 11$) auch angenommen wurden. Drei PD-MCI-Patienten und drei DLB-Patienten sind im Verlauf des Studienzeitraumes verstorben. Diese Patienten unterschieden sich weder in ihren soziodemographischen Charakteristika, noch in den zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung erhobenen klinischen Merkmalen von den anderen Teilnehmern der jeweiligen Patientengruppe.

Tabelle 1: Beschreibung der Stichprobe inkl. soziodemographischer Charakteristika und Merkmale des zeitlichen Krankheitsverlaufes; *M*: Mittelwert, *SD*: Standardabweichung, PD-NC (Parkinson Disease – Normal Cognition): Parkinson ohne kognitive Einschränkungen, PD-MCI (Parkinson Disease – Mild Cognitive Impairment): Parkinson mit leichten kognitiven Störungen, PDD (Parkinson Disease Dementia): Parkinson-Demenz, DLB (Dementia with Lewy-Bodies): Lewy-Körper-Demenz, AD (Alzheimer’s Disease): Alzheimer-Demenz; ^a Konversion im Verlauf von PD-NC zu PD-MCI; ^b Konversion im Verlauf von PD-MCI zu PDD, VU 1: Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr; VU 2: Verlaufsuntersuchung nach 2 Jahren, CSF: Cerebrospinalflüssigkeit, MRT: Magnetresonanztomographie, N / A (not available): nicht verfügbar

	PD-NC	PD-MCI	PDD	DLB	AD
N	25	27	25	14	13
VU 1 (<i>n</i>)	20	18	14	5	6
VU 2 (<i>n</i>)	13	17	8	4	0
CSF (<i>n</i>)	22	23	22	14	13
MRT (<i>n</i>)	22	27	20	14	12
Konversion (<i>n</i>)	6 ^a	5 ^b	N / A	N / A	N / A
Geschlecht (W / M)	6 / 19	12 / 15	6 / 18	7 / 7	8 / 5
Ausbildung (in Jahren, <i>M</i> \pm <i>SD</i>)	11,9 \pm 2,4	13,1 \pm 2,9	11,3 \pm 2,9	10,9 \pm 1,9	11,4 \pm 3,1
Alter bei Studieneinschluss (<i>M</i> \pm <i>SD</i>)	65,8 \pm 10,8	69,4 \pm 8	72,5 \pm 4,9	71,9 \pm 5,5	70,7 \pm 8,3
Alter bei Erkrankungsbeginn (<i>M</i> \pm <i>SD</i>)	59,7 \pm 10,6	65,4 \pm 8,1	63,3 \pm 8,2	69,7 \pm 6,7	68,9 \pm 8,8
Krankheitsdauer (in Jahren, <i>M</i> \pm <i>SD</i>)	9,1 \pm 8,1	6 \pm 4,9	10,4 \pm 6,5	2,5 \pm 2	1,8 \pm 1,8
Differenz Motorik und Kognition (<i>M</i> \pm <i>SD</i>)	3,9 \pm 4,8	4,5 \pm 7,2	7,4 \pm 6,7	2,3 \pm 5,2	N / A

Zur Erhebung möglicher Unterschiede der demographischen Charakteristika sowie Merkmale des zeitlichen Krankheitsverlaufes wurden bei intervallskalierten Daten einfaktorielle Varianzanalysen mit Post-Hoc Paarvergleichen nach Hochberg (GT2) oder als nichtparametrische Alternative der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Bei nominaler Skalendignität wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Hinsichtlich des Bildungsniveaus (Bildungsjahre) sowie des Alters bei Studieneinschluss waren alle Gruppen gleich verteilt. In der PD-MCI, der AD und DLB Gruppe konnten keine Unterschiede der Geschlechterverteilung festgestellt werden. Lediglich die Gruppe der Parkinson-Patienten ohne kognitive Leistungseinbußen ($\chi^2(1, N = 25) = 6.76, p = .009$) sowie die PDD-Gruppe enthielten deutlich mehr Männer als Frauen ($\chi^2(1, N = 25) = 5.26, p = .022$). Die Erkrankungsdauer sowie das Alter bei Erkrankungsbeginn waren zwischen den Parkinson-Gruppen nicht different. Allerdings war sowohl bei Patienten, die an einer Alzheimer-Krankheit litten, als auch bei der DLB-Gruppe eine signifikant kürzere Krankheitsdauer als bei Parkinson-Patienten ohne kognitive Einschränkungen sowie mit demenziellen Abbau zu verzeichnen ($F(4, 97) = 7.39, p < .001$). AD- und DLB-Patienten erkrankten außerdem in signifikant höherem Lebensalter als Parkinson-Patienten ohne kognitive Leistungseinbußen ($F(4, 97) = 4.16, p = .004$).

2.4 MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG

Bei allen Patienten wurden sowohl zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses als auch zu jeder Verlaufsvsichte detaillierte Informationen zur aktuellen medikamentösen Behandlung sowie Medikamentenhistorie dokumentiert. Diese beinhalteten die Bezeichnung der Medikamente und deren Indikation, die Dosierung und Darreichungsform, Zeitpunkte und Häufigkeit der Einnahme sowie, sofern eruierbar, das Datum der erstmaligen Verschreibung, ggf. auch der Dosierungsänderung und / oder des Absetzens. Diese Angaben wurden z.T. eigen- zumeist aber auch fremdanamnestisch und / oder durch Sichtung der vom Patienten zur Verfügung gestellten Akten erhoben. Die Patienten erhielten während der Studienteilnahme ihre übliche Medikation, wobei darauf geachtet wurde, dass diese bis zumindest 3 Monate vor dem Zeitpunkt der klinischen Untersuchung keine wesentliche Veränderung erfuhr. Tabelle 2 gibt einen Überblick über alle relevanten, zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung verabreichten Arzneimittel.

Tabelle 2: Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung verabreichte Arzneimittel; dargestellt als prozentualer Anteil innerhalb der jeweiligen Patientengruppe. PD-NC (Parkinson Disease – Normal Cognition): Parkinson ohne kognitive Einschränkungen, PD-MCI (Parkinson Disease – Mild Cognitive Impairment): Parkinson mit leichten kognitiven Störungen, PDD (Parkinson Disease Dementia): Parkinson-Demenz, DLB (Dementia with Lewy-Bodies): Lewy-Körper-Demenz, AD (Alzheimer’s Disease): Alzheimer-Demenz, MAO-B: Monoaminoxidase-B, COMT: Catechol-O-Methyltransferase, NMDA: N-Methyl-D-Aspartat

	PD-NC (n=25)	PD-MCI (n=27)	PDD (n=25)	DLB (n=14)	AD (n=13)
<i>Parkinsonmittel</i>					
Levodopa / Benserazid (%)	28	56	40	21	0
Levodopa / Carbidopa (%)	4	11	28	0	0
Levodopa / Carbidopa / Entacapon (%)	32	19	32	7	0
Dopamin Agonisten (%)	80	89	36	7	0
MAO-B Hemmer (%)	36	30	28	7	0
COMT Hemmer (%)	0	4	0	0	0
NMDA Rezeptor Agonisten (%)	0	4	8	0	0
Anticholinergika (%)	0	0	0	7	0
Antidementiva (%)	0	15	52	24	35
Antidepressiva (%)	32	22	24	29	23
Neuroleptika / Atypische Neuroleptika (%)	8	7	48	40	8
Antikonvulsiva (%)	8	11	8	14	8

2.5 STUDIENPROTOKOLL UND ABLAUF DER STUDIE

Die Durchführung des gesamten Studienprotokolls dauerte in etwa zwischen zwei und drei Stunden und umfasste die in Kapitel 2.1 angeführten und im folgenden Abschnitt detaillierter beschriebenen Untersuchungsmaßnahmen. Sofern möglich wurde die gesamte Untersuchung am Stück durchgeführt. Insbesondere bei Patienten, die im Rahmen eines stationären Klinikaufenthaltes rekrutiert wurden, wurde das Protokoll jedoch oftmals auf mehrere Termine aufgeteilt. Um die Vergleichbarkeit zu wahren, wurde stets darauf geachtet, dass die einzelnen Bestandteile - insbesondere die umfassende neuropsychologische Untersuchung - keine länger andauernde Unterbrechung erfuhren, sowie das gesamte Studienprotokoll innerhalb eines Zeitraumes von höchstens 3 Wochen erhoben wurde. Nach Studieneinschluss und Erstuntersuchung wurden die Patienten in regelmäßigen Abständen von einem Jahr (\pm 2 Monate) zu Verlaufsvisiten eingeladen. Diese umfassten eine Reevaluation aller neuropsychologischen, klinisch-neurologischen und anamnestisch-explorativen Parameter sowie eine Kontrolle relevanter Blutwerte.

2.5.1 Anamnese und Exploration

Mit der ausführlichen Anamnese und Exploration wurden neben dem aktuellen Beschwerdebild auch soziodemographische Merkmale, Angaben zur Krankengeschichte, inklusive stattgehabter Behandlungen und Krankenhausaufenthalte sowie mögliche familiäre Dispositionen erfragt. Die Anamnese wurde zunächst stets mit dem Studienteilnehmer selbst geführt, im Falle kognitiv beeinträchtigter Patienten wurden aber auch ergänzende Angaben der Angehörigen berücksichtigt. In Anlehnung an Bothe et al. (2010) wurden die zur differentialdiagnostischen Abgrenzung unterschiedlicher Parkinson-Krankheiten relevanten Charakteristika sowie zeitlichen Verlaufsmerkmale mithilfe eines semistrukturierten Interviews erhoben. Neben einer offenen Anamnese aktueller und initialer Beschwerden wurden der zeitliche Krankheitsverlauf sowie spezifische motorische, kognitive und neuropsychiatrische Symptome gezielt exploriert. Die psychopathologische Anamnese enthielt u.a. Fragen zu exzessiver Tagesmüdigkeit und Schlafstörungen (z.B. REM-Schlafverhaltensstörung), emotionalen, affektiven und Antriebsstörungen sowie psychotischen Beschwerden, wie visuellen und / oder akustischen Halluzinationen sowie inhaltlichen Denkstörungen (z.B. Wahngedanken, „phantom-boarder-Symptome“). Wie in Kapitel 1.3 angeführt sind psychiatrische Symptome in besonders prominenter Ausprägung bei der Lewy-Körper-Demenz zu beobachten (Klatka et al. 1996, McKeith et al. 2005). Außerdem wurden die ebenfalls im Rahmen einer DLB besonders häufig in Erscheinung tretenden plötzlichen Fluktuationen von Aufmerksamkeit und Wachheit sowohl gezielt erfragt als auch durch klinische Verhaltensbeobachtung erfasst. Ferner wurden spezifische motorische Charakteristika anamnestiziert, welche die differentialdiagnostische Abgrenzung atypischer Parkinson-Syndrome unterstützen können. So spricht beispielsweise ein Fremdheitserleben der eigenen Extremitäten („Alien limb“ Phänomen) oder auch eine unilateral einsetzende ideomotorische Apraxie für das Vorliegen einer kortikobasalen Degeneration (Armstrong et al. 2013, Boeve et al. 2003). Eine Blicklähmung, welche klinisch oftmals in Form von Diplopie oder Verschwommensehen in Erscheinung tritt, legt den Verdacht auf eine PSP nahe (Litvan et al. 1996). Gemäß Müller und Kollegen (2001) kann anhand des zeitlichen Abstandes zwischen dem erstmaligen Auftreten dysarthrischer Symptomatik und Schluckstörungen die Unterscheidung eines idiopathischen Parkinson-Syndroms von atypischen Parkinson-Syndromen gestützt werden. Während bei erstgenanntem Krankheitsbild eine Dysphagie zumeist in späteren, schweren Krankheitsstadien in Erscheinung tritt, beträgt die mittlere Latenz dieser Symptome bei der MSA und PSP lediglich ein Jahr. Entsprechend wurden diese Beschwerden unter Angabe

des Zeitpunktes initialen Auftretens erhoben. Mittels einer einfachen 5-stufigen Rating-Skala wurde die Schwere und Phänomenologie spontansprachlicher Defizite klinisch beurteilt. Die Frage nach einer selbstständigen Medikamenteneinnahme diente der Einschätzung von Beeinträchtigungen der Alltagskompetenz (Dubois et al. 2007, Bothe et al. 2010). Dieses für eine Demenzdiagnose obligate Kriterium ist bei der Parkinson-Krankheit üblicherweise durch die ausgeprägten motorischen und autonomen Beschwerden konfundiert. Die eigenständige Organisation der zeitgerechten Medikamenteneinnahme stellt hingegen eine vornehmlich von kognitiven Funktionen abhängige Alltagsleistung dar.

2.5.2 Neuropsychologische Untersuchung

Alle hier angewandten Untersuchungsverfahren können Tabelle 3 entnommen werden. Die Zusammenstellung der gut etablierten und umfassend normierten Verfahren zielte auf die Objektivierung eines möglichst differenzierten kognitiven Leistungsprofils ab und sollte insbesondere jene neuropsychologischen Funktionsbereiche angemessen operationalisieren, welche für die Diagnosestellung sowie differentialdiagnostischen Abgrenzung der hier untersuchten Störungsbilder relevant sind. Ein bedeutendes Kriterium für die Feststellung eines demenziellen Syndroms stellt die Beeinträchtigung alltagspraktischer Aktivitäten dar. Diese wurden sowohl mithilfe der Clinical Dementia Rating Scale (CDR) als auch anhand der anamnestischen und fremdanamnestischen Angaben (siehe Kapitel 2.5.1) eingeschätzt. Bei Erstgenanntem handelt es sich um einen halb-strukturierten Interviewleitfaden, welcher der Schweregradeinschätzung einer Demenz dient und funktionelle Beeinträchtigungen in den folgenden Kategorien abbildet: Gedächtnis, Orientierungsvermögen, Urteilsvermögen und Problemlösung, Leben in der Gemeinschaft, Haushalt und Hobbies sowie Körperpflege. Mit der Ermittlung des von O'Bryant und Kollegen (2008) empfohlenen „sum of boxes score“ sollten im Gegensatz zum klassischen globalen CDR-Wert differenziertere quantitative Informationen generiert werden. Aus den (fremd-)anamnestischen Angaben flossen vor allem die Frage nach eigenständiger Medikamentenorganisation sowie Angaben zu Auswirkungen kognitiver Leistungseinbußen auf Partizipation und Teilhabe mit ein.

Tabelle 3: Im Rahmen der Studie angewandte (neuro-)psychologische Testverfahren und Zuordnung zu den damit objektivierten kognitiven bzw. psychischen Funktionsbereichen, ¹ aus der CERAD- (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) Plus Testbatterie (Moms et al. 1989), LPS (50+): Leistungsprüfsystem für 50- bis 90-Jährige (Sturm et al. 1993)

(Neuro-)psychologischer Funktionsbereich	Testverfahren	Spezifizierung der Funktionen
Exekutive- und Aufmerksamkeitsfunktionen	Trail Making Test (TMT-A und B, Quotient TMT-B / TMT-A) ¹	Verarbeitungsgeschwindigkeit, visuelle Exploration, kognitive Flexibilität / Umstellfähigkeit, exekutive Aufmerksamkeitskontrolle
	Verbale Flüssigkeit, S-Wörter und Tiere ¹	divergentes Denken, kognitive Flexibilität, semantisches Gedächtnis, sprachliche Produktionsfähigkeit
	Wechsler Memory Scale-Revised – WMS-R (Härtling et al. 2000) Zahlenspanne	Verbal-akustische unmittelbare Merkspanne / Arbeitsspeicher
	WMS-R Blockspanne	Visuell-räumliche unmittelbare Merkspanne / Arbeitsspeicher
	Stroop Farb-Wort Interferenz Test (Adaption aus der „European HD Registry Study“)	selektive Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität, Inhibitionsleistung, Interferenzkontrolle
Mnestische Funktionen	Wortliste lernen ¹	Unmittelbarer Abruf und Lernvermögen nicht assoziierten sprachlichen Materials
	Wortliste Abruf ¹	Zeitverzögerte verbale Merkfähigkeit, freie Reproduktion
	Wortliste Savings ¹	Relative Abrufleistung gemessen an Lernleistung (3. Durchgang) – Behaltensleistung bzw. Informationsverlust nach Zeitverzögerung
	Wortliste Diskriminabilität ¹	Rekognitionsleistung; differenziert zwischen reinem Abruf- und Speicherdefizit
	Wortliste Intrusionen ¹	Falsch positiv erinnerte Wörter
	Figuren Abruf ¹	Zeitverzögerte figurale Merkfähigkeit, freie Reproduktion
	Figuren Savings ¹	Relative Abrufleistung gemessen an visuokonstruktiven Fähigkeiten – Behaltensleistung bzw. Informationsverlust nach Zeitverzögerung
Visuell-räumliche Fähigkeiten	Figuren Abzeichnen ¹	Visuokonstruktive Fähigkeiten
	LPS (50+) Untertest 9	Räumliches Vorstellungsvermögen
Sprache	Modifizierter Boston Naming Test ¹	Wortfindung und -benennung, visuelle (Objekt-) Wahrnehmung
	Verbale Flüssigkeit ¹	siehe exekutive- und Aufmerksamkeitsfunktionen
Affektive und neuro-psychiatrische Beschwerden	Geriatric Depression Scale (GDS, Sheikh und Yesavage 1986)	Altersdepression, depressive Stimmungslage
	Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) I-1.2	Halluzinationen oder inhaltliche Denkstörungen
Globaler kognitiver Leistungsstatus	Mini-Mental-Status-Test (MMST, Folstein et al. 1975)	Enthält Aufgaben zu Orientierung, Merkfähigkeit, Konzentration, Sprache, Visuelle Praxis
	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA, Kalbe et al. 2007)	Enthält Aufgaben zu assoziativem Lernen und mittelfristiger Merkfähigkeit, Wortflüssigkeit, Arbeitsgedächtnis / Aufmerksamkeit, visuell-räumliches Vorstellungsvermögen
	Clinical Dementia Rating (CDR, Morris 1993)	Schweregradeinschätzung funktioneller Beeinträchtigungen

Die umfassende neuropsychologische Untersuchung wurde, unter Einhaltung bedarfsorientierter Pausenstrukturierung, stets in derselben Abfolge durchgeführt. Als Teil der (Fremd-)Anamnese wurde die CDR (Morris 1993) im Beisein der Angehörigen als Erstes angewandt. Anschließend wurde der PANDA (Kalbe et al. 2007), ein orientierendes Screeningverfahren mit hoher Spezifität sowie Sensitivität für Parkinson-assoziierten kognitiven Leistungsverfall, appliziert. Die fünf Untertests prüfen verbales Assoziationslernen (unmittelbarer und zeitverzögerter Abruf), die semantisch gestützte Ideenproduktion in alternierender Abfolge, das Arbeitsgedächtnis, in Form einer der Größe nach zu ordnenden Zahlenfolge, sowie das räumliche Vorstellungsvermögen. Die alterskorrigierten Testleistungen werden zu einem Gesamtwert summiert, aus dem sich entweder ein intaktes Leistungsprofil oder Verdachtsmomente auf eine diskrete kognitive Beeinträchtigung bzw. ein demenzielles Syndrom ableiten lassen. Das Kernstück der neuropsychologischen Untersuchung stellte die im Anschluss an den PANDA durchgeführte CERAD-Plus Testbatterie dar. Dieses gut validierte Untersuchungsinstrument wurde anfänglich zur Quantifizierung des mit einer Alzheimer-Erkrankung einhergehenden kognitiven Leistungsverfalls entwickelt, erfährt aber nunmehr sowohl im klinischen wie auch im Forschungsalltag einen breit gefächerten Einsatz zur Diagnosestellung sowie differentialdiagnostischen Abgrenzung von im höheren Lebensalter auftretenden kognitiven Leistungsbeeinträchtigungen unterschiedlichster Ätiologien (Camargo et al. 2018, Diehl et al. 2005, Haanpää et al. 2015). Folgende kognitiven Funktionen werden erfasst:

- Die semantische und phonematische Ideenproduktion werden mit den Subtests „Tiere“ und „S-Wörter“ geprüft. Die Aufgabe besteht darin, innerhalb einer Minute so viele Tiere bzw. Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „S“ zu nennen wie möglich. Bei der phonemisch gestützten Wortflüssigkeit werden alle deutschsprachigen Wörter mit Ausnahme von Eigennamen, geographischen Namen, Zahlen oder Wortstammwiederholungen gewertet.
- Die Fähigkeit zum konfrontativen Benennen wird mithilfe des modifizierten „Boston Naming Tests“ erhoben. Der Proband wird aufgefordert 15 schwarz-weiße Zeichnungen von sehr gut vertrauten (z.B. Haus) bis hin zu eher selten vorkommenden Objekten (z.B. Mundharmonika) zu benennen.
- Der Mini Mental Status Test (MMST) ist ebenfalls Bestandteil der CERAD-Testbatterie und stellt ein weitverbreitetes Screeninginstrument zur orientierenden Einschätzung des globalen kognitiven Leistungsniveaus dar. Es beinhaltet Aufgaben

zur zeitlich-kalendarischen wie örtlich-geographischen Orientierung, mittelfristigen verbalen Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, sprachlichen Funktionen und visuokonstruktiven Fähigkeiten.

- Teilleistungen des verbalen episodischen Gedächtnisses werden mithilfe den Untertests „Wortliste lernen“, „Wortliste Abruf“ und „Wiedererkennen“ erfasst. Den Teilnehmern werden in insgesamt drei Lerndurchgängen 10 Wörter auf separaten Kärtchen präsentiert, welche sie laut vorlesen und unmittelbar anschließend frei reproduzieren sollen. Nach kurzer Zeitverzögerung von einigen Minuten (nach Durchführung des Untertests „Figuren Abzeichnen“) sollen die gelernten Inhalte frei abgerufen werden. Im Anschluss daran wird erneut eine Liste von Wörtern dargeboten, wobei der Proband die erlernten Wörter wiedererkennen und von 10 Distraktoren abgrenzen soll. Zusätzlich können auch die relativ zur Informationsaufnahme gemessene Behaltensleistung („Wortliste Savings“) sowie die „Intrusionsneigung“ (Anzahl der Intrusionen in den 3 Lerndurchgängen und dem freien Abruf) erhoben werden.
- Die visuokonstruktiven Fähigkeiten werden mithilfe des Untertests „Figuren Abzeichnen“ quantifiziert. Aufgabe des Probanden ist es vier geometrische Figuren aufsteigender Komplexität möglichst genau abzuzeichnen.
- Die nonverbale Merkfähigkeit wird mit dem freien zeitverzögerten Abruf der zuvor abgezeichneten Figuren geprüft. Auch hier besteht die Möglichkeit, die an dem Ausmaß visuell-konstruktiver Beeinträchtigungen relativierte Behaltensleistung („Figuren Savings“) zu berechnen.
- Mit dem „Trail-Making Test“ werden Aufmerksamkeits- sowie exekutive Teilfunktionen objektiviert. Der Test setzt sich aus zwei Teilen zusammen, wobei die erste Aufgabe (TMT-A) darin besteht auf einem Blatt Papier verteilte Zahlen von 1 bis 25 möglichst rasch in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden und der zweite Teil (TMT-B) das alternierende Verbinden von Zahlen und Buchstaben erfordert. Bei beiden Aufgaben wird die Bearbeitungsdauer gemessen und Fehler während der laufenden Testdurchführung korrigiert. Nach Erreichen der Maximaldauer (TMT-A: 180 Sek., TMT-B: 300 Sek.) wird der Test abgebrochen. Während der erste Subtest vor allem Anforderungen an die visuelle Explorationsleistung stellt und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit erhebt, misst der TMT-B bzw. der Verhältniswert zwischen den zwei Durchführungsbedingungen (TMT-B / TMT-A) auch höhere

kognitive Funktionen, wie kognitive Flexibilität und Umstellfähigkeit sowie exekutive Aufmerksamkeitskontrolle.

Die Erhebung der unmittelbaren Merkspanne und Arbeitsspeicherkapazität, Leistungen, welche ebenfalls den Aufmerksamkeits- sowie exekutiven Funktionen zugeordnet werden können, erfolgte mithilfe der Untertests „Zahlen- und Blockspanne“ aus der Wechsler Memory Scale-Revised (Härting et al. 2000). Bei der Prüfung des verbalen Kurzzeitgedächtnisses werden dem Probanden Zahlenreihen zunehmender Länge vorgesprochen, welche er zunächst in gleicher Reihenfolge, im zweiten Teil in entgegengesetzter Abfolge wiedergeben soll. Die nonverbale Modalität wird mithilfe eines sog. „Block-Boards“ geprüft, auf dem neun Blöcke unregelmäßig angeordnet sind. Der Versuchsleiter berührt Blockreihen aufsteigender Sequenzlänge, welche der Proband unmittelbar danach in derselben Abfolge und in einer zweiten Aufgabe in entgegengesetzter Reihenfolge antippen soll.

Der Stroop-Farb-Wort Interferenztest erfasst die Fähigkeit zur inhibierenden Kontrolle automatisierter Handlungsimpulse unter interferierenden Reizbedingungen, eine Leistung, die dem übergeordneten Aufmerksamkeitskontrollnetzwerk zuzuordnen ist. Hierfür wurde eine adaptierte Stroop-Version der „European HD Registry Study“ angewandt. Dabei werden dem Probanden je hundert schwarz gedruckte Farbwörter, dann Balken in den Farben rot, grün, blau und schließlich nicht mit der Druckfarbe übereinstimmende Farbwörter (ebenfalls rot, grün, blau) vorgelegt. Die Teilnehmer werden im ersten Testteil gebeten die Wörter so rasch als möglich Zeile für Zeile vorzulesen, der darauffolgende Untertest erfordert das Benennen der Farben und in der Interferenzbedingung soll ebenfalls die Schriftfarbe angegeben, nicht aber das Wort gelesen werden. Alle Untertests werden nach Ablauf von 45 Sekunden abgebrochen und die in diesem Zeitraum erreichte Gesamtanzahl sowie die Anzahl der korrekt benannten Items dokumentiert.

Als Letztes wurde der Untertest 9 des Leistungsprüfsystems (LPS) für 50- bis 90-Jährige (Sturm et al. 1993) angewandt. Dieses Verfahren beurteilt das räumliche Vorstellungsvermögen. Dem Probanden werden perspektivische Zeichnungen von dreidimensionalen geometrischen Objekten aufsteigender Komplexität vorgelegt. Die Aufgabe ist es, innerhalb des vorgegebenen Zeitraumes (Abbruch nach 3 Minuten), bei so vielen Objekten wie möglichen die Anzahl der Flächen zu bestimmen.

2.5.3 Klinisch-neurologische Untersuchung

Die umfangreiche klinisch-neurologische Untersuchung wurde von dem jeweils behandelnden Facharzt für Neurologie durchgeführt. Zur Quantifizierung der extrapyramidal-motorischen Leitsymptome der Parkinson-Krankheit wurde die Unified Parkinson Disease Rating Scale – UPDRS – Teil III (motorische Untersuchung) angewandt. Anhand einer einfachen Ordinalskala, welche von 0 (= normal) bis 4 (= starke Beeinträchtigung) reicht, wird die Ausprägung von Rigor, Tremor, Brady- und Hypokinese (globale Bewegungsspontanität) sowie Dysarthrophonie und Hypomimie eingeschätzt. Außerdem werden das Gangbild, die Körperhaltung und die posturale Stabilität sowie einfache Bewegungsabläufe der Extremitäten in ihrer Geschwindigkeit, Amplitude und Rhythmus beurteilt. Schwere und Art psychotischer und halluzinatorischer Symptome wurden neben der ausführlichen (Fremd-)Anamnese und klinischen Verhaltensbeobachtung auch mithilfe einer Subskala des UPDRS-I quantifiziert. Vom Patienten selbst und / oder dessen Betreuungsperson werden dabei sowohl illusionäre Verkennungen als auch Halluzinationen – von flüchtigen, falschen Eindrücken und Präsenzerlebnissen bis hin zu ausgestalteten Sinneseindrücken in unterschiedlichen Modalitäten reichend – erfragt. Außerdem werden auch die Einsichtsfähigkeit in die Halluzinationen sowie das Vorhandensein psychotischen Denkens und Wahnvorstellungen beurteilt.

Eine globale Einstufung der Störungsschwere erfolgte mithilfe der modifizierten Version der Hoehn und Yahr Skala (Hoehn und Yahr 1967, Jankovic et al. 1990). Dabei werden insgesamt 8 Krankheitsstadien unterschieden, welche von 0 (=keine Anzeichen der Erkrankung) bis zu 5 (=ohne Hilfe an einen Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig) reichen.

Zur Einschätzung des Schweregrades depressiver Beschwerden wurde die Geriatric Depression Scale (GDS) eingesetzt. Dieses vom Patienten auszufüllende zweistufige (ja / nein Antworten) Selbstbeurteilungsinventar umfasst in der hier angewandten Kurzversion nach Sheikh und Yesavage (1986) 15 Fragen zu depressionstypischen Erlebens- und Verhaltensweisen. Es wurde zur Einschätzung und Verlaufsbeurteilung affektiver Störungen speziell bei Patienten höheren Lebensalters konzipiert und findet international weitverbreitete Anwendung im Rahmen geriatrischer Untersuchungen.

2.5.4 Analyse der Liquor-Biomarker

Die Aufbereitung der Liquorproben und Analyse der Routineparameter inkl. der Neurodegenerationsmarker erfolgte im Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie der

Neurologischen Universitätsklinik Ulm, nach einem standardisierten Protokoll. Die Liquorproben wurden durch Lumbalpunktion gewonnen, in Polypropylen-Röhrchen abgefangen und innerhalb von max. 15 Minuten abzentrifugiert (über 10 min bei 1600 g). Die zu je 200 µg aliquotierten Proben wurden höchstens 24 Stunden bei Raumtemperatur gelagert und anschließend bei -80° C gefroren.

Die Quantifizierung der Degenerationsmarker erfolgte mit handelsüblichen Verfahren, wobei für die Analyse von t-Tau, p-Tau und A-Beta 1-42 ELISAS (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) der Firma Fujirebio Europe N.V. aus Gent, Belgien eingesetzt wurden und die Liquorkonzentration von A-Beta 1-40 mit einem Enzymimmunoassay der Firma The Genetics Company, Zürich erfasst wurde.

Das Gesamt-Tau Protein wurde mit dem INNOTEST® hTau Ag quantifiziert. Bei diesem Festphasen-Enzymimmunoassay im „Sandwich-Format“ bindet das nachzuweisende Antigen an den in den Vertiefungen der Mikrotiterplatte aufgetragenen Fangantikörper (*capture antibody*) AT120. Nach Ablauf einer Inkubationsphase wird die Platte gewaschen, wodurch die ungebundenen Bestandteile der Probe entfernt werden und ausschließlich das gebundene Analyt zurückbleibt. Es folgt eine zweite Inkubationsphase mit Tau-spezifischen biotinylierten Detektionsantikörpern HT7 (IgG1) und BT2 (IgG1), welche an spezifische Epitope des Analyten binden und somit das „Sandwich“ vervollständigen. Nach weiteren Waschvorgängen werden die Antikörper-Antigen-Antikörper Komplexe durch einen Enzym-markierten Sekundär-Antikörper (Streptavidin-Peroxidase) quantifiziert, welcher an das Biotin des zweiten primären Antikörpers bindet und durch Zugabe eines chromogenen Substrats eine enzymatische Farbreaktion katalysiert. Die Farbintensität steht proportional zur Menge des in den Proben enthaltenen Tau-Proteins und kann mithilfe eines Photometers gemessen werden.

Zur Messung des an Theronin181 phosphorylierten Tau-Proteins wurde der INNOTEST® Phospho-Tau (181P) angewandt. Das Verfahren entspricht im Wesentlichen dem der t-Tau Messung. Zum Nachweis des interessierenden Epitops wird jedoch ein anderer primärer Detektionsantikörper verwendet. So enthält das Konjugat neben HT-7 den biotinylierten Antikörper AT270bio.

Die Liquorkonzentration von A-Beta₁₋₄₂ wurde mit dem INNOTEST® Beta-Amyloid₍₁₋₄₂₎, ebenfalls ein Zwei-Antikörper-Assay, gemessen. Der an die Festphase gekoppelte Fangantikörper (21F12 - IgG2) bindet das Amyloid-Peptid. Anschließend wird das Analyt mit dem

biotinylierten Detektionsantikörper 3D6 (IgG2b) inkubiert. In einer letzten Inkubationsphase werden die Primärantikörper an das Peroxidase-markierte Streptavidin gebunden. Unter Zugabe einer chromogenen Substratlösung wird eine enzymatische Farbreaktion erzeugt, welche mit 0,9 N Schwefelsäure gestoppt und mit dem Mikrotiterplatten-Photometer bei einer Wellenlänge von 450 nm (Nanometer) gemessen wird.

A-Beta 1-40 wurde mit dem „Amyloid Beta Assay“ analysiert. Auch hierbei handelt es sich um ein Festphasen-Enzymimmunoassay im „Sandwich-Format“, welches sowohl die CSF-Konzentration des A-Beta₁₋₄₀ als auch des A-Beta₁₋₄₂ Peptides quantifizieren kann. Dabei wird das Antigen an zwei verschiedenen Epitopen von Amyloid-Antikörpern gebunden.

Der Detektionsantikörper bindet an einen Enzym-markierten sekundären Antikörper. Unter Zugabe einer chromogenen Lösung wird eine enzymatische Farbreaktion katalysiert. Die Intensität des Farbprodukts ist mit der Menge an Beta-Amyloid direkt korreliert und wird mit einem Photometer erfasst. Da die Konzentration des A-Beta 1-40 den Auswertebereich zumeist überschreitet, werden im Unterschied zur Analyse des 42 Aminosäuren langen Peptides die Proben vor dem Auftragen auf die Mikrotiterplatte im Verhältnis 1:5 verdünnt.

Bei einem Teil der Parkinson-Patienten (für eine Beschreibung klinischer und demographischer Merkmale dieser Stichprobe siehe Ergebnisteil, Kapitel 3.3.4) wurde auch SerpinA1 im Liquor sowie Alpha-Synuclein in Liquor und Serum erhoben. Die SerpinA1 Analysen wurden von Dr. Steffen Halbgebauer (Abteilung für Neurologie, Ulm) mithilfe einer neu entwickelten Skalierungsmethode basierend auf der kapillaren isoelektrischen Fokussierung durchgeführt (Halbgebauer et al. 2016). Für die Messungen wurde das voll-automatisierte Nano-Immunoassay System NanoPro 1000 (ProteinSimple, San Jose, Kalifornien, USA) verwendet. Zunächst wurden die nativen CSF-Proben im Verhältnis 1 zu 3 mit einer Vorbereitungslösung, bestehend aus Fluoreszenzmarkern mit bekanntem isoelektrischen Punkt (pI standards ladder 2, ProteinSimple) und Trägerampholyten (Ampholyte G2 premix - pH 4–7, ProteinSimple), versetzt und anschließend in die Kapillaren injiziert. Durch das Anlegen eines elektrischen Feldes wandern die Analyten entsprechend ihrer elektrophoretischen Mobilität in diskreten Banden durch die Kapillaren und konzentrieren sich an ihrem isoelektrischen Punkt. Zur Immobilisierung der interessierenden Proteine sowie Standards erfolgte eine Exposition mit UV-Strahlung, wodurch die Isoformen an die Kapillarwand gebunden werden und ihre Position aufgezeichnet werden kann. Nach 2 Waschvorgängen wurde das Analyt mit einem SerpinA1 spezifischen primären Detektionsantikörper 120 Minuten inkubiert. Anschließend folgten weitere Waschvorgänge und die Zugabe eines sekundären, mit

dem Enzym Meerrettich Peroxidase kovalent gekoppelten Antikörpers (goat anti mouse HRP, ProteinSimple) sowie Luminol zu gleichen Teilen. Damit wurde eine Chemilumineszenzreaktion katalysiert, welche durch eine CCD (*Charge coupled device*) Kamera aufgezeichnet und mithilfe der diesem Messinstrument zugehörigen Software quantifiziert wurde.

Alpha-Synuclein wurde mit ELISA Kits der Firma Convance (Dedham, Massachusetts, USA) quantifiziert. Wie von Mollenhauer und Kollegen (2008 / 2013) beschrieben, handelt es sich dabei um ein Festphasen-Enzymimmunoassay im „Sandwich-Format“. Alpha-Synuclein Standards und die im Verhältnis 1:10 verdünnten Liquorproben werden in die Vertiefungen der Festphase pipettiert und über Nacht bei 4 Grad inkubiert. Dabei bindet das interessierende Antigen an den auf die Festphase aufgetragenen monoklonalen Alpha-Synuclein Fangantikörper. Nach Waschvorgängen wird das Analyt mit dem primären biotinylierten Detektionsantikörper inkubiert. Die Antikörper-Antigen Komplexe werden durch Peroxidase-markiertes Streptavidin quantifiziert. Durch Zugabe eines chromogenen Substrats wird die Bindung des Enzymkonjugats an das Biotin des Sekundärantikörpers in Form einer Farbreaktion sichtbar.

2.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG UND DATENANALYSE

Die Datenanalyse erfolgte mithilfe des Statistikprogramms SPSS 21.0 (SPSS GmbH Software, München). Die im Ergebnisteil dargestellten Box-Plots wurden ebenfalls mit dieser Software erstellt. Einfache Balken- sowie Kreisdiagramme wurden mit Microsoft Excel für MacOS Version 16.15 generiert.

Zur Analyse möglicher Gruppenunterschiede kognitiver, neurochemischer, soziodemographischer sowie klinischer Charakteristika wurden, sofern Intervallskalenniveau, Normalverteilung der abhängigen Variable und Varianzhomogenität der Gruppenfaktoren vorlagen, stets einfaktorielle Varianzanalysen (*analysis of variance*, ANOVA) durchgeführt. Der Einsatz dieses Tests ist einer multiplen t-Test-Anwendung vorzuziehen, da damit das erhöhte Risiko der α -Fehler-Kumulierung vermieden werden kann. Die Voraussetzung der Normalverteilung wurde sowohl optisch mithilfe von Quantile-Quantile- (Q-Q) Diagrammen als auch auf Basis des Kolmogorov-Smirnov-Tests geprüft. Ob Homoskedastizität vorlag, wurde mit dem Levene-Test eruiert. Sofern der Omnibustest Signifikanz erbracht hat, wurde mit a posteriori Paarvergleichen GT2 nach Hochberg geprüft, welche Mittelwerte sich unterschieden. Das auf dem studentisierten Maximalmodus basierende Post-hoc Verfahren

wurde aufgrund der hohen Robustheit gegenüber ungleichen Gruppengrößen gewählt (Field 2000). Bei Heterogenität der Varianzen wurden Analysen nach Welch und James sowie Games-Howell Paarvergleiche durchgeführt. Diese Verfahren können als semiparametrisch angesehen werden und setzen weder Sphärizität der Kovarianzmatrix noch Homoskedastizität oder ähnliche Gruppengrößen voraus (Keselman et al. 1993). Waren weitere Prämissen der Varianzanalyse nicht erfüllt, wurde die nicht-parametrische Alternative, der H-Test nach Kruskal-Wallis angewandt. Dabei handelt es sich um einen Rangsummentest, der prüft, ob sich mehr als zwei unabhängige Gruppen hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz unterscheiden (Wirtz 2014 a). A posteriori Paarvergleiche erfolgen in Form von Dunn-Bonferroni-Tests und werden bei SPSS automatisch durchgeführt. Bei nominaler Skalendignität, wie z.B. dem Geschlecht wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Dieser prüft zwei nominal skalierte Merkmale nach ihrer stochastischen Unabhängigkeit, indem die real beobachteten Häufigkeiten mit den unter dem Modell statistischer Unabhängigkeit zu erwartenden Häufigkeiten verglichen werden (Wirtz 2014 b). Bei Fragestellungen, die einen Vergleich der Häufigkeitsverteilung nominal skalierten Merkmale zwischen mehr als zwei Gruppen erfordern - wie es z.B. bei der Analyse der mithilfe des semistrukturierten Interviews explorierten Symptome der Fall war - wurden $k \times 2$ Kontingenztafeln erstellt und mit dem Chi-Quadrat-Test bzw., sofern in mehr als 20 % der Zellen eine erwartete Häufigkeit von 5 unterschritten wurde, mit dem Freeman-Halton-Test auf Signifikanz geprüft. Zur Identifikation jener Zellkombinationen, die ursächlich für die Ablehnung der 0 Hypothese waren, wurden nachfolgend angepasste, standardisierte Residuen berechnet. In Anlehnung an die z-Verteilung kann ab einem Residualwert von $\geq 1.96 / \leq -1.96$ ein signifikanter Beitrag vermutet werden (Beasley und Schumacker 1995). MacDonald und Gardner (2000) empfehlen bei der Verwendung von höheren Zellanzahlen eine Bonferroni Adjustierung des Signifikanzniveaus. In vorliegender Stichprobe wurde bei einem Vergleich aller fünf Patientengruppen das α -Quantil um die Zellanzahl ($n=10$) bereinigt, sodass ein adjustiertes α von $1 - (0.05/10)$ herangezogen wurde. Dies resultierte in einem neuen Cut-Off Wert von ± 2.5 .

Um zu erheben, ob die kognitiven Kennwerte im Verlauf des einjährigen sowie zweijährigen Beobachtungszeitraumes signifikante Veränderungen erfahren, wurden die kognitiven Leistungsparameter zu den drei Erhebungszeitpunkten mittels t-Tests für paarweise verbundene Stichproben oder der nicht-parametrischen Alternative, dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen verglichen. Bei diesen Verfahren wird die wechselseitige Abhängigkeit der Varianzen in den miteinander verglichenen Messwertreihen berücksichtigt (Bortz und Schuster 2010 a).

Zur Analyse der Fragestellung B.2, ob zwischen den hier objektivierten kognitiven Leistungsparametern und der Ausprägung verschiedener CSF-Biomarker ein statistisch relevanter Zusammenhang besteht, wurden, sofern die Voraussetzungen eines linearen Zusammenhangs, metrischer Skalendignität sowie Normalverteilung erfüllt waren, Pearson-Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten berechnet. Die Interpretation der Effektstärke erfolgte nach den von Cohen publizierten Empfehlungen (1988). Demnach steht ein r von .10 für einen schwachen Zusammenhang, bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = .30$ kann eine moderate Assoziation angenommen werden und ab einem r von .50 spricht man von einer starken wechselseitigen Beziehung. Die Prüfung auf statistische Signifikanz der erhobenen Korrelationskoeffizienten erfolgt bei SPSS automatisch und wird in Form von t-Tests ausgeführt. Waren Voraussetzungen für eine Pearson-Korrelation nicht erfüllt, wurde das parameterfreie Äquivalent, die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman (*Spearman's Rho*), angewandt. Diese kann für beliebige monotone Beziehungen ab ordinalem Skalenniveau berechnet werden und gilt als deutlich robuster gegenüber Ausreißern (Bortz 2005). Um eine mögliche Konfundierung der beobachteten Zusammenhangsmaße durch soziodemographische oder klinische Einflussgrößen, wie z.B. Alter, Bildungsstand oder Geschlecht, aber auch das Ausmaß extrapyramidal-motorischer Symptome und psychiatrischer Beschwerden, auszuschließen, wurden diese potentiellen Drittvariablen in nachfolgenden Zusammenhangsanalysen ermittelt und deren Effekt durch die Berechnung von partiellen Korrelationen herauspartialisiert. In einer zweidimensionalen Betrachtung wird zumeist nur ein Ausschnitt multipler Interdependenzen zwischen mehreren Variablen analysiert. Im mehrfachen linearen Partialmodell lassen sich reine Wirkzusammenhänge zwischen den interessierenden Variablen ermitteln, indem der Einfluss von Einflussgrößen $x_3 \dots x_k$ auf die Funktion $x_1 = f(x_2)$ ausgeschaltet wird. Dabei wurden sowohl signifikante Moderatoreffekte der CSF-Biomarker als auch Einflussfaktoren der kognitiven Leistungsparameter kontrolliert.

Um zu prüfen, ob die Verlaufsveränderung kognitiver Leistungsparameter in einem statistisch relevanten Zusammenhang mit der CSF-Konzentration verschiedener Liquorparameter stehen, wurde bei der Gruppe der Parkinson-Patienten mit intakten kognitiven Funktionen sowie den Parkinson-MCI-Patienten zunächst der mittlere jährliche Leistungsabbau in den einzelnen kognitiven Parametern berechnet. Hierfür wurden Summenwerte der absoluten Veränderungen von der Baseline Visite zur ersten und zweiten Verlaufsvsitate erstellt und durch den Gesamtzeitraum der Studienteilnahme geteilt. Im Vergleich zur separaten Betrachtung der Verlaufsveränderung innerhalb des einjährigen bzw. zweijährigen Studienzeitraums, stellen Durchschnittswerte gegenüber zufälligen, nicht primär auf den

Erkrankungsprogress rückführbare Leistungsschwankungen, robustere Parameter dar. Lediglich in der Teilnehmergruppe der an einer Parkinson-Demenz leidenden Studienteilnehmer musste auf die Analyse der mittleren jährlichen Störungsprogredienz aufgrund des hohen Verlaufsverlustes verzichtet werden. Um größtmögliche Teststärke zu wahren, wurde lediglich der Störungsverlauf innerhalb des ersten Studienjahres berücksichtigt. Anschließend wurden, wie im vorangegangenen Abschnitt angeführt, korrelative Analysen zwischen den Verlaufsveränderungen der einzelnen kognitiven Leistungsparameter und relevanten Liquormarkern durchgeführt.

Wie bereits weiter oben angeführt, wurden die Patienten mit diskreten kognitiven Leistungseinbußen zunächst nach der von Litvan und Kollegen (2012) empfohlenen dichotomen Phänotypisierung der „single-“, oder „multiple-domain“ Kategorie zugeteilt und diese anschließend durch die klassische Unterscheidung mnestischer und nicht mnestischer Störungsprofile (Winblad et al. 2004) ergänzt. Die kognitiven Charakteristika dieser Phänotypen, einschließlich der Fragestellung A.2, ob mit der MCI-Gruppierung nach Winblad et al. (2004) distinkte mnestische Phänotypen in eine Subgruppe integriert werden, wurden in Folge deskriptiv analysiert. Um die Fragestellung A.1 zu eruieren, ob die nach Litvan et al. (2012) vorgenommene dichotome Kategorisierung oder auch die klassische Einteilung (Winblad et al. 2004) MCI-Phänotypen mit divergenter Progredienzwahrscheinlichkeit differenziert, wurden die Gruppen mithilfe von t-Tests für unabhängige Stichproben (bzw. Mann-Whitney-U-Test) sowie bei mehr als zwei Untergruppen mit einfaktoriellen Varianzanalysen (bzw. Kruskal-Wallis-Test) hinsichtlich ihrer mittleren jährlichen Veränderung globaler Leistungsparameter (MMST und PANDA) analysiert.

Ob sich in vorliegendem Patientenkollektiv – in Erweiterung der empfohlenen MCI-Typisierung – dysexekutive, eher subkortikal anmutende Defizitkonstellationen von kortikalen Störungsbildern differenzieren lassen, wurde mithilfe einer hierarchisch-agglomerativen Clusteranalyse untersucht. Eine Clusteranalyse stellt ein heuristisches Verfahren dar, welches der Ermittlung von Klassen dient, die hinsichtlich festgelegter Merkmale in sich größtmögliche Homogenität aufweisen, untereinander hingegen gut differenzierbar sind (Bortz und Schuster 2010 b). Bei hierarchischen Verfahren wird ausgehend von der feinsten Partition zu Beginn des Iterationsprozesses (n einelementige Cluster, entsprechend den Untersuchungsobjekten) eine Distanz- bzw. Ähnlichkeitsmatrix erstellt. Damit werden jene beiden Cluster ermittelt, welche die geringste Distanz zueinander aufweisen, und zu einem neuen Cluster fusioniert. Dieser Iterationszyklus wird zwischen den neuen und übrigen

Gruppen solange wiederholt, bis alle Cluster zu einer einzigen Klasse agglomeriert sind (Backhaus et al. 2016). In vorliegender Arbeit kam der Fusionierungsalgorithmus nach Ward zur Anwendung, welcher das Distanzmaß der quadrierten euklidischen Distanz erfordert. Das auf den kleinsten Anstieg der Intraclustervarianz beruhende Verfahren gilt als besonders robust (Schneider und Scheibler 1983) sowie geeignet für kleine Fallzahlen und neigt zur Bildung in sich homogener, überlappungsfreier Cluster (Backhaus et al. 2016). Da der Fusionierungsprozess durch Ausreißer stark beeinflusst werden kann, empfehlen Backhaus und Kollegen (2016) vor der Klassenbildung die Objektmenge mithilfe des stark kontrahierenden Single-Linkage Verfahrens auf Ausreißer zu überprüfen und diese aus den weiteren Analysen auszuschließen. Die so ermittelten kognitiven Prägnanztypen wurden dann mithilfe einfaktorieller Varianzanalysen bzw. dem parameterfreien Äquivalent, dem Kruskal-Wallis-Test, auf Unterschiede bezüglich kognitiver Kennwerte, soziodemographischer und klinischer Charakteristika sowie biochemischer Merkmale untersucht. Um die Fragestellung A.4 zu erörtern, ob die ermittelten kognitiven Phänotypen mit einem divergenten Progressrisiko einhergehen, wurden diese hinsichtlich der mittleren jährlichen Veränderung einzelner kognitiver Kennwerte sowie globaler kognitiver Leistungsparameter verglichen.

Zur Identifikation spezifischer kognitiver, klinischer oder biochemischer Merkmale, welche im Stadium diskreter kognitiver Beeinträchtigung auf einen drohenden demenziellen Abbau hinweisen können (Fragestellung A.5), wurden die PD-MCI Patienten basierend auf einem Mediansplit des mittleren jährlichen Leistungsverfalls im MMST in zwei Gruppen unterschiedlich stark ausgeprägter kognitiver Störungsprogredienz unterteilt. Die Verwendung dieser Zielgröße anstelle der im Verlauf des zweijährigen Beobachtungszeitraumes tatsächlich beobachtbaren Konversion von diskreten kognitiven Leistungseinbußen zu einem demenziellen Syndrom ($N=5$) lag in dem Bestreben begründet, die Teststärke zu erhöhen. Ob die zwei von distinkter Progressstärke betroffenen Gruppen bereits zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ein charakteristisches klinisches Erscheinungsbild erkennen ließen, wurde mithilfe einfacher t-Tests bzw. dem nicht-parametrischen Äquivalent, dem Mann-Whitney-U-Test geprüft. Die zwischen den Gruppen divergierenden kognitiven, klinischen, soziodemographischen sowie neurochemischen Merkmale wurden als potentielle Prädiktoren in ein multiples Regressionsmodell aufgenommen. Eine Regressionsanalyse stellt ein Verfahren zur Untersuchung von Kausalbeziehungen zwischen einer oder mehreren Prädiktorvariablen und einer abhängigen Variable dar (Backhaus et al. 2003). In vorliegender Arbeit wurde die Methode der Rückwärts-Elimination angewandt. Dabei werden zunächst alle erklärenden

Variablen in das Modell aufgenommen und anschließend nach einem von SPSS automatisch gesteuerten Algorithmus jene Variablen sequenziell entfernt, welche die geringste partielle Korrelation mit der Zielgröße aufweisen. Das ermöglicht, aus einer Reihe von unabhängigen Variablen jene Kombinationen zu wählen, welche das Datenmaterial am besten abbilden, also einen größtmöglichen Anteil der vorhergesagten Kriteriumsvarianz aufklären.

Da bei derart kleinen Stichproben, wie hier vorliegend, das Risiko hoch ist, dass die Regressions-schätzung maßgeblich von einzelnen Extremwerten bestimmt wird, wurden zur Identifikation einflussreicher Datenpunkte zentrierte Hebelwerte, Cook-Distanzen sowie studentisierte Residuen erhoben und hinsichtlich extremer Werte überprüft. Hierfür kamen folgende Cut-Off Kriterien zur Anwendung: bei den studentisierten Residuen wurden Werte kleiner -2 oder größer 2 Standardabweichungen als Ausreißer interpretiert. Zur Bestimmung kritischer Schwellwerte der Hebelwirkung kam eine Formel nach Urban und Mayerl (2011, S. 188) zum Einsatz, welche für kleine Stichproben die Berechnung $\frac{3k}{N}$ (k =Anzahl der Regressoren) empfehlen. Wie von Weisberg (1985) vorgeschlagen wurden Cook Distanzen größer 1 als einflussreich eingestuft. Nach diesen Prüfmethode konnten im vorliegenden Datensatz keine kritischen Datenpunkte identifiziert werden. Weitere Voraussetzungen zur Berechnung eines linearen Regressionsmodells wurden wie folgt untersucht: Die konstante Streuung der Residuen der abhängigen Variable (Homoskedastizität) wurde, wie von Backhaus et al. (2003) empfohlen, visuell geprüft, indem die Residuen gegen die prognostizierten Werte von Y geplottet wurden. Ergibt das Residualplot eine dreiecksförmige Streuung so spricht das für Heteroskedastizität, also für die Abhängigkeit der Störgröße von der unabhängigen Variable. Ebenfalls grafisch wurden die Normalverteilung der Residuen sowie die Linearität der Regressionsparameter beurteilt. Eine Autokorrelation der Residuen ist eine weitere Prämisse der Regressionsanalyse. Diese würde zu Verzerrungen bei der Ermittlung des Standardfehlers und in Folge auch der Konfidenzintervalle für die Regressionskoeffizienten führen (Backhaus et al. 2003). Neben der grafischen Beurteilung wurde diese Voraussetzung auch mithilfe des Durbin-Watson-Tests geprüft, ein Verfahren, das die Abstände zwischen den aufeinanderfolgenden Residualwerten aggregiert. Wenn die Residuen einem Trend folgen, also positiv korrelieren, ist der hierbei ermittelte Wert d von geringer Ausprägung, während hohe Werte auf starke Sprünge der Residuen hindeuten und somit eine negative Korrelation beschreiben (Backhaus et al. 2003). Die Grenzwerte wurden anhand der Durbin-Watson Tabelle ermittelt (Durbin und Watson 1951). Das Vorliegen exakter Multikollinearität wurde in einem ersten Schritt durch Sichtung der Korrelationsmatrix auf wechselseitige Abhängigkeiten der Regressoren geprüft. Des Weiteren wurden auch die

Toleranz (berechnet sich aus dem Bestimmtheitsmaß der unabhängigen Variable X_j auf die übrigen unabhängigen Variablen in der Regressionsfunktion) sowie deren Kehrwert, der Varianzinflationsfaktor (*VIF*) zur Beurteilung herangezogen (Backhaus et al. 2003). Wenn gleich hierzu keine sicheren Grenzwerte postuliert werden, findet man in der Literatur gelegentlich „Faustregeln“ welche eine Toleranz von $<0,2$ sowie einen VIF von >10 als Indiz für eine Multikollinearität werten.

3 ERGEBNISSE

3.1 KLINISCHE CHARAKTERISTIKA DER STICHPROBE

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die mithilfe standardisierter klinischer Fremd- oder Selbstbeurteilungsskalen sowie das anamnestisch und in der klinischen Verhaltensbeobachtung erhobene Symptomprofil.

Tabelle 4: Beschreibung der motorischen, psychotischen sowie affektiven Symptomschwere (Angabe in *M*: Mittelwert, und *SD*: Standardabweichung) und des mithilfe eines semistrukturierten Interviews (fremd-)anamnestisch / explorativ erhobenen klinischen Symptomprofils (Angabe in prozentualer Häufigkeit); PD-NC (Parkinson Disease – Normal Cognition): Parkinson ohne kognitive Einschränkungen, PD-MCI (Parkinson Disease – Mild Cognitive Impairment): Parkinson mit leichten kognitiven Störungen, PDD (Parkinson Disease Dementia): Parkinson-Demenz, DLB (Dementia with Lewy-Bodies): Lewy-Körper-Demenz, AD (Alzheimer’s Disease): Alzheimer-Demenz; UPDRS-III: Unified Parkinson Disease Rating Scale – motorische Untersuchung, UPDRS I-1.2: Erfahrungen des täglichen Lebens – nicht-motorische Aspekte (Halluzinationen und Psychose), GDS: Geriatric Depression Scale, REM: Rapid Eye Movement, N / A (not available): nicht verfügbar

	PD-NC (n=25)	PD-MCI (n=27)	PDD (n=25)	DLB (n=14)	AD (n=13)
<i>Motorische und psychiatrische Symptome</i>					
UPDRS III (<i>M ± SD</i>)	17,6 ± 7,9	21,5 ± 9,2	31,9 ± 15,7	27,7 ± 16,9	N / A
UPDRS I-1.2 (<i>M ± SD</i>)	0,3 ± 0,8	0,4 ± 0,8	1,8 ± 1,2	2,7 ± 0,6	0 ± 0
Hoehn und Yahr (<i>M ± SD</i>)	4,9 ± 1,3	4,9 ± 1,6	5,7 ± 1,3	5,4 ± 1,5	N / A
GDS (<i>M ± SD</i>)	3,8 ± 4	3,7 ± 3,4	5,6 ± 3,2	4,2 ± 2,8	3,7 ± 3,2
<i>Anamnestisch / explorativ erhobene Symptome</i>					
REM-Schlafverhaltensstörung (%)	16	19	48	21	0
Exzessive Tagesmüdigkeit (%)	36	37	43	36	8
Antriebslosigkeit / Apathie (%)	12	22	36	64	15
Angst (%)	8	4	23	29	15
Stürze (%)	28	33	50	50	0
Selbstständige Medikamenteneinnahme (% ja)	100	85	20	21	48
Dysarthrie (%)	48	66	78	64	8
Dysphagie (%)	12	19	22	14	0
Spontansprachliche Defizite (<i>M ± SD</i>)	0,3 ± 0,7	0,6 ± 0,8	3,3 ± 2,3	4,1 ± 2,7	3,3 ± 3,5
Alien limb (%)	0	0	0	0	0
Capgras Syndrom (%)	0	0	0	7	0

Eine einfaktorielle Varianzanalyse ergab für die mithilfe der GDS quantifizierten affektiven Symptomschwere keinen signifikanten Gruppeneffekt. Die extrapyramidal motorische Symptomatik, dargestellt durch den Summenwert der UPDRS-III Skala, war bei PDD-

Patienten deutlich stärker ausgeprägt als bei Patienten, die keine oder nur eine diskrete kognitive Dysfunktion aufwiesen ($F(3, 81) = 6.08, p = .001$). Zog man zur Beurteilung des Schweregrades der Parkinson-Krankheit die weitaus globalere, jedoch dafür auch stabilere, durch tageszeitlich oder medikamentös bedingte Schwankungen weniger beeinflussbare Hoehn und Yahr Skala heran, ließen sich diese Unterschiede nicht nachvollziehen. Gemäß den Erwartungen ließ sich bei Patienten mit Lewy-Körper-Demenz die stärkste Ausprägung halluzinatorischer sowie psychotischer Symptomatik (gemessen mittels UPDRS I-1.2) beobachten. Innerhalb der Parkinson-Gruppen war bei dementen Patienten ein signifikant höherer Skalenwert als bei Studienteilnehmern ohne oder mit nur leichten kognitiven Leistungseinbußen zu verzeichnen ($F(3, 85) = 32.53, p < .001$).

Mithilfe eines semistrukturierten Interviewleitfadens wurden eigen-, in den meisten Fällen auch fremdanamnestic, die für eine differentialdiagnostische Abgrenzung unterschiedlicher Parkinson-Syndrome maßgeblichen klinischen Symptome erhoben (angelehnt an Bothe et al. 2010, siehe auch Kapitel 2.5.1). Der Statistische Vergleich der Häufigkeitsverteilungen erfolgte wie in Kapitel 2.6 ausführlich dargelegt mithilfe $k \times 2$ Kontingenztafeln. Nahezu die Hälfte der Parkinson-Demenz-Patienten litten an REM-Schlafverhaltensstörungen (48 %). Bei nicht dementen Parkinson-Patienten sowie der unter einer Lewy-Körper-Demenz leidenden Studienteilnehmern war der Anteil dieser Schlafstörung mit 16-21 % signifikant geringer ausgeprägt ($\chi^2(4, N = 98) = 10.51, p = .033$). Unter apathischen Symptomen, wie dem Verlust von Antrieb und Motivation, Spontanität und Interessenlosigkeit, litten deutlich mehr als die Hälfte aller DLB-Patienten (64 %). Viel seltener traten diese psychischen Beschwerden bei den nicht dementen Störungsgruppen sowie Patienten mit Alzheimer-Krankheit auf ($\chi^2(4, N = 98) = 13.03, p = .011$). Auch im Rahmen einer Parkinson-Demenz waren diese Beschwerden oftmals zu erfragen (36 %), fanden sich jedoch nicht signifikant häufiger als bei den anderen Parkinson-Gruppen oder der Alzheimer-Demenz. Die mithilfe einer einfachen 5-stufigen Skala beurteilten spontansprachlichen Defizite (Sprachproduktions- sowie Sprachverständnisstörungen, semantische wie phonematische Paraphasien und Wortfindungsstörungen) waren bei Demenz-Patienten signifikant schwerer ausgeprägt als bei den nicht dementen Patientengruppen ($\chi^2(4, N = 96) = 51.96, p < .001$). Ein Fremdheitserleben der eigenen Extremitäten (Alien-limb) war bei keinem der Studienteilnehmer zu explorieren; Verdachtsmomente auf eine Personenverkenning nach dem Muster des sogenannten Capgras-Syndroms ergaben sich lediglich aus der (Fremd-)Anamnese eines DLB-Patienten. Mit der Frage, ob eine regelmäßige sowie zeitgerechte Medikamenteneinnahme selbstständig möglich ist, sollten die für eine Demenzdiagnose obligaten Einschränkungen der

Alltagsfähigkeit, unabhängig von motorischen oder autonomen Beschwerden, eingeschätzt werden. Den Erwartungen entsprechend wurde diese Frage von einem Großteil der Parkinson-Demenz- und DLB-Patienten bzw. deren Angehörigen verneint. Allerdings gaben auch 15 % der PD-MCI-Patienten an, Schwierigkeiten bei der Medikamentenorganisation zu haben. Das vergleichsweise hohe Maß an Selbstständigkeit im Umgang mit Arzneimitteln bei AD-Patienten (48 % bejahen die Frage nach eigenständiger Medikamenteneinnahme) kann möglicherweise auf die geringere Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten oder auch auf die vergleichsweise kurze Krankheitsdauer und folglich geringeren Grad funktioneller Beeinträchtigung zurückgeführt werden. Angstgefühle und verstärkte Tagesmüdigkeit waren in allen Patientengruppen gleich häufig zu beobachten. Bulbäre Symptome wie Dysarthrie und Dysphagie sowie Stürze waren zwischen den Parkinson-Gruppen sowie der DLB-Gruppe gleich verteilt.

3.2 KOGNITIVE PROFILE DER PARKINSON-KRANKHEIT – DESKRIPTIVE ANALYSEN UND UNTERSCHIEDE DER PATIENTENGRUPPEN

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die prozentuale Häufigkeit der Leistungseinbußen in den verschiedenen kognitiven Domänen innerhalb der Patientengruppen.

Wie von Dalrymple-Alford et al. (2011) empfohlen, galt eine Leistung von 1,5 Standardabweichungen unterhalb des altersnormierten, z.T. auch geschlechts- sowie bildungsabhängigen Erwartungswertes als defizitär (siehe hierzu Kapitel 2.2). Auch auf Grundlage dieses konservativen Cut-Off Kriteriums ließen sich bei Studienteilnehmern, die der Parkinson-Gruppe mit intakten kognitiven Funktionen zugeordnet wurden, vereinzelt Einschränkungen im Bereich exekutiver Teilleistungen (16%), Aufmerksamkeitsfunktionen (12%) und mnestischer Teilprozesse (16%) feststellen. Diese Leistungsschwächen beschränkten sich jedoch stets auf einen einzelnen Untertest, sodass die Voraussetzungen für die Diagnosestellung eines MCI nicht erfüllt waren. Einige der PD-NC Patienten erzielten knapp unterhalb des Erwartungsbereiches (zwischen -1 und -1,5 SD unterhalb der Norm) liegende Leistungen. Am häufigsten betrafen diese sehr diskreten kognitiven Einbußen exekutive Funktionen (36%), Teilbereiche der Aufmerksamkeit (12 %) sowie Gedächtnisparameter (28 %).

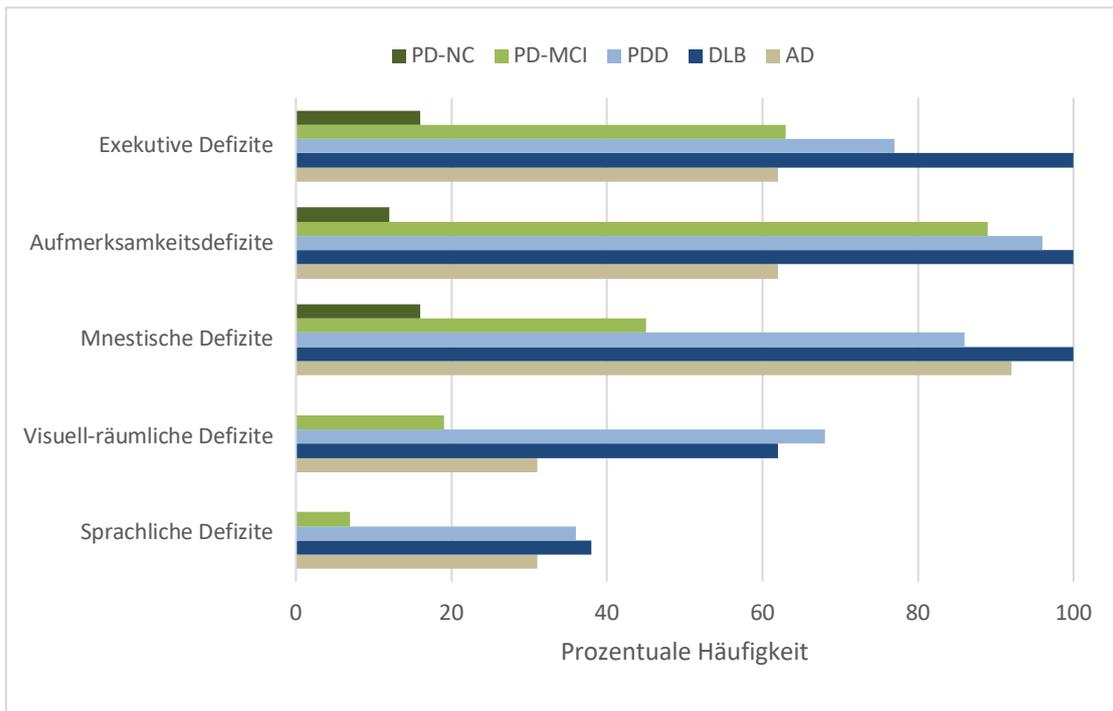


Abbildung 1: Prozentuale Häufigkeit der Beeinträchtigungen in den kognitiven Domänen innerhalb der Patientengruppen (für eine Zuordnung der Testverfahren zu den kognitiven Funktionsbereichen siehe Kapitel 2.5.2, Tabelle 3); PD-NC (Parkinson Disease – Normal Cognition): Parkinson ohne kognitive Einschränkungen, PD-MCI (Parkinson Disease – Mild Cognitive Impairment): Parkinson mit leichten kognitiven Störungen, PDD (Parkinson Disease Dementia): Parkinson-Demenz, DLB (Dementia with Lewy-Bodies): Lewy-Körper-Demenz, AD (Alzheimer’s Disease): Alzheimer-Demenz

Wie auch in Kapitel 3.5.2 detaillierter dargelegt, war ein Großteil der MCI-Patienten von Störungen der Aufmerksamkeitsfunktionen (89 %), der exekutiven Teilleistungen (63 %) und mnestischer Prozesse (45 %) betroffen. Unter Leistungseinbußen der konstruktiven Praxis bzw. des räumlichen Vorstellungsvermögens litten lediglich 5 Patienten; sprachliche Einschränkungen im Sinne von Defiziten der Wortfindung bzw. Objektbenennung waren nur bei zwei dieser Patientengruppe zugeordneten Studienteilnehmer zu beobachten. Auch bei der Parkinson-Demenz-Gruppe waren Aufmerksamkeitsstörungen mit 96 % am häufigsten zu objektivieren. Im Unterschied zu den Parkinson-MCI-Patienten war der Anteil mnestischer Funktionseinbußen deutlich höher. So sind diese mit 86 % am zweithäufigsten vertreten, gefolgt von exekutiven Störungen (77 %), visuell-räumlichen (68 %) und sprachlichen Defiziten (36%). Bei allen Lewy-Körper-Demenz-Patienten waren Aufmerksamkeitsstörungen sowie exekutive und mnestische Leistungsbeeinträchtigungen zu konstatieren. Räumlich-perzeptive wie -konstruktive (62 %) und sprachliche Defizite (38 %) waren in etwa gleich häufig zu eruieren wie bei der Parkinson-Demenz. In der Alzheimer-Demenz-Gruppe lagen mnestische Leistungseinbußen mit 92 % an erster Stelle der Häufigkeitsverteilung, während exekutive- und Aufmerksamkeitsstörungen (je 62 %) sowie visuell-räumliche Leistungseinbußen (31 %) im Vergleich zu den anderen Demenzerkrankungen seltener

zu beobachten waren. Bei ca. einem Drittel der Alzheimer-Patienten (31 %) zeigten sich sprachliche Einschränkungen.

3.2.1 CERAD-Plus Testbatterie

Tabelle 5 gibt einen umfassenden Überblick über die deskriptiven Maßzahlen (Mittelwert, Median, Standardabweichung und Minimum / Maximum) der CERAD-Plus Untertests (Rohwerte).

Um die augenscheinlichen Divergenzen in den kognitiven Leistungsprofilen der Patientengruppen auf statistische Relevanz zu prüfen, wurden einfaktorielle Varianzanalysen bzw. deren nicht parametrische Alternative (Kruskal-Wallis-Test) berechnet. Diese verwiesen erwartungsgemäß auf hochsignifikante Effekte in nahezu allen mit der CERAD-Testbatterie objektivierten kognitiven Domänen ($p < .001$). Lediglich für die kognitive Umstellfähigkeit, gemessen mithilfe des Quotienten zwischen der Durchführungsdauer des TMT-B und TMT-A, konnten keine statistisch relevanten Gruppenunterschiede nachgewiesen werden. Dies ist höchstwahrscheinlich den Kriterien der Testdurchführung geschuldet, welche einen Abbruch des Testverfahrens bei Erreichen der Maximaldauer vorsehen (TMT-A: 180 Sekunden, TMT-B: 300 Sekunden). Dies hatte zur Folge, dass diejenigen die vermutlich am schlechtesten abgeschnitten hätten, hier keinen Wert erzielten, da sie aus der Analyse eines Verhältniswertes ausgeschlossen wurden.

Tabelle 5: Deskriptive Maßzahlen (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Min-Max – Minimum-Maximum) der Leistungen in der CERAD- (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) Plus Testbatterie zur Baseline-Visite; PD-NC (Parkinson Disease – Normal Cognition): Parkinson ohne kognitive Einschränkungen, PD-MCI (Parkinson Disease – Mild Cognitive Impairment): Parkinson mit leichten kognitiven Störungen, PDD (Parkinson Disease Dementia): Parkinson-Demenz, DLB (Dementia with Lewy-Bodies): Lewy-Körper-Demenz, AD (Alzheimer's Disease): Alzheimer-Demenz, WL: Wortliste, TMT: Trail-Making-Test (Bearbeitungsdauer in Sek.), WF: Wortflüssigkeit (innerhalb einer Minute generierte Wörter)

	Semantische WF	Boston Naming	WL Lernen	WL Abruf	WL Diskrimi- nabilität (%)	Figuren Abzeichnen	Figuren Abruf	TMT-A (Sek.)	TMT-B (Sek.)	TMT B/ TMT A	Phonematische WF
PD-NC (n=25)											
Mittelwert	21,4	14,6	21,4	7,2	98,8	11	9,9	43,4	113,3	2,7	15,2
Median	19	15	21	7	100	11	11	46	108	2,7	15
Standardabweichung	4,7	0,6	3,9	1,7	3	0,2	2,1	15,1	48,7	0,9	5,4
Min-Max	16-32	13-15	12-29	5-10	90-100	10-11	2-11	16-72	31-230	1,2-5	6-29
PD-MCI (n=27)											
Mittelwert	17,4	14	18,8	6,4	96,9	10,1	8,3	71	188,6	3	9,9
Median	17	15	19	6	100	11	8	65	191	2,9	10
Standardabweichung	5,3	1,4	2,8	1,7	4,2	1,5	2,8	32,9	71,5	1,2	3,2
Min-Max	9-33	10-15	14-26	3-10	90-100	7-11	2-11	29-168	81-300	1-6,1	5-16
PDD (n=25)											
Mittelwert	13,8	12,4	12,3	3,4	87,6	8	3,7	136,7	276,2	2,7	7,9
Median	13,5	13	11	3	90	7	3	141,2	300	2,6	7
Standardabweichung	4,4	2,1	3,4	2,4	11	2,2	3	41,9	58,4	1	4,6
Min-Max	4-23	8-15	6-18	0-9	65-100	5-11	0-11	61-180	116-300	1,24-4,8	1-21
DLB (n=14)											
Mittelwert	10,1	12,1	9,5	1,9	85,8	7,3	2,5	159,2	281,8	2,5	6,4
Median	9,5	13	9	2	85	8	2	180	295	2,3	4,0
Standardabweichung	3,5	1,9	3,5	1,4	10,2	2,6	3	30,7	30,2	0,5	4,1
Min-Max	5-15	9-15	2-16	0-4	65-100	1-10	0-9	98-180	237-300	1,89-3	1-12
AD (n=13)											
Mittelwert	14,5	12,8	11,5	2,5	85,8	9,1	4,1	93,3	191,4	3,2	9,4
Median	16	14	12	2	90	11	2,5	69,5	180	2,5	8
Standardabweichung	5,2	2,7	5,8	2,3	8,9	3,4	3,8	63	87,6	1,9	3,1
Min-Max	3-21	8-15	0-25	0-9	70-100	0-11	0-11	23-180	80-300	1,47-6,8	6-15

Um zu eruieren, welche Gruppenunterschiede zu diesen signifikanten Effekten beitrugen, wurden Post-Hoc Paarvergleiche nach Hochberg (GT2) bzw. Dunn-Bonferroni Tests durchgeführt. Wie in Tabelle 6 ersichtlich, zeigten sich erwartungsgemäß statistisch oftmals hochsignifikante Unterschiede zwischen den an einer Demenz erkrankten und den nicht dementen Studienteilnehmern, also Parkinson-Patienten ohne oder mit nur diskreten kognitiven Leistungseinbußen.

Tabelle 6: Statistischer Vergleich der Ergebnisse in der CERAD- (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) Plus Testbatterie zwischen den Patienten-Gruppen mithilfe einfaktorierter Varianzanalyse und Post-hoc Paarvergleichen GT2 nach Hochberg oder im Falle ^a nicht normalverteilter Daten mithilfe Kruskal-Wallis-Tests und Post-hoc Paarvergleichen nach Dunn-Bonferroni; PD-NC (Parkinson Disease – Normal Cognition): Parkinson ohne kognitive Einschränkungen, PD-MCI (Parkinson Disease – Mild Cognitive Impairment): Parkinson mit leichten kognitiven Störungen, PDD (Parkinson Disease Dementia): Parkinson-Demenz, DLB (Dementia with Lewy-Bodies): Lewy-Körper-Demenz, AD (Alzheimer's Disease): Alzheimer-Demenz; TMT: Trail-Making-Test, **p* < .05, ***p* < .01, ****p* < .001

Semantische Wortflüssigkeit					
	PDD	DLB	AD	PD-NC	PD-MCI
PDD		*		***	*
DLB			*	***	***
AD				**	
PD-NC					*
PD-MCI					
Boston Naming Test ^a					
	PDD	DLB	AD	PD-NC	PD-MCI
PDD				***	**
DLB				***	***
AD				*	
PD-NC					
PD-MCI					
Wortliste – Lernen					
	PDD	DLB	AD	PD-NC	PD-MCI
PDD		*		***	***
DLB				***	***
AD				***	***
PD-NC					*
PD-MCI					
Wortliste – Abruf					
	PDD	DLB	AD	PD-NC	PD-MCI
PDD				***	***
DLB				***	***
AD				***	***
PD-NC					
PD-MCI					
Wortliste – Diskriminabilität ^a					
	PDD	DLB	AD	PD-NC	PD-MCI
PDD				***	***
DLB				***	***
AD				***	***
PD-NC					
PD-MCI					
Figuren – Abzeichnen ^a					
	PDD	DLB	AD	PD-NC	PD-MCI
PDD				***	***
DLB				***	***
AD				*	
PD-NC					
PD-MCI					

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 57

Fortsetzung Tabelle 6

Figuren – Abruf^a

	PDD	DLB	AD	PD-NC	PD-MCI
PDD				***	***
DLB				***	***
AD				***	***
PD-NC					
PD-MCI					
TMT-A					
	PDD	DLB	AD	PD-NC	PD-MCI
PDD			*	***	***
DLB			*	***	***
AD				**	
PD-NC					**
PD-MCI					
TMT-B					
	PDD	DLB	AD	PD-NC	PD-MCI
PDD			*	***	**
DLB			*	***	*
AD				*	
PD-NC					**
PD-MCI					
Phonematische Wortflüssigkeit					
	PDD	DLB	AD	PD-NC	PD-MCI
PDD				***	
DLB				***	*
AD				**	
PD-NC					***
PD-MCI					

Verglichen mit den zwei anderen Demenzformen schienen die an einer Lewy-Körper-Krankheit leidenden Studienteilnehmer von den schwersten kognitiven Beeinträchtigungen betroffen. Statistisch signifikant wurden diese Unterschiede im Bereich der semantischen Wortflüssigkeit und der verbal episodischen Lernleistung. In erstgenannter Aufgabe schnitten sowohl Alzheimer- als auch PDD-Patienten deutlich besser ab. Der mnestiche Teilprozess unterschied sich hingegen lediglich zwischen der Lewy-Körper- und Parkinson-Demenz. In Relation zu der DLB- sowie PDD-Gruppe war bei Alzheimer-Demenz Patienten ein deutlich geringerer Zeitbedarf für die Bearbeitung des TMT-B zu verzeichnen.

Der Vergleich zwischen kognitiv uneingeschränkten Parkinson-Patienten und Studienteilnehmern, die unter diskreten kognitiven Leistungseinbußen litten, ergab hochsignifikante Unterschiede im Bereich der phonematischen Denkflüssigkeit sowie beiden Durchführungsbedingungen des TMT. Etwas schwächer stellten sich die Differenzen in den Untertests zur semantisch gestützten Ideenproduktion sowie der episodischen Lernleistung dar.

3.2.2 Kognitives Screening: MMST, PANDA und CDR

Die als kognitiv uneingeschränkt klassifizierten Patienten erzielten im MMST maximal 30 und minimal 27 Punkte. Der im Mittel erreichte Punktwert von 29 verwies auf ein uneingeschränktes kognitives Leistungsniveau. Bei der MCI-Gruppe wurde eine höhere Schwankungsbreite erhoben (Min. 25 bis Max. 30 Punkte). Bei etwas mehr als der Hälfte der PDD-Patienten deutete dieses orientierende Screeningverfahren auf einen demenziellen Leistungsabbau hin (≤ 24 Punkte). Bei den Alzheimer-Demenz-Patienten präsentierten gemäß MMST lediglich ca. 40 % einen globalen kognitiven Leistungsverfall, dessen Ausmaß auf ein demenzielles Syndrom schließen lässt. Dahingegen war bei einem deutlich überwiegen- den Anteil der DLB-Patienten (79 %) ein Ergebnis unterhalb dieses Grenzwertes zu ver- zeichnen.

Auch im PANDA ließ sich bei allen als kognitiv uneingeschränkt klassifizierten Patienten ein altersnormentsprechendes Testergebnis objektivieren. In der MCI-Gruppe erreichte der Großteil (83 %) ein unauffälliges Ergebnis; lediglich bei ca. 15 % legte das Leistungsniveau den Verdacht auf eine diskrete kognitive Dysfunktion nahe. Bei 65 % der PDD-Patienten wurde ein Summenwert erhoben, welcher die Vermutung eines demenziellen Abbaus zu- lässt; 24 % erzielten eine nur diskret defizitäre Leistung, 2 Patienten waren in diesem Scree- ningverfahren gänzlich unauffällig. Eine ähnliche Verteilung ließ sich in der DLB-Gruppe feststellen: 67 % der Patienten konnten in diesem Screeningverfahren der Kategorie „wahr- scheinliche Demenz“ zugeordnet werden, ein Drittel der Patienten zeigte ein leicht herabge- setztes bis unauffälliges Leistungsniveau. Bei Alzheimer-Patienten wurde der PANDA-Test nicht durchgeführt.

Um zu prüfen, ob die Leistungen in diesen kognitiven Screeningverfahren statistisch rele- vant divergieren, wurden einfaktorielle Varianzanalysen bzw. Kruskal-Wallis-Tests mit Post-hoc Paarvergleichen (GT2 nach Hochberg oder Dunn-Bonferroni) durchgeführt. Die F- bzw. Chi-Quadrat Werte können Tabelle 7 entnommen werden.

Tabelle 7: Ergebnisse des PANDA (Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; alterskorrigierter Gesamtwert), des MMST (Mini-Mental-Status-Test) und der CDR (Clinical Dementia Rating) zur Baseline Untersuchung, dargestellt in Mittelwerten (M) und Standardabweichung (SD); Statistischer Vergleich zwischen den Patienten-Gruppen mithilfe einfaktorierter Varianzanalyse (F) oder im Falle ^a nicht normalverteilter Daten mithilfe Kruskal-Wallis-Tests (χ^2); df : Anzahl der Freiheitsgrade, PD-NC (Parkinson Disease – Normal Cognition): Parkinson ohne kognitive Einschränkungen, PD-MCI (Parkinson Disease – Mild Cognitive Impairment): Parkinson mit leichten kognitiven Störungen, PDD (Parkinson Disease Dementia): Parkinson-Demenz, DLB (Dementia with Lewy-Bodies): Lewy-Körper-Demenz, AD (Alzheimer’s Disease): Alzheimer-Demenz, N / A (not available): nicht verfügbar; * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

	PD-NC (n=25) $M \pm SD$	PD-MCI (n=27) $M \pm SD$	PDD (n=25) $M \pm SD$	DLB (n=14) $M \pm SD$	AD (n=13) $M \pm SD$	$F (df) / \chi^2(df)$
MMST	28,9 ± 1,4	28 ± 1,5	23,8 ± 3,4	20,3 ± 4,4	23,5 ± 5,4	22,23(4, 96)***
PANDA – Gesamtwert	24 ± 4,2	21,7 ± 4,2	13,4 ± 3,8	9,8 ± 7,6	N / A	23,18 (4, 90)***
Wortpaar-assoziationslernen	7 ± 3,1	5,6 ± 3	3,1 ± 2,1	2,4 ± 2,1	N / A	8,42 (4, 90)***
Alternierende Wortflüssigkeit	13,9 ± 3,5	11,4 ± 2,7	6,9 ± 2	5,4 ± 2,3	N / A	23,86 (4, 90)***
Räumliches Vorstellungsvermögen	2,5 ± 0,7	1,9 ± 0,7	1,9 ± 0,9	1,1 ± 1	N / A	6,35 (4, 89)***
Arbeitsgedächtnis	5,5 ± 1,3	5,2 ± 0,9	3,4 ± 1,2	2,6 ± 1,5	N / A	16,79 (4, 90)***
Verzögerter Abruf	2,5 ± 1,3	2,2 ± 1,3	1,1 ± 1,1	0,7 ± 0,9	N / A	8,65 (4, 89)***
CDR Summenwert ^a	0,1 ± 0,2	0,5 ± 0,6	4,7 ± 3,6	6,1 ± 3,2	3,4 ± 3,3	74,44 (4, 100) ^a ***
CDR – Gedächtnis ^a	0,1 ± 0,2	0,3 ± 0,4	1,3 ± 0,6	1,2 ± 0,5	0,9 ± 0,6	67,28 (4, 100) ^a ***
CDR – Orientierungsvermögen ^a	0 ± 0	0 ± 0	0,8 ± 0,8	1,3 ± 0,8	0,6 ± 0,6	64,25 (4, 100) ^a ***
CDR – Urteilsvermögen und Problemlösen ^a	0 ± 0	0 ± 0,1	0,7 ± 0,6	1,1 ± 0,5	0,5 ± 0,5	73,78 (4, 100) ^a ***
CDR – Leben in der Gemeinschaft ^a	0 ± 0	0,1 ± 0,2	0,8 ± 0,7	1,1 ± 0,5	0,5 ± 0,6	67,55 (4, 100) ^a ***
CDR – Haushalt und Hobbies ^a	0 ± 0	0,1 ± 0,2	0,8 ± 0,7	1,1 ± 0,8	0,6 ± 0,6	62,6 (4, 100) ^a ***
CDR – Körperpflege ^a	0 ± 0	0 ± 0	0,3 ± 0,7	0,4 ± 0,5	0,2 ± 0,6	22,44 (4, 100) ^a ***

Sowohl für den MMST als auch für den PANDA zeigten sich statistisch signifikante Gruppeneffekte. Diese sind v.a. auf die erwartungsgemäß durchweg hochsignifikanten Unterschiede zwischen den Demenzgruppen und den nicht-dementen Studienteilnehmern zurückzuführen ($p < .001$). Ein Vergleich der Demenzgruppen verwies auf einen statistisch relevanten Unterschied des MMST-Scores. Demnach waren DLB-Patienten von einem deutlich stärkeren globalen kognitiven Leistungsverfall betroffen als Parkinson-Demenz-Patienten ($p = .043$). Im alterskorrigierten PANDA-Summenwert konnte diese divergente Störungsschwere nicht abgebildet werden.

Die einzelnen Untertests des PANDA erwiesen sich ebenfalls vor allem zwischen Patientengruppen mit demenziellem Abbau und den nicht-dementen Studienteilnehmern als hochsignifikant different ($p < .001$). Einzige Ausnahme stellte das räumliche Vorstellungsvermögen dar. Hier erzielten Parkinson-Patienten mit intakten oder nur leicht defizitären kognitiven Funktionen ein vergleichbares Ergebnis wie die PDD-Gruppe. Lediglich Patienten mit Lewy-Körper-Demenz schnitten signifikant schlechter ab als nicht-demente Studienteilnehmer. Zwischen der PD-NC- und PD-MCI-Gruppe ließen sich nur in der Aufgabe zur semantisch gestützten Wortgenerierung im kategorialen Wechsel ($p = .021$) statistisch relevante Leistungsunterschiede verzeichnen. Die PDD- und DLB-Patienten erreichten in allen PANDA-Untertests vergleichbare Ergebnisse.

Im Vergleich zu den nicht-dementen Studienteilnehmern ergab das klinische Rating des Schweregrades der Demenz (CDR) bei allen Demenzgruppen erwartungsgemäß deutlich höhere Summenwerte („sum of boxes score“). Aber auch zwischen den Demenzgruppen erwies sich dieses globale Beurteilungsmaß als statistisch relevant verschieden. So war in der Gruppe der DLB-Patienten ein höherer CDR-Wert ($p = .031$) zu verzeichnen als bei Alzheimer-Demenz-Patienten. Betrachtet man die einzelnen Kategorien, erwiesen sich bei DLB-Patienten das Urteilsvermögen und die alltägliche Problemlösefähigkeit als deutlich stärker eingeschränkt als bei den zwei anderen Demenzgruppen ($p < .050$); im Vergleich zu Alzheimer-Patienten schien zudem die Teilhabe am Gemeinschaftsleben signifikant schwerer beeinträchtigt ($p = .038$).

3.2.3 Kurzzeit- / Arbeitsgedächtnis, Interferenzkontrolle und räumliches

Vorstellungsvermögen: Zahlen- / Blockspanne, Stroop Test und LPS, UT 9

Wie in Abbildung 2 ersichtlich, waren im Bereich der unmittelbaren verbal-akustischen Merkspanne, selbst bei den an einem demenziellen Syndrom leidenden Patienten, keine wesentlichen Leistungsabweichungen zu beobachten. Alle Patientengruppen erreichten im Mittel Werte innerhalb des altersabhängigen Referenzbereiches. Ein Kruskal-Wallis Test konnte keine statistisch relevanten Unterschiede aufzeigen.

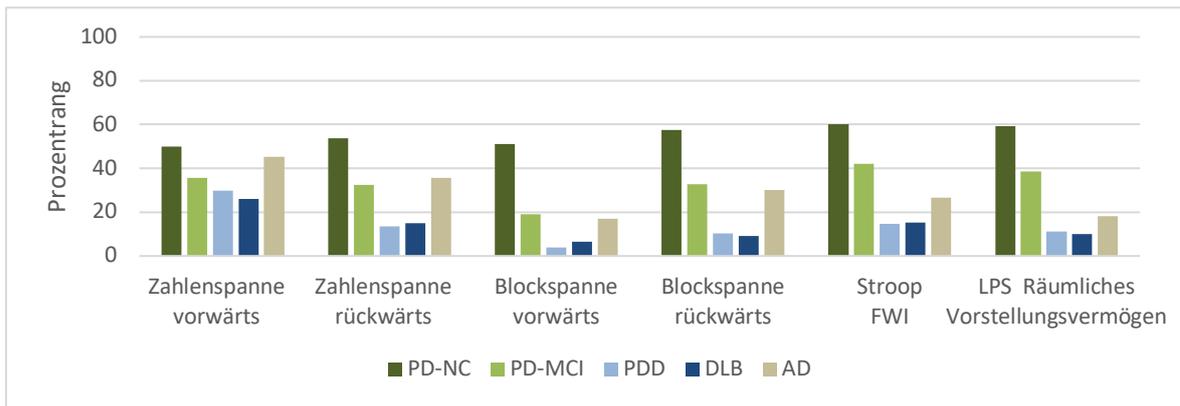


Abbildung 2: Ergebnisse der WMS-R (Wechsler Memory Scale-Revised) Zahlen- / Blockspanne, des Stroop Farb-Wort Interferenz (FWI) Tests (korrekt benannte Items unter Interferenzbedingung) und des LPS 50+ (Leistungsprüfsystem für 50- bis 90-Jährige) Untertest 9 zur Baseline Untersuchung (Darstellung der mittleren Prozentrangwerte unter Bezugnahme auf eine altersentsprechende Normstichprobe); PD-NC (Parkinson Disease – Normal Cognition): Parkinson ohne kognitive Einschränkungen, PD-MCI (Parkinson Disease – Mild Cognitive Impairment): Parkinson mit leichten kognitiven Störungen, PDD (Parkinson Disease Dementia): Parkinson-Demenz, DLB (Dementia with Lewy-Bodies): Lewy-Körper-Demenz, AD (Alzheimer’s Disease): Alzheimer-Demenz

Deutliche Leistungsdifferenzen gingen hingegen aus dem Vergleich verbaler Arbeitsspeicherkapazität hervor ($\chi^2(4, N=99) = 29.61, p < .001$). Im Mittel lag diese sowohl bei DLB- als auch bei PDD-Patienten unterhalb des altersabhängigen Referenzbereiches und zeigte sich signifikant stärker herabgesetzt als bei Parkinson-Patienten mit intaktem kognitiven Leistungsprofil.

Auch im Bereich der kurzfristigen nonverbalen Behaltensleistung zeigten sich statistisch hochsignifikante Gruppeneffekte ($\chi^2(4, N=78) = 39.99, p < .001$). Patienten ohne kognitive Beeinträchtigungen erzielten in diesem Testverfahren deutlich bessere Leistungen als Studienteilnehmer, die unter einer Parkinson-Demenz, Lewy-Körper-Demenz oder leichter kognitiver Dysfunktion litten. Lediglich bei den zwei Demenzgruppen waren im Mittel Werte unterhalb des altersäquivalenten Erwartungsbereiches zu verzeichnen; Patienten mit diskreten kognitiven Leistungseinbußen erreichten hingegen ein im Schnitt grenzwertig normentsprechendes Leistungsniveau. Die visuell-räumliche Arbeitsspeicherkapazität war sowohl bei Parkinson-Patienten mit intakten als auch Studienteilnehmern mit diskret beeinträchtigten kognitiven Funktionen deutlich höher ausgeprägt als in der PDD- sowie DLB-Gruppe ($\chi^2(4, N=77) = 41.49, p < .001$).

Alzheimer-Demenz-Patienten erzielten in diesen Testverfahren zur kurzfristigen Speicherung und zeitgleichen Verarbeitung verbaler wie visueller Informationen ähnliche – im Mittel durchweg normentsprechende – Ergebnisse wie PD-MCI-Patienten. Signifikante Unterschiede zu den anderen Patientengruppen zeigten sich nicht.

Die Fähigkeit zur inhibierenden Aufmerksamkeitskontrolle unter Interferenzbedingung (Stroop-Farb-Wort Interferenztest) erwies sich lediglich zwischen Patienten mit uneingeschränkten kognitiven Funktionen und der DLB- sowie PDD-Gruppe als statisch relevant verschieden ($\chi^2(4, N=66) = 27.79, p < .001$). Den Erwartungen entsprechend war diese Leistung bei Demenzpatienten deutlich schwächer ausgeprägt.

Auch für das räumliche Vorstellungsvermögen, objektiviert mit dem Untertest 9 des Leistungsprüfsystems, ergab der Kruskal-Wallis-Test deutliche Gruppeneffekte ($\chi^2(4, N=69) = 30.31, p < .001$). Nicht-demente Parkinson-Patienten erzielten signifikant bessere Leistungen als Studienteilnehmer die an einer Lewy-Körper- bzw. Parkinson-Demenz litten. Das Leistungsniveau der Alzheimer-Demenz-Patienten erwies sich lediglich im Vergleich zu der kognitiv intakten Parkinson-Gruppe als relevant stärker herabgesetzt.

3.3 LIQUOR-BIOMARKER

Abbildung 3 können Median und Minimum-Maximum Werte der Liquorparameter Gesamt- wie phosphoryliertes-Tau, A-Beta 1-42, A-Beta 1-40 sowie der t-Tau / A-Beta1-42 und A-Beta1-42 / A-Beta1-40 Ratio entnommen werden.

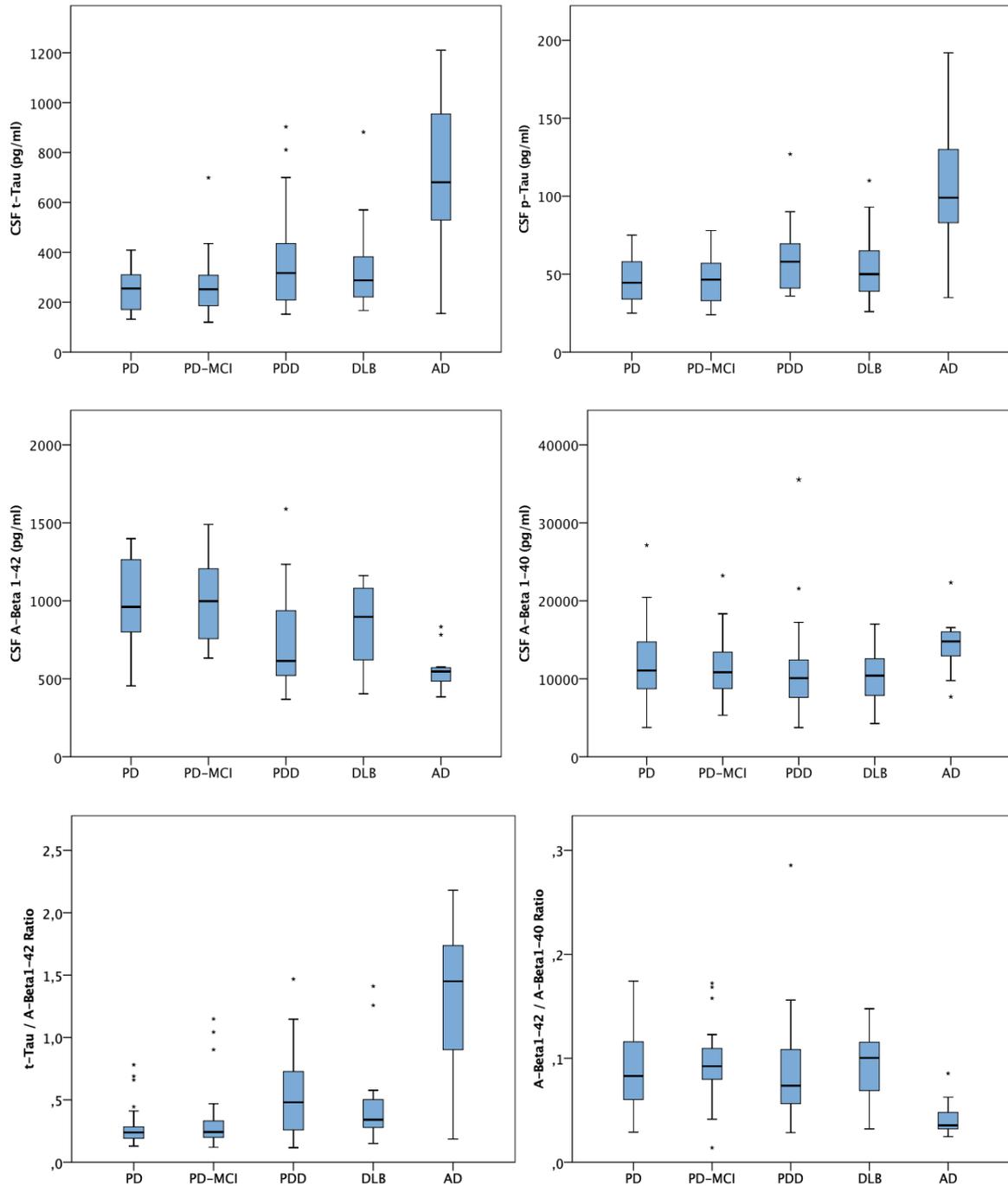


Abbildung 3: Liquorkonzentration von Gesamt-Tau (total-Tau, t-Tau), phosphoryliertes Tau (p-Tau) Amyloid-Beta 1-42 (A-Beta 1-42), Amyloid-Beta 1-40 (A-Beta 1-40) (in pg / ml) sowie t-Tau / A-Beta 1-42 und A-Beta 1-42 / A-Beta 1-40 Quotient; Innerhalb der Box werden Median und 25. sowie 75. Perzentil dargestellt, die Antennen stehen für Minimum / Maximum der Verteilung; CSF: Cerebrospinalflüssigkeit; PD: Parkinson ohne kognitive Defizite, PD-MCI (Parkinson Disease – Mild Cognitive Impairment): Parkinson mit leichten kognitiven Störungen, PDD (Parkinson Disease Dementia): Parkinson-Demenz, DLB (Dementia with Lewy-Bodies): Lewy-Körper-Demenz, AD (Alzheimer's Disease): Alzheimer-Demenz

3.3.1 Gesamt-Tau und phosphoryliertes Tau

Mit im Mittel 716.33 pg / ml ($SD = 309.11$) war die Liquorkonzentration des Gesamt-Tau-Proteins bei der Alzheimer-Krankheit sowohl im Vergleich zu allen Parkinson-Gruppen (PD-NC: $M = 251.45$, $SD = 90.72$; PD-MCI: $M = 276.82$, $SD = 140.22$; PDD: $M = 375.52$, $SD = 206.32$) als auch verglichen mit den an einer Lewy-Körper-Demenz leidenden Patienten ($M = 351.61$, $SD = 196.49$) deutlich höher ausgeprägt (Welch-Test: $F(4, 33.1) = 7.58$, $p < .001$). Die Unterschiede zwischen der Lewy-Körper- und Parkinson-Demenz verblieben unterhalb des statistischen Signifikanzniveaus.

Innerhalb der Parkinson-Gruppen ließen sich Unterschiede zwischen Studienteilnehmern ohne kognitive Leistungseinbußen und jenen, die an einem demenziellen Syndrom litten, feststellen ($F(2, 60) = 3.63$, $p = .033$). So war das CSF t-Tau-Level in der PDD-Gruppe höher ausgeprägt als bei Parkinson-Patienten mit unauffälligem kognitiven Leistungsprofil.

Ein ähnliches Bild zeigte sich für das Phospho-Tau-Level. Auch dieser Biomarker war im Liquor der Alzheimer-Patienten ($M = 108.54$, $SD = 44.88$) deutlich höher ausgeprägt, als bei allen anderen Patientengruppen (Welch-Test: $F(4, 35.3) = 7.05$, $p < .001$). Die Liquorkonzentration der Lewy-Körper- und Parkinson-Demenz erwies sich hingegen als nicht signifikant divergent.

Betrachtet man die Parkinson-Gruppen, zeigte sich einhergehend mit dem Ausmaß kognitiver Dysfunktion auch eine höhere Liquorkonzentration des phosphorylierten Tau Proteins ($F(2, 61) = 4.01$, $p = .023$). So wiesen Patienten mit einem demenziellen Syndrom höhere Werte auf ($M = 59.83$, $SD = 21.89$) als Studienteilnehmer mit intaktem kognitiven Leistungsprofil ($M = 45.78$, $SD = 15.51$) oder leichter kognitiver Dysfunktion ($M = 46.54$, $SD = 14.11$).

3.3.2 Amyloid-Beta₁₋₄₂ und Amyloid-Beta₁₋₄₀

Die Liquorkonzentration des Beta-Amyloid 1-42 Peptides war bei den an einer Alzheimer-Demenz leidenden Studienteilnehmern ($M = 560.58$, $SD = 128.45$) sowohl im Vergleich zu allen Parkinson-Gruppen (PD-NC: $M = 956.82$, $SD = 296.87$; PD-MCI: $M = 988.47$, $SD = 254.99$; PDD: $M = 748.91$, $SD = 316.50$) als auch in Relation zu den Lewy-Körper-Demenz-Patienten ($M = 829.5$, $SD = 280.1$) signifikant geringer ausgeprägt (Welch-Test: $F(4, 38.6) = 12.51$, $p < .001$). Zwischen Patienten mit Lewy-Körper- und Parkinson-Demenz konnten keine statistisch relevanten Unterschiede aufgezeigt werden.

Vergleicht man die Parkinson-Gruppen, ließ sich mit zunehmender Schwere kognitiver Dysfunktion eine geringere CSF A-Beta₁₋₄₂-Konzentration beobachten ($F(2, 60) = 3.60, p = .033$). So wiesen Parkinson-Patienten, die an einem demenziellen Syndrom litten, ein signifikant niedrigeres A-Beta₁₋₄₂-Level auf, als Parkinson-Patienten mit unauffälligem kognitiven Leistungsprofil oder nur leicht eingeschränkter kognitiver Leistungsfähigkeit.

Hinsichtlich des Amyloid-Beta 1-40 Peptides ließen sich keine signifikanten Gruppeneffekte feststellen ($F(4, 84) = 1.22, p = .307$).

3.3.3 t-Tau / Amyloid-Beta₁₋₄₂ und Amyloid-Beta₁₋₄₂ / Amyloid-Beta₁₋₄₀ Ratio

Die t-Tau / Amyloid-Beta 1-42 Ratio war bei der Alzheimer-Krankheit ($M = 1.35, SD = 0.63$) verglichen mit allen anderen Patientengruppen am höchsten ausgeprägt (Welch-Test: $F(4, 32.1) = 9.87, p < .001$). Der Unterschied zwischen der Lewy-Körper- und Parkinson-Demenz erreichte hingegen keine statistische Signifikanz. Vergleicht man die an Parkinson leidenden Studienteilnehmer, zeigte sich - analog zu der separaten Analyse der Liquorparameter - ein höherer Verhältniswert, je ausgeprägter die kognitive Störungsschwere ($F(2, 59) = 7.36, p = .001$). So wiesen die an Demenz leidenden Parkinson-Patienten eine signifikant höhere Ratio auf ($M = 0.59, SD = 0.37$) als Patienten ohne ($M = 0.30, SD = 0.19$) oder mit diskreten kognitiven Leistungseinbußen ($M = 0.29, SD = 0.22$).

Auch für die Amyloid-Beta₁₋₄₂ / Amyloid-Beta₁₋₄₀ Ratio ergaben sich signifikante Gruppeneffekte ($F(4, 79) = 4.39, p = .003$). Mit im Mittel 0.04 ($SD = 0.02$) war dieser Verhältniswert bei Alzheimer-Patienten signifikant geringer ausgeprägt als bei der DLB-Gruppe ($M = 0.09, SD = 0.03$) sowie Parkinson-Patienten ohne ($M = 0.09, SD = 0.04$), mit leichten kognitiven Leistungseinbußen ($M = 0.11, SD = 0.03$) oder demenziellem Syndrom ($M = 0.08, SD = 0.06$). Zwischen den Parkinson-Gruppen ließen sich ebenso wenig signifikante Unterschiede erheben, wie zwischen den Demenzen des Lewy-Körper Spektrums (PDD und DLB).

3.3.4 Serpin A1 und Alpha-Synuclein

Bei einer Untergruppe der Parkinson-Patienten wurde das SerpinA1 sowie das Alpha-Synuclein Level analysiert. Die soziodemographischen und klinischen Charakteristika dieser Studienteilnehmer können Tabelle 8 entnommen werden. Einfaktorielle Varianzanalysen mit

anschließenden Mittelwertsvergleichen nach Hochberg (GT2) ergaben signifikante Gruppeneffekte für die Krankheitsdauer. Diese war bei Parkinson-Demenz-Patienten signifikant länger als bei Studienteilnehmern mit diskreten kognitiven Leistungseinbußen ($F(2, 42) = 4.6, p = .016$). Außerdem waren Patienten mit demenziellem Leistungsabbau auch von stärker ausgeprägten motorischen Beschwerden betroffen (gemessen mit dem UPDRS-III, nicht aber gemäß dem Hoehn und Yahr Level), als Studienteilnehmer ohne oder mit nur leichter kognitiver Dysfunktion ($F(2, 41) = 9.4, p = .002$).

Tabelle 8: Demographische und klinische Merkmale jener Parkinson-Patienten, bei denen SerpinA1 und Alpha-Synuclein bestimmt wurden; mit Ausnahme der Geschlechterverteilung Darstellung in M : Mittelwert und SD : Standardabweichung; ^a Statistischer Vergleich der Geschlechterverteilung mit Chi-Quadrat-Tests (χ^2); alle weiteren Merkmale wurden mithilfe einfaktorieller Varianzanalysen (F) verglichen, df : Anzahl der Freiheitsgrade; UPDRS-III: Unified Parkinson Disease Rating Scale – motorische Untersuchung, GDS: Geriatric Depression Scale; PD-NC (Parkinson Disease – Normal Cognition): Parkinson ohne kognitive Einschränkungen, PD-MCI (Parkinson Disease – Mild Cognitive Impairment): Parkinson mit leichten kognitiven Störungen, PDD (Parkinson Disease Dementia): Parkinson-Demenz; * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

	PD-NC ($n=16$)	PD-MCI ($n=12$)	PDD ($n=16$)	$F (df) / \chi^2(df)$
Geschlecht (W / M) ^a	3 / 13	5 / 7	3 / 14	1,2 (2, 45)
Alter bei Studieneinschluss ($M \pm SD$)	68,9 \pm 9,5	66,2 \pm 8,9	72,3 \pm 4,9	2,4 (2, 42)
Alter bei Erkrankungsbeginn ($M \pm SD$)	62,1 \pm 9,5	62,5 \pm 8,6	60,6 \pm 6	0,03 (2, 42)
Krankheitsdauer ($M \pm SD$)	9,9 \pm 8,6	4,5 \pm 3,3	12 \pm 5,9	4,6 (2,42) *
Ausbildung (in Jahren, $M \pm SD$)	12,1 \pm 2,7	13,5 \pm 2,8	11,6 \pm 3,4	1,7 (2, 42)
UPDRS III ($M \pm SD$)	18,6 \pm 7,2	22,8 \pm 10,5	35 \pm 17,2	9,4 (2,41) **
Hoehn und Yahr ($M \pm SD$)	2,6 \pm 0,8	2,7 \pm 0,9	3,1 \pm 1	1,1 (2,42)
GDS ($M \pm SD$)	4,1 \pm 4,2	4,1 \pm 2,9	6,4 \pm 3,6	1 (2,36)

a) Alpha Synuclein:

Weder die im Liquor noch die im Serum gemessene Alpha-Synuclein-Konzentration ließ Rückschlüsse auf die kognitive Affektion zu. So variierten diese Biomarker nicht zwischen den von unterschiedlich stark ausgeprägten kognitiven Leistungsschwächen betroffenen Parkinson-Gruppen.

b) Serpin A1:

Um Gruppenunterschiede im SerpinA1-Level bzw. dem Verteilungsmuster der verschiedenen Isoformen zu detektieren, wurden die Peakflächen ermittelt. Dabei erwies sich ausschließlich die sauerste Isoform Peak 0 (normalisiert zum Gesamtpeak aller Isoformen) als zwischen den Gruppen divergent. So war das Peak 0 Level im Liquor der Parkinson-Demenz-Patienten mit einer durchschnittlichen normalisierten Peakfläche von 8,26 ($SD = 7.47$)

signifikant höher ausgeprägt als bei der Teilnehmergruppe mit intakter kognitiver Leistungsfähigkeit ($M = 3.37$, $SD = 3.54$; $F(2, 42) = 3.49$, $p = .040$).

Alle weiteren hier gefundenen Isoformen (Peak 1-6) unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Ebenso wenig zeigten sich statistisch signifikante Divergenzen hinsichtlich der summierten mittleren Gesamtfläche aller Peaks (Peak 0-6).

3.4 ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN LIQUOR-BIOMARKERN UND KOGNITIVEN SOWIE KLINISCHEN MERKMALEN BEI DER PARKINSON-KRANKHEIT

Im folgenden Abschnitt werden Zusammenhänge zwischen Liquorparametern und kognitiven sowie klinischen und soziodemographischen Merkmalen analysiert. Dabei wurden nur jene Biomarker berücksichtigt, für deren Liquorkonzentration signifikante Unterschiede zwischen den Parkinson-Gruppen aufgezeigt werden konnten. Wie im vorangegangenen Kapitel ausführlich dargelegt, ergaben die multivariaten Analysen für das Beta-Amyloid 1-42 Peptid, die t-Tau / A-Beta₁₋₄₂ Ratio, das phosphorylierte und Gesamt-Tau Protein sowie SerpinA1 Peak 0 (normalisiert zum Gesamtpeak aller Isoformen) signifikante Differenzen zwischen den von unterschiedlich stark ausgeprägtem kognitiven Leistungsabbau betroffenen Patientengruppen.

Für die Analyse statistisch relevanter Assoziationen wurden bei normal-verteilten metrischen Variablen Produktmoment-Korrelationskoeffizienten (Pearson-Korrelation) bzw. im Falle einer Verletzung dieser Prämissen das nicht-parametrische Äquivalent, der Rangkorrelationskoeffizient (Spearman's-Rho), berechnet. Um reine Wirkungszusammenhänge zwischen den kognitiven Funktionen und den CSF-Biomarkern zu ermitteln, wurden anschließend potentielle klinische und demographische Einflussvariablen der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie die im folgenden Kapitel angeführten, relevanten Mediatoren der Liquorwerte mithilfe der Berechnung von Partialkorrelationen herauspartialisiert.

3.4.1 Zusammenhänge zwischen klinischen sowie soziodemographischen Charakteristika und CSF-Biomarkern zur Baseline Visite

Die für die Gesamtgruppe der Parkinson-Patienten erhobenen Zusammenhangsmaße zwischen Liquorbiomarkern und klinischen sowie soziodemographischen Merkmalen können Tabelle 9 entnommen werden.

Tabelle 9: Produkt-Moment Korrelationskoeffizienten (Pearson-Korrelation) bzw. ^a bei nicht normalverteilten Daten Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman's Rho) zwischen CSF (Cerebrospinalflüssigkeit)-Biomarkern und klinischen sowie soziodemographischen Variablen in der Parkinson-Gesamtgruppe; SerpinA1 Analysen wurden nur bei einer Untergruppe durchgeführt ($n=44$), für eine demographische Beschreibung dieser Gruppe siehe Kapitel 3.3.4, Tabelle 8; ¹ motorische Kardinalsymptome im Verhältnis zu UPDRS-III (Unified Parkinson Disease Rating Scale – motorische Untersuchung) Gesamtwert; GDS: Geriatric Depression Scale, t-Tau (total Tau): Gesamt-Tau, p-Tau: phosphoryliertes Tau, A-Beta: Amyloid-Beta; * $p < .0,5$ ** $p < .01$, *** $p < .001$

	t-Tau	p-Tau	A-Beta 1-42	t-Tau / A-Beta Ratio	Serpin A1 Peak 0 normalisiert
UPDRS-III ^a	-,039	-,146	-,313*	,163	,318*
Tremor ^{1, a}	,006	,079	,006	,022	-,090
Rigidität ¹	,024	-,024	-,002	,014	-,009
Bradykinesie ¹	,111	-,040	,006	,055	,117
Gang / Posturale Instabilität ¹	-,131	-,051	-,133	-,060	-,024
Bulbär ^{1, a}	-,325*	-,175	,093	-,291*	,116
Inhaltliche Denkstörungen ^a	,297*	,295*	-,205	,291*	,207
GDS ^a	-,120	-,238	-,212	,015	,153
Alter ^a	,376**	,294*	-,278*	,393**	,223
Krankheitsdauer ^a	,088	,145	-,189	,160	,401**
Krankheitsbeginn (Alter)	,280*	,170	-,216	,273*	-,071
Differenz Motorik und Kognition ^a	,005	,117	-,139	,069	,585**

Es ließen sich substantielle Korrelationen zwischen der motorischen Symptomschwere und Liquorparametern feststellen. So verwies ein Rangkorrelationskoeffizient von -0.31 (58) auf einen statistisch relevanten, moderat negativen Zusammenhang zwischen dem UPDRS-III Summenscore und der A-Beta₁₋₄₂-Konzentration ($p = .015$). Außerdem war auch eine signifikant positive Assoziation zu SerpinA1 Peak 0 (normalisiert) zu beobachten ($r_s(42) = .32$, $p = .035$).

Um mögliche Assoziationen zwischen Liquor-Biomarkern und der Prädominanz spezifischer motorischer Beschwerden zu analysieren, wurde in Anlehnung an Postuma et al. (2008) das Verhältnis der motorischen Kardinalsymptome zum jeweiligen UPDRS-III Gesamtwert berechnet. So wurden zur Beschreibung der relativen Tremor-Dominanz die Items 20 und 21 der UPDRS-III Skala summiert und deren Verhältnis zum Gesamtscore berechnet. Nach demselben Prinzip wurden der relative Anteil rigider (Item 23), bradykinetischer (Item 23-26 und 31) und bulbärer (Item 18, 19) Beschwerden sowie das Verhältnis von Gangstörungen und posturaler Instabilität (Item 27-30) zur allgemeinen motorischen Symptomschwere erhoben. Die Korrelationsanalysen ergaben lediglich einen statistisch relevanten negativen Zusammenhang zwischen dem Vorherrschen bulbärer Beschwerden und der t-Tau-Konzentration ($r_s(58) = -0.33$, $p = .011$) sowie dem t-Tau / A-Beta₁₋₄₂ Verhältnis ($r_s(57) = -0.29$, $p = .025$).

Das Ausmaß inhaltlicher Denkstörungen und halluzinatorischer Symptomatik (UPDRS I-1.2) war mit der Gesamt-Tau- ($r_s(61) = .30, p = .018$) wie phosphorylierten Tau-Konzentration ($r_s(62) = .30, p = .018$) und der t-Tau / Amyloid-Beta Ratio ($r_s(60) = .29, p = .022$) signifikant positiv assoziiert. Patienten mit höherer Ausprägung in diesen Liquorparametern litten unter einer stärker ausgeprägten psychotischen Symptomatik.

Die Zusammenhangsanalysen zwischen soziodemographischen Charakteristika und Liquorparameter verwiesen auf eine deutliche Altersabhängigkeit einiger CSF-Biomarker. Moderat positive Zusammenhänge mit dem Lebensalter zeigten sich für das Gesamt- ($r_s(61) = .38, p = .002$) sowie phosphorylierte Tau-Protein ($r_s(62) = .29, p = .018$) und die Tau / Amyloid-Beta Ratio ($r_s(60) = .39, p = .002$); das Amyloid-Beta₁₋₄₂-Level war geringer ausgeprägt, je höher das Lebensalter der Patienten ($r_s(61) = -.28, p = .028$).

Das Alter bei klinischer Erstmanifestation der Parkinson-Krankheit war signifikant positiv mit dem t-Tau-Level ($r(61) = .28, p = .026$) sowie der t-Tau / A-Beta Ratio korreliert ($r(60) = .27, p = .031$). Bei Patienten, die eine höhere Liquorkonzentration dieser Biomarker aufwiesen, traten die ersten Beschwerden in deutlich höherem Lebensalter auf. Außerdem zeigten sich deutlich positive Assoziationen zwischen SerpinA1 Peak 0 (normalisiert) und der Krankheitsdauer ($r_s(43) = .40, p = .006$) sowie der zeitlichen Differenz zwischen den initialen extrapyramidal-motorischen und kognitiven Beschwerden ($r_s(25) = .60, p = .001$).

3.4.2 Zusammenhänge zwischen kognitiven Merkmalen und CSF-Biomarkern zur Baseline-Visite

a) Parkinson ohne kognitive Einschränkungen

Alle hier berechneten Zusammenhangsmaße können Tabelle 10 entnommen werden. Die Korrelationsanalysen ergaben eine deutlich negative Assoziation zwischen dem CSF-Amyloid-Beta₁₋₄₂-Level und der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit bzw. Umstellfähigkeit (TMT-B; $r(19) = -.64, p = .002$). Je geringer die Liquorkonzentration dieses Biomarkers, desto höher war der Zeitbedarf zur Vervollständigung dieser Aufgabe. Substantiell positive Assoziationen mit diesem kognitiven Leistungsparameter konnten für den Verhältniswert zwischen der t-Tau und A-Beta₁₋₄₂-Konzentration ermittelt werden ($r(18) = .56, p = .009$). Ein Produkt-Moment Korrelationskoeffizient von .53 (16) deutete zudem auf einen statistisch relevanten ($p = .025$) Zusammenhang zwischen dem CSF-Amyloid-Beta₁₋₄₂-Level und der Fähigkeit zur inhibierenden Reaktionskontrolle bei konkurrierenden

Reizbedingungen (Stroop-Farb-Wort-Interferenz-Test) hin. Je höher die Ausprägung dieses Liquorparameters, desto mehr Reize konnten im vorgegebenen Zeitraum korrekt verarbeitet werden.

Tabelle 10: Produkt-Moment Korrelationskoeffizienten (Pearson-Korrelation) bzw. ^a bei nicht normalverteilten Daten Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman's Rho) zwischen CSF (Cerebrospinalflüssigkeit)-Biomarkern und kognitiven Variablen der Baseline Visite bei Parkinson-Patienten ohne kognitive Einschränkungen; SerpinA1 Analysen wurden nur bei einer Untergruppe durchgeführt ($n=16$), für eine demographische Beschreibung dieser Gruppe siehe Kapitel 3.3.4, Tabelle 8; Räumliches Vorstellungsvermögen geprüft mit dem Untertest 9 des LPS 50+ (Leistungsprüfsystem für 50- bis 90-Jährige), ¹ aus der CERAD- (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) Plus Testbatterie, CDR: Clinical Dementia Rating, MMST: Mini-Mental-Status-Test, PANDA: Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment, TMT: Trail-Making-Test, WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised; t-Tau (total Tau): Gesamt-Tau, p-Tau: phosphoryliertes Tau, A-Beta: Amyloid-Beta; * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

	t-Tau	p-Tau	A-Beta 1-42	t-Tau / A-Beta Ratio	Serpin A1 peak 0 normalisiert
MMST ^{1,a}	,080	-,009	,074	,133	,111
PANDA	-,220	-,335	-,040	-,171	-,215
CDR ^a	-,295	-,150	,379	-,330	,223
Semantische Wortflüssigkeit ^{1,a}	,149	,140	,156	-,083	,157
Boston Naming Test ^{1,a}	-,084	-,204	,077	,033	,188
Wortliste lernen ¹	-,021	-,260	-,101	-,060	-,213
Wortliste Abruf ^{1,a}	,198	-,097	-,054	,261	-,180
Diskriminabilität ^{1,a}	,280	,121	-,010	,178	-,058
Figuren Abzeichnen ^{1,a}	-,361	-,362	,224	-,327	,132
Figuren Abruf ^{1,a}	,263	,063	,171	,176	,208
TMT-A ¹	,292	,210	-,379	,378	,247
TMT-B ¹	,150	,098	-,635**	,556**	-,245
TMT B/A ¹	-,048	,013	-,253	,265	-,304
Phonematische Wortflüssigkeit ¹	-,082	-,172	,034	-,204	,227
WMS-R Zahlenspanne vorwärts ^a	,115	,036	,154	-,054	,191
WMS-R Zahlenspanne rückwärts	,114	,074	,082	-,062	-,026
WMS-R Blockspanne vorwärts ^a	,073	,029	,180	,060	-,392
WMS-R Blockspanne rückwärts	,096	,061	,035	,150	-,311
Stroop Farb-Wort Interferenz ^a	,186	,305	,526*	-,290	,086
Räumliches Vorstellungsvermögen	-,243	-,316	,401	-,138	,021

Um eine mögliche Konfundierung der hier angeführten kognitiven Leistungen durch klinische und demographische Charakteristika auszuschließen, wurden zunächst lineare Zusammenhangsmaße zwischen allen potentiellen Drittvariablen und den kognitiven Leistungsparametern berechnet. Diese verwiesen auf deutliche Effekte des Alters ($r(18) = .84, p < .001$)

sowie der motorischen Symptomschwere ($r(18) = .66, p = .001$) auf die Leistungen im TMT-B. Der UPDRS-III Summenscore war zudem mit den Leistungen im Stroop Test assoziiert. Die im vorangegangenen Abschnitt dargelegten Korrelationen zwischen Biomarkern und kognitiven Leistungen wurden anschließend um diese möglichen Störfaktoren sowie die in Kapitel 3.4.1 angeführten Einflussfaktoren der Liquorparameter bereinigt. In den partiellen Korrelationsanalysen blieb die oben beschriebene Assoziation zwischen der kognitiven Umstellfähigkeit (TMT-B) und dem A-Beta₁₋₄₂-Level in nahezu kongruentem Ausmaß erhalten ($r(17) = -.53, p = .019$). Die Zusammenhänge zwischen dem TMT-B und der t-Tau / A-Beta₁₋₄₂ Ratio sowie der CSF-A-Beta₁₋₄₂-Konzentration und der Leistung im Stroop Farb-Wort Interferenz Test ließen sich hingegen weder in Stärke noch in statistischer Relevanz nachvollziehen.

b) Parkinson mit leichter kognitiver Störung

In der Gruppe der zur Baseline von diskreten kognitiven Leistungseinbußen betroffenen Patienten ließen die Korrelationsanalysen Zusammenhänge zwischen eher posterior zu verortenden kognitiven Leistungsparametern und der CSF-Tau bzw. Amyloid-Beta-Konzentration erkennen. So korrelierten die visuokonstruktiven Fähigkeiten signifikant negativ mit dem t-Tau-Level ($r_s(17) = -.49, p = .033$) und der t-Tau / A-Beta₁₋₄₂ Ratio ($r_s(18) = -.51, p = .027$). Der zeitverzögerte freie Abruf dieser zuvor abgezeichneten geometrischen Figuren war sowohl mit der Gesamt-Tau- ($r_s(17) = -.51, p = .031$) als auch der phosphorylierten Tau-Konzentration ($r_s(18) = -.52, p = .026$) deutlich negativ assoziiert. Die Rangkorrelationsanalysen zwischen diesem nonverbalen mnestischen Leistungsparameter und der t-Tau / A-Beta₁₋₄₂ Ratio ergab ebenso ein statistisch relevantes Zusammenhangsmaß ($r_s(16) = -.61, p = .007$). Ein Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient von $r(19) = .66$ wies auf einen starken Zusammenhang ($p = .002$) zwischen dem Amyloid-Beta₁₋₄₂-Level und dem semantisch gestützten Wortabruf hin. Die Korrelation mittlerer Ausprägung zwischen der p-Tau-Konzentration und dem verbalen episodischen Lernzuwachs verblieb knapp unterhalb des statistischen Signifikanzniveaus ($r(18) = -.42, p = .066$).

Der CDR Summenscore, welcher Rückschlüsse auf die funktionellen Auswirkungen kognitiver Dysfunktion zulässt, schien mit dem CSF Tau-Level assoziiert. Patienten mit höherer t-Tau- ($r_s(17) = .59, p = .008$) sowie p-Tau-Konzentration ($r_s(18) = .50, p = .023$) waren in der Verrichtung alltäglicher Aktivitäten stärker beeinträchtigt. Auch die t-Tau / A-Beta₁₋₄₂ Ratio war mit diesem Skalenwert signifikant negativ assoziiert ($r_s(16) = .55, p = .019$).

Vereinzelt zeigten sich auch Zusammenhänge zwischen der Tau- sowie Amyloid-Beta-Konzentration und exekutiven Teilleistungen. So ergaben sich Hinweise auf eine signifikant negative Korrelation zwischen der relativ zur visuomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit gemessenen kognitiven Flexibilität (Verhältnis TMT-B / TMT-A) und der Amyloid-Beta₁₋₄₂-Konzentration ($r(17) = -.56, p = .013$). Außerdem verwiesen die Rangkorrelationsanalysen auf eine stark ausgeprägte negative Assoziation zwischen der räumlich-visuellen Arbeitsspeicherkapazität und der phosphorylierten Tau-Konzentration ($r_s(17) = -.58, p = .009$). Die zum Gesamtpeak normalisierte sauerste Serpin A1 Isoform (Peak 0) war mit der Fähigkeit zur Objektbenennung signifikant negativ korreliert ($r_s(10) = -.61, p = .036$). Alle hier berechneten Zusammenhangsmaße sind in Tabelle 11 angeführt.

Eine Analyse potentieller Störfaktoren ergab keine relevanten Zusammenhänge zwischen kognitiven Kennwerten und klinischen oder demographischen Faktoren. Unter statistischer Kontrolle der in Kapitel 3.4.1 angeführten relevanten Drittvariablen, konnten einige Korrelationen nicht bestätigt werden. Obgleich Zusammenhänge zwischen den visuokonstruktiven Fähigkeiten und der t-Tau-Konzentration sowie t-Tau / A-Beta₁₋₄₂ Ratio nach wie vor in schwacher bis mittlerer Ausprägung erkennbar waren, erreichten diese keine statistische Relevanz mehr (t-Tau: $r(14) = -.29, p = .252$; t-Tau / A-Beta: $r(13) = -.30, p = .271$). Die non-verbale zeitverzögerte Abrufleistung erwies sich nur noch mit der t-Tau / A-Beta₁₋₄₂ Ratio, wenn auch in etwas geringerer Stärke, signifikant korreliert ($r(13) = -.52, p = .041$). Die Partialkorrelationsanalysen zwischen diesem Leistungsparameter und der Gesamt-Tau- sowie phosphorylierten Tau-Konzentration verwiesen zwar auf Assoziationen mittlerer Ausprägung, diese erreichten jedoch keine statistische Signifikanz (t-Tau: $r(14) = -.37, p = .147$, p-Tau: $r(15) = -.44, p = .068$). Ebenso wenig gelang eine Reevaluation des Zusammenhangs zwischen Serpin A1 Peak 0 (normalisiert) und der Fähigkeit zum Objektbenennen. Alle weiteren oben angeführten Korrelationen blieben in nahezu äquivalenter Stärke und vergleichbarer statistischer Relevanz bestehen.

Tabelle 11: Produkt-Moment Korrelationskoeffizienten (Pearson-Korrelation) bzw. ^a bei nicht normalverteilten Daten Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman's Rho) zwischen CSF (Cerebrospinalflüssigkeit)-Biomarkern und kognitiven Variablen der Baseline Visite bei Parkinson-Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung; SerpinA1 Analysen wurden nur bei einer Untergruppe durchgeführt ($n=12$), für eine demographische Beschreibung dieser Gruppe siehe Kapitel 3.3.4, Tabelle 8; Räumliches Vorstellungsvermögen geprüft mit dem Untertest 9 des LPS 50+ (Leistungsprüfsystem für 50- bis 90-Jährige), ¹ aus der CERAD- (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) Plus Testbatterie, CDR: Clinical Dementia Rating, MMST: Mini-Mental-Status-Test; PANDA: Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; TMT: Trail-Making-Test; WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised; t-Tau (total Tau): Gesamt-Tau, p-Tau: phosphoryliertes Tau, A-Beta: Amyloid-Beta; * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

	t-Tau	p-Tau	A-Beta 1-42	t-Tau / A-Beta Ratio	Serpin A1 peak 0 normalisiert
MMST ^{1,a}	-,083	-,261	-,104	,069	,363
PANDA	-,022	-,156	,178	-,034	,226
CDR ^a	,591**	,504*	-,388	,548*	,019
Semantische Wortflüssigkeit ¹	-,254	-,250	,664**	-,446	,267
Boston Naming Test ^{1,a}	-,214	-,274	,161	-,132	-,609*
Wortliste lernen ¹	-,279	-,420	-,159	-,118	,316
Wortliste Abruf ¹	-,294	-,354	,033	-,215	,198
Diskriminabilität ^{1,a}	-,070	-,164	,284	-,048	,508
Figuren Abzeichnen ^{1,a}	-,488*	-,293	,329	-,514*	-,295
Figuren Abruf ^{1,a}	-,510*	-,516*	,376	-,609**	,041
TMT-A ¹	,162	-,012	,139	,057	,151
TMT-B ¹	,173	,353	-,374	,305	-,149
TMT B/A ¹	,055	,326	-,559*	,321	,019
Phonematische Wortflüssigkeit ¹	,202	,232	,075	,088	-,400
WMS-R Zahlenspanne vorwärts	,103	,100	,026	-,002	-,348
WMS-R Zahlenspanne rückwärts ^a	,192	,150	-,005	,435	,004
WMS-R Blockspanne vorwärts ^a	-,151	-,170	,250	-,191	,498
WMS-R Blockspanne rückwärts ^a	-,410	-,584**	,281	-,479	,315
Stroop Farb-Wort Interferenz	-,083	-,277	-,140	-,122	,457
Räumliches Vorstellungsvermögen	-,210	-,340	,288	-,348	,010

c) Parkinson-Demenz

Bei Berechnung linearer Zusammenhänge zwischen kognitiven Leistungsparametern und Liquormarkern in der Gruppe der Parkinson-Demenz-Patienten fielen gewisse Parallelen zu der PD-MCI-Gruppe auf. So ließen sich auch hier deutliche Zusammenhänge zwischen einem eher posterior zu verortenden kognitiven Störungsprofil und Alzheimer-typischen Liquorparametern erkennen. Rangkorrelationskoeffizienten verwiesen auf negative Assoziationen moderater bis hoher Ausprägung zwischen dem CERAD Untertest „Diskriminabilität“

und der t-Tau-Konzentration ($r_s(18) = -.46, p = .041$) sowie der t-Tau / A-Beta Ratio ($r_s(18) = -.58, p = .008$). Die Rekognition gelernter Begriffe bzw. deren Abgrenzung von Distraktoren gelang also signifikant besser, je geringer die Ausprägung dieser Biomarker. Auch die verbale deklarative Lernleistung war mit dem t-Tau / A-Beta₁₋₄₂ Verhältniswert signifikant negativ korreliert ($r(18) = -.47, p = .037$). Ein Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient von $r(19) = .51$ ($p = .019$) verwies auf eine deutlich positive Assoziation zwischen dem globalen kognitiven Leistungsniveau (MMST) und dem Amyloid-Beta₁₋₄₂-Level. Je höher die Konzentration dieses Liquormarkers, desto bessere Leistungen wurden in dem orientierenden Screeningverfahren erzielt. Statistisch relevante Korrelationskoeffizienten ließen sich aber auch im Bereich frontal-kognitiver Leistungsdomänen eruieren. So zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen den Leistungen im TMT-B und Serpin A1 Peak 0 ($r_s(7) = .80, p = .030$) sowie der A-Beta₁₋₄₂-Konzentration ($r_s(9) = -.61, p = .045$). Alle hier berechneten Korrelationskoeffizienten können Tabelle 12 entnommen werden.

Eine Analyse potentiell beeinflussender Drittvariablen ergab Zusammenhänge zwischen dem MMST und dem Bildungsniveau sowie der Schwere depressiver Symptomatik. Zudem korrelierte der Bildungsgrad deutlich mit den Leistungen im TMT-B.

Unter Berücksichtigung dieser Störfaktoren sowie der in Kapitel 3.4.1 berichteten Drittvariablen konnte ein Großteil der berichteten Zusammenhänge in nahezu äquivalenter Ausprägung bestätigt werden. Lediglich die Korrelationen zwischen dem Amyloid-Beta₁₋₄₂-Level und dem MMST-Score sowie der kognitiven Umstellfähigkeit (TMT-B) waren nach Bereinigung um relevante Moderatoreffekte nicht mehr nachweisbar.

Tabelle 12: Produkt-Moment Korrelationskoeffizienten (Pearson-Korrelation) bzw. ^a bei nicht normalverteilten Daten Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman's Rho) zwischen CSF (Cerebrospinalflüssigkeit)-Biomarkern und kognitiven Variablen der Baseline Visite bei Parkinson-Demenz-Patienten; SerpinA1 Analysen wurden nur bei einer Untergruppe durchgeführt ($n=16$), für eine demographische Beschreibung dieser Gruppe siehe Kapitel 3.3.4, Tabelle 8; Räumliches Vorstellungsvermögen geprüft mit dem Untertest 9 des LPS 50+ (Leistungsprüfsystem für 50- bis 90-Jährige), ¹ aus der CERAD- (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) Plus Testbatterie, CDR: Clinical Dementia Rating, MMST: Mini-Mental-Status-Test; PANDA: Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; TMT: Trail-Making-Test; WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised; t-Tau (total Tau): Gesamt-Tau, p-Tau: phosphoryliertes Tau, A-Beta: Amyloid-Beta; * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

	t-Tau	p-Tau	A-Beta 1-42	t-Tau / A- Beta Ratio	Serpin A1 peak 0 normalisiert
MMST ¹	-,054	,016	,506*	-,253	-,325
PANDA	-,458	-,353	-,147	-,276	,058
CDR ^a	-,223	-,289	-,079	-,106	,107
Semantische Wortflüssigkeit ¹	-,133	,024	,191	-,162	,314
Boston Naming Test ^{1,a}	,380	,371	-,285	,361	-,188
Wortliste lernen ¹	-,364	-,247	,368	-,470*	-,356
Wortliste Abruf ¹	-,163	-,033	,062	-,287	-,370
Diskriminabilität ^{1,a}	-,460*	-,441	,391	-,577**	-,141
Figuren Abzeichnen ^{1,a}	,177	,093	-,154	,290	-,150
Figuren Abruf ¹	-,042	-,118	-,275	,011	-,121
TMT-A ^{1,a}	-,082	-,046	-,096	-,071	,203
TMT-B ^{1,a}	,162	,133	-,613*	,532	,802*
TMT B/A ¹	,070	,097	,341	-,015	,479
Phonematische Wortflüssigkeit ¹	-,098	-,106	,163	-,122	-,097
WMS-R Zahlenspanne vorwärts ^a	-,125	,045	-,092	-,043	-,124
WMS-R Zahlenspanne rückwärts	-,273	-,181	,034	-,273	-,121
WMS-R Blockspanne vorwärts ^a	,085	,169	,039	,018	-,350
WMS-R Blockspanne rückwärts	-,176	-,123	,141	-,198	-,033
Stroop Farb-Wort Interferenz	-,192	,018	,123	-,310	-,389
Räumliches Vorstellungsvermögen	-,110	,140	,321	-,132	,120

3.4.3 Der Einfluss von CSF-Biomarkern auf den Verlauf kognitiver Leistungen

Zur Beurteilung des Einflusses der Liquorparameter auf den Verlauf kognitiver Leistungen wurden zunächst bivariate Korrelationsanalysen zwischen dem mittleren jährlichen Leistungsabbau verschiedener kognitiver Parameter und den CSF-Biomarkern durchgeführt. Anschließend wurde ein möglicher Einfluss klinischer sowie demographischer Variablen geprüft und die berichteten Zusammenhangsmaße unter statistischer Kontrolle dieser potentiell konfundierenden Faktoren reevaluiert.

a) Parkinson ohne kognitive Einschränkungen

In der Gruppe der Patienten, die zur Baseline keine relevanten kognitiven Leistungseinbußen aufwiesen, ließen sich statistisch relevante positive Korrelationen zwischen dem p-Tau-Level und dem Verlauf exekutiver Teilleistungen erkennen. Entgegen der Erwartungen war eine geringere Ausprägung dieses Liquorparameters mit einem stärkeren Leistungsrückgang im Bereich der phonematisch gestützten Wortgenerierung ($r(10) = .59, p = .042$) sowie der räumlich-visuellen Arbeitsspeicherkapazität assoziiert ($r(6) = .87, p = .023$). Das Verhältnismaß zwischen der t-Tau- und A-Beta₁₋₄₂-Konzentration korrelierte deutlich positiv mit dem Verlauf kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit bzw. Umstellfähigkeit ($r(10) = .64, p = .024$). Je höher die Ausprägung dieses Liquorparameters desto stärker war der jährliche Leistungsabbau im TMT-B. Eine umfassende Darstellung aller hier berechneten Korrelationskoeffizienten kann Tabelle 13 entnommen werden.

Bei der Analyse möglicher Einflüsse klinischer oder demographischer Variablen auf die hier berichteten Korrelationen ließen sich lediglich deutlich negative Effekte des Bildungsniveaus auf den Verlauf der phonematisch gestützten Ideenproduktion feststellen. Bei den im Folgenden beschriebenen Partialkorrelationen wurden zudem auch die in Kapitel 3.4.1 angeführten Assoziationen zwischen demographischen bzw. klinischen Variablen und CSF-Biomarkern berücksichtigt.

Unter statistischer Kontrolle relevanter Drittvariablen konnten die berichteten Zusammenhänge nur vereinzelt bestätigt werden. So war der Einfluss der Phospho-Tau-Konzentration auf die Verlaufsveränderungen verbalen divergenten Denkens bzw. des nonverbalen Arbeitsspeichers nicht mehr nachvollziehbar. Der Zusammenhang zwischen dem mittleren jährlichen Leistungsabbau im TMT-B und der t-Tau / A-Beta₁₋₄₂ Ratio konnte hingegen,

auch unter Bereinigung um den Einfluss von Alter und psychotischer Symptomatik, vollumfänglich bestätigt werden ($r(8) = .65, p = .041$).

Tabelle 13: Produkt-Moment Korrelationskoeffizienten (Pearson-Korrelation) bzw. ^a bei nicht normalverteilten Daten Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman's Rho) zwischen CSF (Cerebrospinalflüssigkeit)-Biomarkern und der mittleren jährlichen Veränderung in den kognitiven Variablen (Progress) bei Parkinson-Patienten mit intakten kognitiven Funktionen; SerpinA1 Analysen wurden nur bei einer Untergruppe durchgeführt ($n=16$), für eine demographische Beschreibung dieser Gruppe siehe Kapitel 3.3.4, Tabelle 8; Räumliches Vorstellungsvermögen geprüft mit dem Untertest 9 des LPS 50+ (Leistungsprüfsystem für 50- bis 90-Jährige), ¹ aus der CERAD- (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) Plus Testbatterie, CDR: Clinical Dementia Rating, MMST: Mini-Mental-Status-Test; PANDA: Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; TMT: Trail-Making-Test; WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised; t-Tau (total Tau): Gesamt-Tau, p-Tau: phosphoryliertes Tau, A-Beta: Amyloid-Beta; * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

	t-Tau	p-Tau	A-Beta 1-42	t-Tau / A- Beta Ratio	Serpin A1 peak 0 normalisiert
MMST ¹ Progress	-,353	-,031	-,259	-,034	-,550
PANDA Progress ^a	,355	,560	,346	,068	,393
CDR Progress ^a	,550	,476	,414	,473	,058
Semantische Wortflüssigkeit ¹ Progress	,231	-,081	-,142	,085	,559
Boston Naming Test ¹ Progress ^a	-,125	-,126	-,376	,125	-,210
Wortliste lernen ¹ Progress	-,082	-,129	,289	-,359	,505
Wortliste Abruf ¹ Progress	-,058	,171	,254	-,447	,167
Diskriminabilität ¹ Progress ^a	-,324	-,098	,065	,000	,174
Figuren Abzeichnen ¹ Progress ^a	-,130	,033	-,130	,000	-,609
Figuren Abruf ¹ Progress ^a	,172	,502	,452	,031	,348
Figuren Savings ¹ Progress ^a	,093	,311	,358	-,063	,511
TMT-A ¹ Progress	-,097	,128	,168	-,223	-,419
TMT-B ¹ Progress	-,051	-,491	-,575	,643*	-,141
TMT B/A ¹ Progress	-,274	-,380	-,204	-,045	,217
Phonematische Wortflüssigkeit ¹ Progress	,111	,593*	,520	-,511	,106
WMS-R Zahlenspanne vorwärts Progress	-,408	-,320	-,373	-,001	-,189
WMS-R Zahlenspanne rückwärts Progress	-,435	-,199	,034	-,296	,406
WMS-R Blockspanne vorwärts Progress	-,161	-,126	,390	-,740	,418
WMS-R Blockspanne rückwärts Progress	,773	,873*	,792	,075	,550
Stroop Farbe-Wort Interferenz Progress	-,018	-,084	-,036	,079	,483
Räumliches Vorstellungsvermögen Progress	,172	,302	-,321	,010	,241

b) Parkinson mit leichten kognitiven Leistungseinschränkungen

Bei Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits unter leichten kognitiven Funktionseinschränkungen litten, ergaben sich Hinweise auf einen deutlich

positiven Einfluss des Baseline Amyloid-Beta₁₋₄₂-Levels auf den Verlauf des allgemeinen kognitiven Leistungsniveaus. Je höher die Konzentration dieses Liquormarkers, desto geringer war der mittlere jährliche Rückgang des MMST-Gesamtwertes ($r(12) = .78, p = .003$). Außerdem war die Leistungsveränderung in diesem orientierenden Screeningverfahren auch stark negativ mit der t-Tau / A-Beta Ratio assoziiert ($r(11) = -.74, p = .009$). Alle hier berechneten Zusammenhangsmaße sind in Tabelle 14 angeführt.

Tabelle 14: Produkt-Moment Korrelationskoeffizienten (Pearson-Korrelation) bzw. ^a bei nicht normalverteilten Daten Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman's Rho) zwischen CSF (Cerebrospinalflüssigkeit)-Biomarkern und der mittleren jährlichen Veränderung in den kognitiven Variablen (Progress) bei Parkinson-Patienten mit leichten kognitiven Störungen; SerpinA1 Analysen wurden nur bei einer Untergruppe durchgeführt ($n=12$), für eine demographische Beschreibung dieser Gruppe siehe Kapitel 3.3.4, Tabelle 8; Räumliches Vorstellungsvermögen geprüft mit dem Untertest 9 des LPS 50+ (Leistungsprüfsystem für 50- bis 90-Jährige), ¹ aus der CERAD- (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) Plus Testbatterie, CDR: Clinical Dementia Rating, MMST: Mini-Mental-Status-Test; PANDA: Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; TMT: Trail-Making-Test; WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised; t-Tau (total Tau): Gesamt-Tau, p-Tau: phosphoryliertes Tau, A-Beta: Amyloid-Beta, N/A: not available; * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

	t-Tau	p-Tau	A-Beta 1-42	t-Tau / A- Beta Ratio	Serpin A1 peak 0 normalisiert
MMST ¹ Progress	-,434	-,370	,781**	-,736**	-,079
PANDA Progress	-,675	-,197	-,312	,024	-,188
CDR Progress ^a	-,028	-,279	,001	,122	,371
Semantische Wortflüssigkeit ¹ Progress	-,010	-,093	,025	-,299	-,352
Boston Naming Test ¹ Progress	-,042	-,245	,545	-,509	,415
Wortliste lernen ¹ Progress	,166	,112	,547	-,351	-,031
Wortliste Abruf ¹ Progress	,199	,097	,375	-,201	-,073
Diskriminabilität ¹ Progress	-,278	-,200	,373	-,387	,356
Figuren Abzeichnen ¹ Progress	,203	-,337	,277	-,132	,356
Figuren Abruf ¹ Progress	,399	,411	,235	,063	-,358
Figuren Savings ¹ Progress ^a	,356	,452	,225	,108	-,412
TMT-A ¹ Progress	,133	-,032	,343	-,159	-,114
TMT-B ¹ Progress	-,195	-,180	,143	-,028	,572
TMT B/A ¹ Progress	,135	,110	,152	,222	,380
Phonematische Wortflüssigkeit Progress	-,025	-,100	,196	,057	,351
WMS-R Zahlenspanne vorwärts Progress	-,028	-,316	,559	-,285	,441
WMS-R Zahlenspanne rückwärts Progress	-,212	-,035	,518	-,491	,180
WMS-R Blockspanne vorwärts Progress	-,419	,008	-,543	,020	N/A
WMS-R Blockspanne rückwärts Progress	-,241	,547	,128	-,414	N/A
Stroop Farbe-Wort Interferenz Progress	,673	,246	,407	-,029	-,079
Räumliches Vorstellungsvermögen Progress	-,212	-,130	,120	-,310	-,245

Eine Analyse potentieller Störfaktoren ergab keine relevanten Zusammenhänge zwischen klinischen oder demographischen Variablen und dem MMST-Verlauf. Entsprechend wurden in den Partialkorrelationen lediglich die in Kapitel 3.4.1 angeführten Einflussfaktoren der Liquorparameter berücksichtigt. Unter Bereinigung möglicher Konfundierungseffekte durch das Alter oder die motorische Symptomschwere konnte der Einfluss sowohl der Amyloid-Beta₁₋₄₂-Konzentration als auch der t-Tau / A-Beta Ratio auf den mittleren jährlichen Rückgang des allgemeinen kognitiven Leistungsniveaus in Stärke wie statistischer Relevanz bestätigt werden.

c) Parkinson-Demenz

In Folge des bereits bei Studieneinschluss vergleichsweise schwer ausgeprägten Beschwerdebildes und der massiven Progredienz motorischer wie kognitiver und psychiatrischer Symptomatik ließen sich in der Gruppe der Parkinson-Demenz-Patienten einige kognitive Testverfahren im Verlauf nicht mehr anwenden; zum Teil traten Patienten wegen der reduzierten psychophysischen Belastbarkeit auch gänzlich von einer weiterführenden Studienteilnahme zurück. In Anbetracht dieses hohen Verlaufsverlustes innerhalb des dreijährigen Beobachtungszeitraumes, wurde lediglich der Störungsverlauf innerhalb des ersten Studienjahres berücksichtigt und auf die Berechnung der mittleren jährlichen Progredienz kognitiver Leistungseinbußen verzichtet. Trotz dieses kurzen Beobachtungszeitraumes wiesen einzelne kognitive Testverfahren zu kleine Stichprobengrößen auf und wurden folglich aus den Analysen ausgeschlossen. So musste der TMT-B bei dem Großteil der Patienten aufgrund des Überschreitens der maximalen Bearbeitungsdauer abgebrochen werden. Zu dem relativ späten Durchführungszeitpunkt der WMS-R Blockspanne und des Stroop-Farb-Wort-Interferenz Tests beklagten viele Patienten einen deutlichen Befindlichkeitsabfall. Folglich waren auch diese Verfahren nur bei einer sehr kleinen Gruppe wiederholt applizierbar. Alle hier erhobenen Korrelationskoeffizienten können Tabelle 15 entnommen werden.

Die Zusammenhangsanalysen ließen v.a. einen deutlichen Einfluss der Amyloid-Beta-Konzentration auf den kognitiven Störungsprogress vermuten. So konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen diesem Liquorparameter und dem mithilfe des PANDA-Tests beurteilten Rückgang des allgemeinen kognitiven Leistungsniveaus erhoben werden ($r(8) = .89, p = .016$). Auch die Progredienz funktioneller Beeinträchtigungen (CDR) war mit der A-Beta₁₋₄₂-Konzentration statistisch relevant assoziiert ($r_s(14) = -.67, p = .009$). Betrachtet man die einzelnen kognitiven Domänen, war ein deutlicher Einfluss dieses Liquorparameters auf den Verlauf des deklarativen Gedächtnisses erkennbar. Eine geringe Ausprägung

des Biomarkers war modalitätsunabhängig mit einem rascheren Störungsprogress im Bereich des zeitverzögerten verbalen ($r(12) = .70, p = .005$) wie nonverbalen ($r(12) = .67, p = .008$) Informationsabrufes assoziiert. Wenn man zur Beurteilung der visuellen Merkfähigkeit die an den Beeinträchtigungen konstruktiver Praxis relativierte Abrufleistung heranzieht, zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang mit der A-Beta₁₋₄₂-Konzentration ($r(12) = .68, p = .008$).

Tabelle 15: Produkt-Moment Korrelationskoeffizienten (Pearson-Korrelation) bzw. ^a bei nicht normalverteilten Daten Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman's Rho) zwischen CSF (Cerebrospinalflüssigkeit)-Biomarkern und Veränderungen der kognitiven Kennwerte von der Baseline (B) Visite zur ersten Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr (VU I) in der Parkinson-Demenz-Gruppe; SerpinA1 Analysen wurden nur bei einer Untergruppe durchgeführt ($n=16$), für eine demographische Beschreibung dieser Gruppe siehe Kapitel 3.3.4, Tabelle 8; Räumliches Vorstellungsvermögen geprüft mit dem Untertest 9 des LPS 50+ (Leistungsprüfsystem für 50- bis 90-Jährige), ¹ aus der CERAD- (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) Plus Testbatterie, MMST: Mini-Mental-Status-Test; PANDA: Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; TMT: Trail-Making-Test; WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised; t-Tau (total Tau): Gesamt-Tau, p-Tau: phosphoryliertes Tau, A-Beta: Amyloid-Beta; * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

	t-Tau	p-Tau	A-Beta1-42	t-Tau / A-Beta Ratio	SerpinA1 Peak 0 normalisiert
MMST ¹ B-VU I	-,056	-,276	,375	-,209	,101
PANDA B-VU I	,703	,519	,887*	-,473	-,642
CDR B-VU I ^a	,004	-,118	-,668**	,253	,119
Semantische Wortflüssigkeit ¹ B-VU I	-,078	-,294	,129	,022	-,367
Boston Naming Test ¹ B-VU I	-,341	-,176	,398	-,355	-,066
Wortliste lernen ¹ B-VU I	-,079	,172	,362	-,160	,204
Wortliste Abruf ¹ B-VU I	,000	-,082	,699**	-,222	,312
Diskriminabilität ¹ B-VU I ^a	,409	,368	,378	,167	-,167
Figuren Abzeichnen ¹ B-VU I ^a	,484	,309	,284	,174	-,376
Figuren Abruf ¹ B-VU I	-,158	,173	,673**	-,441	,048
Figuren Savings ¹ B-VU I	-,108	,059	,677**	-,486	-,188
TMT-A ¹ B-VU I	-,106	-,123	-,508	-,025	,057
Phonematische Wortflüssigkeit ¹ B-VU I	-,265	,011	,107	-,192	,267
WMS-R Zahlenspanne vorwärts B-VU I	-,088	-,121	,300	-,120	,156
WMS-R Zahlenspanne rückwärts B-VU I ^a	,400	,270	-,038	,286	,000
Räumliches Vorstellungsvermögen B-VU I ^a	,384	,201	,391	,215	-,210

Die Prüfung potentiell konfundierender Effekte der klinischen oder demographischen Charakteristika auf die hier angeführten kognitiven Verlaufparameter ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und dem funktionellen Störungsprogress,

gemessen mit dem CDR. Neben diesem Einflussfaktor wurden in den Partialkorrelationen auch die in Kapitel 3.4.1 beschriebenen Drittvariablen berücksichtigt. Unter Kontrolle relevanter Mediatoren konnte der Zusammenhang zwischen dem A-Beta₁₋₄₂-Level und dem Leistungsabbau im PANDA-Test nicht mehr beobachtet werden. Eine Reevaluation aller anderen hier angeführte Korrelationen gelang sowohl in vergleichbarer Stärke als auch statistischer Relevanz.

3.5 NEUROPSYCHOLOGISCHE, NEUROCHEMISCHE UND KLINISCHE PRÄDIKTOREN DER PARKINSON-DEMENTZ – HETEROGENITÄT DER PARKINSON-ASSOZIIERTEN LEICHTEN KOGNITIVEN STÖRUNG

3.5.1 Auswirkungen unterschiedlicher Cut-Off Werte auf die Klassifikation eines MCI

Um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, mit der Diagnosestellung eines MCI ein Prodromalstadium des demenziellen Leistungsabbaus zu identifizieren, wurden diskrete kognitive Einbußen erst ab dem von Dalrymple-Alford et al. (2011) empfohlenen konservativeren Grenzwert von 1,5 Standardabweichungen unterhalb der publizierten alters- sowie zumeist auch bildungs- und geschlechtsentsprechenden Erwartungswerte diagnostiziert (siehe auch Kapitel 2.2 Methodenteil). Unter diesen Einschlusskriterien litten 27 (52 %) der insgesamt 52 nicht dementen Parkinson-Patienten unter milden kognitiven Leistungsbeeinträchtigungen. Zieht man hingegen den in den aktuellen Diagnose- und Forschungskriterien (Litvan et al. 2012) angeführten Grenzwert heran, nach dem diskrete kognitive Störungen bereits bei Leistungsabweichungen unterhalb einer Standardabweichung vom Mittelwert der Referenzstichprobe vorliegen, so erhielten in vorliegender Stichprobe 40 (77 %) der nicht-dementen Studienteilnehmer eine MCI-Diagnose (im Folgenden MCI-1SD genannt). Bei jenen 13 MCI-1SD Patienten, welche unter den strengeren Einschlusskriterien der kognitiv uneingeschränkten Teilnehmergruppe zugeordnet wurden, ließ sich eine vorherrschend frontostriatale Störungskonstellation eruieren, welche mit diskreten Defiziten in exekutiven- und Aufmerksamkeitsfunktionen sowie sekundär anmutenden, lediglich das Lernen bzw. den zeitverzögerten freien Abruf betreffenden deklarativen Neugedächtnisstörungen einhergingen. Visuell-räumliche oder sprachliche Beeinträchtigungen konnten nicht beobachtet werden. Korrelationsanalysen zur Ermittlung potentieller Einflussfaktoren der hier erhobenen kognitiven Leistungsabweichungen ergaben in der MCI-1SD Gruppe signifikante Assoziationen

zwischen der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit ($r(12) = .68, p = .030$) bzw. Umstellfähigkeit ($r(12) = .65, p = .032$) und den extrapyramidal-motorischen Beschwerden, gemessen mit dem UPDRS-III. Keiner der MCI-1SD Patienten entwickelte innerhalb des zweijährigen Beobachtungszeitraumes ein demenzielles Syndrom und auch das allgemeine kognitive Leistungsniveau erfuhr im Verlauf des zweijährigen Studienzeitraumes keine Veränderung. So blieben die im Mittel erzielten Summenwerte des, zur orientierenden Einschätzung des Leistungsstatus angewandten, MMST vollkommen konstant (Baseline: $M = 28.5, SD = 1.7$; Visite I: $M = 28.5, SD = 1.2, t(7) = 0.00, p = 1.000$; Visite II: $M = 28.3, SD = 1.5, t(5) = 0.12, p = .988$). In der Gruppe der erst ab 1,5 Standardabweichungen unterhalb des Referenzwertes als kognitiv beeinträchtigt klassifizierten Patienten, zeigte sich hingegen eine zumindest geringgradige Abnahme im MMST um 4 Prozentpunkte innerhalb des einjährigen und 6 Prozentpunkte innerhalb des zweijährigen Beobachtungszeitraumes. In einem t-Test für verbundene Stichproben erreichte diese Veränderung statistische Relevanz (Baseline / Visite I: $t(17) = 2.16, p = .045$; Baseline / Visite II: $t(14) = 2.41, p = .030$).

Ein Vergleich motorischer Symptomschwere (UPDRS III, Hoehn und Yahr), soziodemographischer Variablen sowie der Merkmale des zeitlichen Krankheitsverlaufes ergab keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den PD-MCI Gruppen.

3.5.2 MCI – Subgruppen

Die PD-MCI-Patienten wurden zunächst gemäß der von Litvan et al. (2012) empfohlen dichotom Kategorisierung in die Subgruppen „single-“ oder „multiple-domain“ eingeteilt. Diese Parzellierung wurde, anstelle einer Spezifizierung der betroffenen kognitiven Leistungsdomänen, um die Unterscheidung mnestischer und nicht-mnestischer Störungsbilder ergänzt, so dass schließlich eine Zuordnung zu folgenden vier MCI-Phänotypen erfolgte: „non-amnestic single domain“, „amnestic single domain“, „non-amnestic multiple domain“ und „amnestic multiple domain“ (nach Winblad et al. 2004).

Wie in Abbildung 4 ersichtlich, waren bei in etwa einem Viertel (26 %) aller MCI-Patienten, die Leistungseinbußen auf eine einzelne kognitive Domäne beschränkt. Alle „**PD-MCI single domain**“ - Patienten waren von nicht-mnestischen Leistungseinbußen betroffen, welche sich vorwiegend in Störungen der Aufmerksamkeit sowie kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit (71 %) äußerten und bei einem relativ geringen Anteil in einer ausschließlich exekutiven Störungskonstellation (29 %) bestanden. Defizite in visuell-räumlichen oder sprachlichen Funktionsbereichen waren ausschließlich im Rahmen eines umfassenderen

Störungsprofils zu beobachten. Bei einem überwiegenden Anteil der MCI-Patienten (74 %) wurden Störungen in mehreren kognitiven Domänen (*PD-MCI multiple domain*) eruiert. Etwa 30 % der Patienten wiesen Defizite in *multiplen nicht-mnestischen Domänen* auf. Zumeist waren Störungen der Aufmerksamkeit sowie der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit mit Einbußen exekutiver Teilleistungen assoziiert (63 %). Bei einem geringeren Anteil (38 %) waren überdies auch andere kognitive Domänen, wie die konstruktive Praxis oder sprachliche Fähigkeiten, betroffen. Störungen der Aufmerksamkeit waren bei allen Patienten dieses MCI-Subtyps zu beobachten, gefolgt von exekutiven Leistungseinbußen, welche lediglich bei einem Patienten nicht zu eruieren waren. Nur bei zwei Studienteilnehmern waren Beeinträchtigungen in mehr als zwei kognitiven Domänen zu konstatieren.

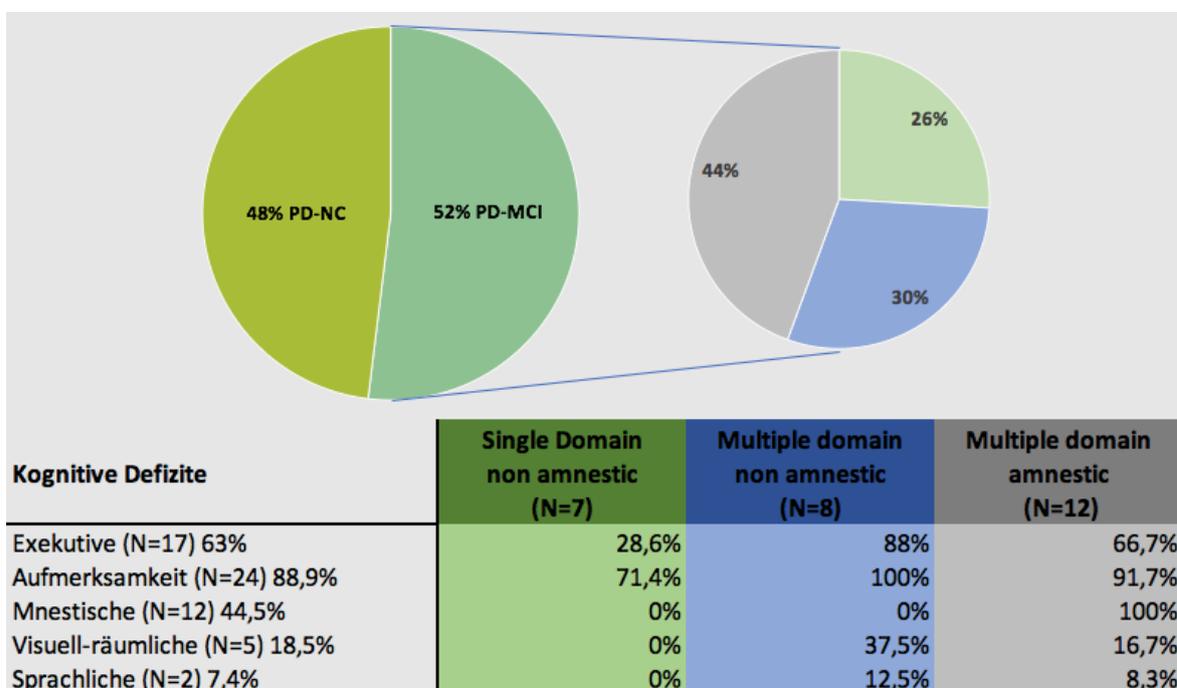


Abbildung 4 *Kreisdiagramm*: Anteil der MCI- (Mild Cognitive Impairment) Patienten an der Gesamtstichprobe der nicht dementen PD- (Parkinson Disease) Patienten. Prozentuale Häufigkeitsverteilung der gemäß den Parzellierungsempfehlungen nach Winblad et al. (2004) klassifizierten MCI-Subgruppen. *Tabelle*: Prozentuale Häufigkeit der kognitiven Leistungseinbußen innerhalb der einzelnen MCI-Subgruppen sowie innerhalb der Gesamtstichprobe aller MCI-Patienten (für eine Zuordnung der Testverfahren zu den kognitiven Funktionsbereichen siehe Kapitel 2.5.2, Tabelle 3), PD-NC (Parkinson Disease – Normal Cognition): Parkinson ohne kognitive Einschränkungen

Etwas umfassender schienen indessen die *multiplen mnestischen Störungskonstellationen*. Bei diesem MCI-Subtyp beschränkte sich nur bei einem Drittel der Fälle das Störungsprofil auf zwei kognitive Domänen. Mehrheitlich wurden Defizite in drei oder mehr Leistungsbe-
reichen verzeichnet. Die Einschränkungen der Lern- und Merkfähigkeit waren bei allen Pa-
tienten von Störungen der Aufmerksamkeit und / oder frontalen Leistungseinbußen

begleitet. Bei zwei Patienten (13 %) waren überdies auch Einschränkungen im Bereich visuospatialer Fähigkeiten zu beobachten und bei einem Teilnehmer fanden sich sprachliche Defizite.

3.5.3 Heterogenität der kognitiven Störungsprofile – kortikale vs. subkortikale Dominanzform

Sowohl mit der dichotomen Kategorisierung als auch mit der „klassischen“, mnestic und nicht-mnestic Störungsbilder unterscheidenden Phänotypisierung werden in weiten Teilen sehr verschiedenartige Defizitkonstellationen und Verlaufsformen zu einem Subtyp integriert. Das Ausmaß der Störungsprogredienz variierte innerhalb dieser MCI-Gruppen stark. So reichte bspw. die mittlere jährliche Leistungsveränderung im MMST innerhalb der von multiplen kognitiven Leistungseinschränkungen betroffenen Subgruppe von einem Verlust über 4,5 Punkte bis hin zu einer Leistungssteigerung von 2,3 Punkten. Weder mit der gemäß Litvan et al. (2012) vorgenommenen Unterteilung noch mit einer an Gedächtnisstörungen orientierten Parzellierung ließen sich Gruppenunterschiede im mittleren jährlichen Abbau des globalen kognitiven Leistungsstatus (MMST und PANDA) erheben. Im Vergleich zu einer dichotomen Unterteilung stellt die Berücksichtigung mnestic Defizitkonstellationen eine differenziertere Beschreibung des Störungsbildes dar. Allerdings wurden auch hierbei Patienten mit sekundär anmutenden, höchstwahrscheinlich auf im Vordergrund stehende exekutive Leistungseinbußen bzw. Aufmerksamkeitsstörungen rückführbaren, also frontal innervierten mnestic Defiziten sowie Patienten mit primären Speicher- und Enkodierungsdefiziten in einen MCI-Subtyp zusammengefasst. Ca. ein Drittel der dieser mnestic MCI-Gruppe zugeordneten Studienteilnehmer litten an einer prädominierenden Lern- und Abrufstörung, bei zugleich weitgehendem Erhalt der Rekognitions- und relativen Behaltensleistung. Bei einem Großteil der Patienten dieses Subtyps waren neben fakultativen Störungen des Abrufs, auch eine ausgeprägte Intrusionsneigung, ein erhöhter relativer Informationsverlust nach Zeitverzögerung und / oder Störungen des Wiedererkennens zu konstatieren.

Ob sich die, wie in der Einleitung bereits umfassend dargelegt, von immer mehr Autoren geforderte Abgrenzung einer subkortikalen, dysexekutiven Dominanzform von einer eher Alzheimer-typischen, posterior-kortikal anmutenden Defizitkonstellation auch in dem hier vorliegenden Patientenkollektiv beobachten lässt, wurde mithilfe einer agglomerativen (hierarchischen) *Clusteranalyse* untersucht. Die Auswahl der zur Klassenbildung

herangezogenen kognitiven Kennwerte beruhte auf theoretischen Überlegungen und umfasste folgende, charakteristischerweise mit subkortikalen / frontalen bzw. posterioren Hirnstrukturen assoziierbaren Leistungsparameter: Semantische (CERAD „Tiere“) und phonematische Wortflüssigkeit (CERAD „s-Wörter“), verbal-akustisches Arbeitsgedächtnis (WMS-R Zahlenspanne rückwärts), kognitive Flexibilität / Umstellfähigkeit (CERAD TMT-B/A), „Wortliste verzögerter Abruf“, „Wortliste Savings“, „Wortliste Diskriminabilität“ und „Wortliste Intrusionen“ sowie „Figuren Abzeichnen“ (alle CERAD Testbatterie). Zur Klassifikation möglicher kognitiver Prägnanztypen wurde die Fusionierungsmethode nach Ward (quadrierte euklidische Distanz) angewandt. Die Bestimmung der optimalen Klassenanzahl erfolgte mithilfe einer grafischen Beurteilung des Heterogenitätszuwachses im Dendrogramm sowie unter Berücksichtigung des sogenannten Ellbogenkriteriums, ebenfalls ein grafisches Verfahren, welches auf der Identifikation sprunghafter Veränderungen der Fehlerquadratsummen in Reaktion auf die Clusterfusionierung, beruht. Beide Heuristiken legten eine 3 Cluster Lösung nahe.

Abbildung 5 gibt einen Überblick über die in den MCI-Phänotypen im Mittel erzielten Leistungen in den clusterbildenden kognitiven Kennwerten (z-transformiert unter Bezugnahme zur altersäquivalenten, im Falle aller CERAD-Untertests auch geschlechts- und bildungsentsprechenden Referenzstichprobe). Tabelle 16 können deskriptive Maßzahlen aller hier objektivierten kognitiven Leistungsparameter (Rohwerte) sowie die Ergebnisse des Gruppenvergleichs entnommen werden.

Wie in der Abbildung ersichtlich, zeigte sich in einer der drei Patientengruppen eine deutliche Prädominanz exekutiver Defizite. Die diesem Cluster zugeordneten Studienteilnehmer ($N=11$) wiesen die schwächsten Leistungen im Bereich des verbal-akustischen Arbeitsspeichers, des verbalen divergenten Denkens sowie der kognitiven Umstellfähigkeit auf, während das Leistungsniveau in mnestischen Teilprozessen sowie visuokonstruktiven Fähigkeiten relativ hoch schien. Diese Gruppe wird im Folgenden **subkortikal-exekutiver Phänotyp** genannt. Die zweite Störungsgruppe gab eine gegenteilige Defizitkonstellation zu erkennen. So ließ dieser, die kleinste Patientenanzahl ($N=6$) umfassende, Phänotyp prominente, sowohl den Abruf als auch die Enkodierung und Speicherung betreffende, mnestische Leistungseinbußen, eine relativ hohe Intrusionsneigung sowie das schwächste Leistungsniveau im Bereich visuokonstruktiver Fähigkeiten beobachten. Die Patientengruppe wird im Folgenden als „**kortikaler**“ **Prägnanztyp** bezeichnet.

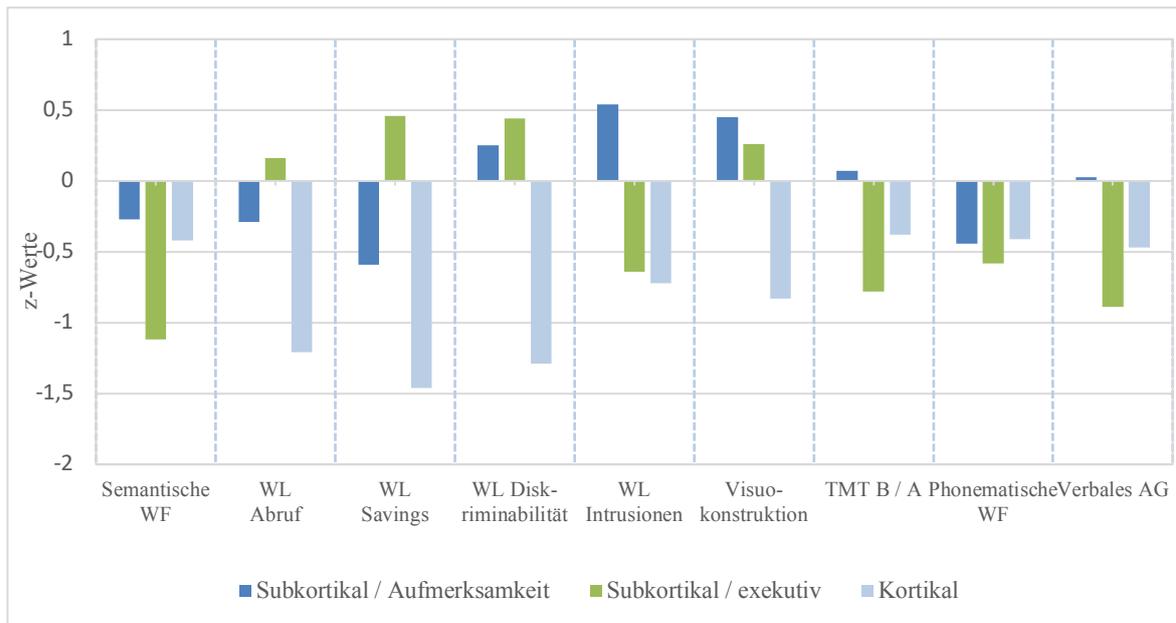


Abbildung 5: Ergebnisse (Mittelwerte) in den clusterbildenden kognitiven Kennwerten der drei MCI- (Mild Cognitive Impairment) Phänotypen (Darstellung in z-Werten, im Falle des Arbeitsgedächtnisses unter Bezugnahme auf eine alters- äquivalente, bei allen anderen Untertests auch geschlechts- und bildungsentsprechenden Normstichprobe); WF: Wortflü- sigkeit, WL: Wortliste, TMT: Trail-Making-Test; Verbales Arbeitsgedächtnis geprüft mit Wechsler Memory Scale-Revi- sed Untertest Zahlenspanne rückwärts, alle anderen Kennwerte aus der CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) Plus Testbatterie

Zur Erhebung statistisch relevanter Unterschiede wurden einfaktorielle Varianzanalysen oder die nicht parametrische Alternative (Kruskal-Wallis-Test) durchgeführt (siehe Tabelle 16). A-posteriori Paarvergleiche zwischen dem „subkortikal-exekutiven“ und „kortikalen“ Phänotyp ergab mit Ausnahme der Intrusionsneigung für alle clusterbildenden mnestischen Variablen signifikante Divergenzen. So erzielte der von einer vorherrschend frontalen Be- schwerdekonstellation betroffene Phänotyp im Bereich des zeitverzögerten freien Abrufs ($p = .001$), der relativ zum Lernvermögen gemessenen Behaltensleistung ($p = .036$) sowie der Rekognition verbalen Gedächtnismaterials ($p = .003$) deutlich bessere Leistungen. Eine ein- faktorielle Varianzanalyse ergab für den Verhältniswert zwischen den zwei Trail-Making Untertests keinen statistisch relevanten Effekt. Zieht man zur Beurteilung der kognitiven Flexibilität den Zeitbedarf im TMT-B heran, so war bei Studienteilnehmern mit frontal-kog- nitivem Beschwerdeprofil ein deutlich geringeres Leistungsniveau zu verzeichnen als bei Patienten des „kortikalen“ Phänotyps ($p < .001$).

Tabelle 16: Deskriptive Maßzahlen (*M*: Mittelwert, *SD*: Standardabweichung, Min-Max: Minimum-Maximum) aller kognitiven Leistungsparameter in den drei mittels hierarchischer Clusteranalyse gebildeten MCI-Phänotypen; Statistischer Vergleich zwischen den Gruppen mit einfaktoriellem Varianzanalysen (*F*) sowie bei ^a nicht normalverteilten Daten mit Kruskal-Wallis-Tests (χ^2 , *df*: Freiheitsgrade, WL: Wortliste, TMT: Trail-Making-Test, WF: Wortflüssigkeit (Anzahl innerhalb einer Minute generierter Wörter), Stroop FWI: Stroop Farb-Wort-Interferenz Test (Anzahl korrekt benannter Items unter Interferenzbedingung); Räumliches Vorstellungsvermögen geprüft mit dem Untertest 9 des LPS 50+ (Leistungsprüfungssystem für 50- bis 90-Jährige), ¹ aus der CERAD- (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) Plus Testbatterie, ² aus der Wechsler Memory Scale-Revised; **p* < .05, ***p* < .01, ****p* < .001

	Subkortikal- Aufmerksamkeit (<i>n</i> =10)		Subkortikal- Exekutiv (<i>n</i> =10)		Kortikal (<i>n</i> =6)		<i>F</i> (<i>df</i>) / χ^2 (<i>df</i>)
	MD ± SD	Min- Max	MD ± SD	Min- Max	MD ± SD	Min- Max	
Semantische WF ¹	20,9 ± 6,3	12-33	14,9 ± 3,9	9-19	16,2 ± 2,3	14-20	4,44 (2,24) *
Boston Naming Test ^{1, a}	14,7 ± 0,7	13-15	14,3 ± 0,8	13-15	13,2 ± 1,7	10-15	6,91 (2,27) ^a *
WL Lernen ¹	19,4 ± 3,3	15-26	18,5 ± 2,8	14-23	18,2 ± 2	16-20	0,40 (2,24)
WL Abruf ¹	6,5 ± 1,2	5-9	7,4 ± 1,7	4-10	4,5 ± 1	3-6	8,24 (2,24) **
WL Diskrimi- nabilität (%) ^{1, a}	98,5 ± 2,4	95-100	98,6 ± 3,2	90-100	90,8 ± 2	90-95	14,56 (2,27) ^a ***
WL Savings (%) ¹	80,3 ± 9,3	70-100	91,5 ± 15,53	66,7-112,5	61,7 ± 14,3	42,9-85,7	9,83 (2,24) ***
WL Intrusionen ^{1, a}	0 ± 0	0-1	1 ± 2	0-6	2 ± 2	0-4	7,76 (2,27) ^a *
Figuren Abzeichnen ^{1, a}	10,8 ± 0,6	9-11	10,5 ± 2,0	8-11	9,2 ± 1,7	7-11	7,63 (2,27) ^a *
Figuren Abruf ^{1, a}	10,2 ± 1,5	7-11	7,5 ± 3,7	4-11	7 ± 2,4	2-11	7,27 (2,27) ^a *
Figuren Savings (%) ^{1, a}	94,1 ± 10,4	72,7-100	75,9 ± 19,3	36,4-110	70,5 ± 31,7	18,2-100	6,33 (2,27) ^a
TMT-A ¹ (Zeit in Sek)	85,1 ± 32,7	39-168	67,9 ± 36	29-140	50,5 ± 13,2	31-65	4,81 (2,24) *
TMT-B ¹ (Zeit in Sek)	189,1 ± 46,4	81-236	257,3 ± 41,9	191-300	143,7 ± 40,9	93-201	23,17(2,24) ***
TMT-B/A ¹	2,5 ± 1,3	1-4,48	3,8 ± 1,3	1,8-6,1	2,9 ± 0,7	2,1-4,2	1,29 (2,24)
Phonematische WF ¹	11 ± 4,2	5-16	9 ± 2,2	6-13	9,8 ± 2,8	5-12	1,01 (2,24)
Zahlenspanne vorwärts ²	6,4 ± 2,2	2-10	5,4 ± 2	2-8	6,5 ± 1,0	5-8	1,03 (2,24)
Zahlenspanne rückwärts ^{2, a}	6,1 ± 1,2	4-8	4,5 ± 0,7	3-5	4,5 ± 1,6	3-7	8,53 (2,27) ^a *
Blockspanne vorwärts ^{2, a}	6 ± 1,7	4-10	6,1 ± 1,2	4-8	6,2 ± 1,7	4-9	0,27 (2,27) ^a
Blockspanne rückwärts ^{2, a}	4,6 ± 1,3	3-6	6,5 ± 2,5	0-9	6,0 ± 2	4-8	7,53 (2,27) ^a *
Stroop FWI	31,9 ± 8,6	20-42	19 ± 8,5	6-30	25,6 ± 9,9	14-39	3,91 (2,17) *
Räumliches Vorstellungsvermögen	14,1 ± 3,5	7-17	13,9 ± 3,2	6-15	12,3 ± 4,6	5-15	1,71 (2,13)

Die dritte Gruppe ($N = 10$) schien insgesamt von einer geringeren Störungsschwere betroffen und erzielte in einigen clusterbildenden Variablen Leistungen, die im mittleren Bereich zwischen jenen der zwei anderen kognitiven Prägnanztypen lagen. In Aufgaben zur verbal-akustischen Arbeitsspeicherkapazität sowie der semantischen Wortflüssigkeit erreichten Patienten dieses Clusters ein deutlich höheres Leistungsniveau als der „subkortikal-exekutive“ sowie auch der „kortikale“ Phänotyp. Das Leistungsniveau im Bereich der Rekognition ($p = .002$) sowie Behaltensleistung ($p = .001$) verbaler Gedächtnisinhalte und der freien Reproduktion verbalen ($p = .030$) wie visuellen Gedächtnismaterials ($p = .025$) war in dieser Gruppe signifikant höher ausgeprägt als bei Studienteilnehmern mit vorherrschend kortikaler Störungskonstellation. Außerdem zeigte sich eine signifikant geringere Intrusionsneigung ($p = .049$) und auch bei Anforderungen an die Objektbenennung ($p = .027$) sowie im Untertest „Figuren Abzeichnen“ ($p = .027$) schnitten Patienten dieser Subgruppe signifikant besser ab als Studienteilnehmer des kortikalen Phänotyps. In frontalen Leistungsparametern imponierte bei Patienten dieses Clusters eine deutlich stärker herabgesetzte visuell-räumliche Arbeitsspeicherkapazität als bei den zwei anderen Störungsgruppen sowie der höchste Zeitbedarf zur Bearbeitung des TMT-A. Die Unterschiede in letztgenanntem Leistungsparameter erreichten nur in Relation zu der kortikalen Störungsgruppe statistische Relevanz ($p = .021$). Im Stroop Farb-Wort-Interferenztest erzielten Patienten dieser Untergruppe signifikant bessere Ergebnisse als der „subkortikal-exekutive“ Prägnanztyp ($p = .031$); das Leistungsniveau in beiden Durchführungsbedingungen des Trail-Making Tests war zwischen diesen MCI-Gruppen vergleichbar. Angesichts der auch hier vorherrschend subkortikalen Defizitkonstellation, mit prominenten Beeinträchtigungen in Aufmerksamkeitsteilbereichen, wird diese Gruppe als „**subkortikal-Aufmerksamkeit**“ bezeichnet.

In Hinblick auf den Progress kognitiver Störungen im Verlauf ergaben sich Hinweise auf einen distinkten Rückgang des globalen kognitiven Leistungsstatus (gemessen mit dem MMST). Innerhalb des zweijährigen Beobachtungszeitraumes ließ sich bei Patienten des „kortikalen“ Prägnanztyps ein stärkerer Abbau in diesem orientierenden Screeningverfahren beobachten als bei Studienteilnehmern mit vorherrschend subkortikalen Defizitkonstellationen ($\chi^2(2, N=13) = 7.01, p = .030$). Während bei erstgenanntem MCI-Phänotyp der MMST-Wert im Mittel um 3.7 Punkte sank ($SD = 1.44$), war er in den Subgruppen „subkortikal-exekutiv“ ($M = -0.7, SD = 1.35$) sowie „subkortikal-Aufmerksamkeit“ ($M = 0.5, SD = 1.27$) nur leicht reduziert bis stabil.

Der „kortikale“ Phänotyp war von einer geringeren motorischen Störungsschwere (UPDRS-III) ($M = 14.67$, $SD = 6.35$) betroffen als die Patientengruppen mit vorherrschend exekutiven- ($M = 23.56$, $SD = 6.11$) bzw. Aufmerksamkeitsdefiziten ($M = 23.7$, $SD = 11.38$; Welch-Test: $F(2, 13.4) = 3.85$, $p = .048$).

Multiple Mittelwertvergleiche der Angaben zum zeitlichen Krankheitsverlauf verwiesen auf signifikante Unterschiede der Krankheitsdauer (Welch-Test: $F(2, 15.2) = 3.96$, $p = .041$) sowie des Alters bei Erstdiagnose ($F(2, 24) = 4.9$, $p = .016$). Relativ zu den Patienten mit prädominierenden subkortikalen Störungskonstellationen („subkortikal-exekutiv“: $M = 8.2$, $SD = 4.69$ „subkortikal-Aufmerksamkeit“: $M = 6.27$, $SD = 5.64$), war bei Patienten des „kortikalen“ Phänotyps eine signifikant kürzere Krankheitsdauer zu verzeichnen ($M = 3.67$, $SD = 1.51$). Außerdem erkrankten Patienten mit globalem kognitiven Leistungsverfall in deutlich höherem Lebensalter ($M = 69.17$, $SD = 5.42$) als Studienteilnehmer der subkortikalen MCI-Gruppen („subkortikal-exekutiv“: $M = 60.4$, $SD = 6.68$ „subkortikal-Aufmerksamkeit“: $M = 59.9$, $SD = 8.21$). Der kognitive Leistungsverfall setzte bei Patienten mit „kortikalem“ Störungsmuster früher ein als bei Studienteilnehmern mit prädominierend subkortikalen Einbußen. So lagen bei erstgenanntem Phänotyp im Schnitt 2 Jahre zwischen initialer extrapyramidal-motorischer und kognitiver Symptomatik, wohingegen Patienten mit prädominierend exekutiven Leistungseinbußen erst im Verlauf von 6 und Studienteilnehmer mit vorherrschenden Aufmerksamkeitsdefiziten nach 5 Jahren erste Beeinträchtigungen ihrer geistigen Leistungsfähigkeit bemerkten. Diese Unterschiede verblieben jedoch knapp unterhalb des statistischen Signifikanzniveaus ($F(2, 14) = 3.12$, $p = .064$).

Bezüglich der Liquorbiomarker zeigten sich keine statistisch relevanten Gruppeneffekte. Ein zumindest beinahe signifikanter Unterschied ließ sich für das Amyloid-Beta₁₋₄₂-Level eruieren ($F(2, 16) = 3.213$, $p = .061$). Dieses war bei der „kortikalen“ MCI-Gruppe ($M = 844.8$, $SD = 229.3$) geringer ausgeprägt als bei den „subkortikalen“ Prägnanztypen („exekutiv“: $M = 1099.2$, $SD = 333.83$, „Aufmerksamkeit“: $M = 1043.3$, $SD = 275.7$).

3.5.4 Die kognitiven Kennwerte im Verlauf – Frühzeichen einer demenziellen Entwicklung?

Innerhalb des zweijährigen Beobachtungszeitraumes entwickelten insgesamt 5 (29 %) der zur Baseline an einer leichten kognitiven Dysfunktion leidenden Patienten ein demenzielles Syndrom. Drei wurden zur Baseline-Visite dem „kortikalen“ und zwei dem „subkortikal-exekutiven“ Phänotyp zugeteilt. Folglich wurde bei 50 % (3/6) der Patienten mit posterior-

kortikal zu verortendem kognitivem Störungsprofil und lediglich 10 % (2/21) der von einem vorherrschend subkortikalen Defizitmuster betroffenen MCI-Patienten („subkortikal-exekutiv“ und „subkortikal-Aufmerksamkeit“) im Verlauf ein demenzielles Syndrom diagnostiziert ($OR = 9.5$; $\chi^2(1, N=27) = 5.07, p = .024$). Nach der klassischen MCI-Kategorisierung litten alle Konvertierer an multiplen, auch mnestiche Domänen umfassende, Störungen.

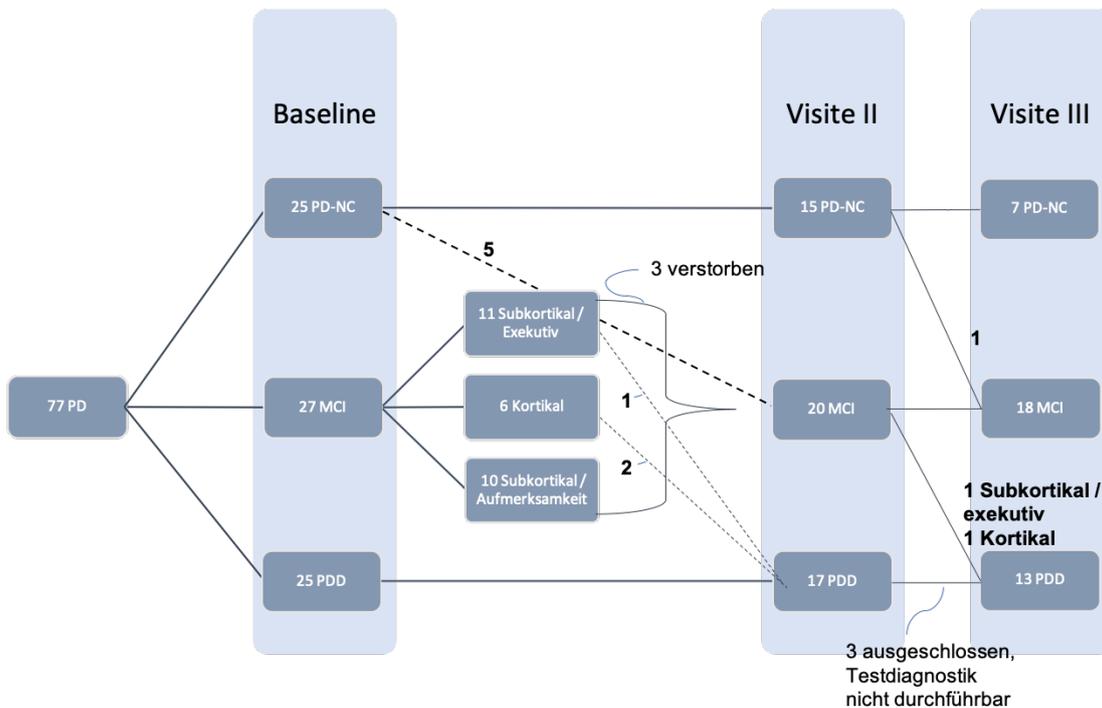


Abbildung 6: Verlauf innerhalb des zweijährigen Beobachtungszeitraumes; PD-NC (Parkinson disease – normal cognition): Parkinson ohne kognitive Einschränkungen, PD-MCI (Parkinson disease – mild cognitive impairment): Parkinson mit leichten kognitiven Störungen, PDD (Parkinson disease dementia): Parkinson-Demenz; Verlaufsverlust innerhalb des zweijährigen Studienzeitraumes: 13 PD-NC-Patienten, 11 PD-MCI-Patienten, 15 PDD-Patienten; Großteil der Patienten (17) lehnte fortgesetzte Studienteilnahme aus gesundheitlichen Gründen ab (z.B.: keine ausreichende psychophysische Belastbarkeit), 3 PDD-Patienten wurden bei Visite III aus der Studie ausgeschlossen, da aufgrund stark fortgeschrittener kognitiver, motorischer, autonomer und / oder psychiatrischer Symptomatik eine formale Untersuchung nicht mehr möglich war; 13 Patienten lehnten aus anderen / unbekanntem Gründen eine weitere Studienteilnahme ab; 3 Patienten waren nicht erreichbar (z.B.: wg. Adressänderung); 3 PD-MCI-Patienten sind innerhalb des ersten Jahres nach Studieneinschluss verstorben. Im Vergleich zu den anderen Patienten der jeweiligen Gruppe zeigten sich zum Zeitpunkt der Baseline-Visite weder bei den Verstorbenen noch den vorzeitig aus der Studie ausgetretenen Patienten signifikante Unterschiede hinsichtlich motorischer Symptomschwere, Alter, Krankheitsdauer oder kognitiven und psychiatrischen Beschwerden.

Bei keinem der kognitiv uneingeschränkten Patienten wurde im Verlauf der zweijährigen Studienteilnahme eine Demenz diagnostiziert. Bei fünf waren jedoch zum Zeitpunkt der ersten und bei einem zum Zeitpunkt der zweiten Verlaufsvsiste leichte kognitive Leistungseinbußen zu verzeichnen. Hierbei ließen sich lediglich bei einem Patienten neben exekutiven Einbußen auch diskrete Merkfähigkeitsstörungen beobachten, bei allen anderen waren

entweder ausschließlich exekutive oder Aufmerksamkeitsstörungen bzw. eine Kombination dieser Leistungseinschränkungen zu konstatieren.

Um zu erheben, welche kognitiven Domänen innerhalb des einjährigen sowie zweijährigen Studienverlaufes eine signifikante Veränderung erfuhren, wurden die kognitiven Leistungsparameter zu den drei Erhebungszeitpunkten mittels t-Tests für paarweise verbundene Stichproben oder der nicht-parametrischen Alternative dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen. In der Gruppe der zur Baseline kognitiv uneingeschränkten Patienten zeigte sich kein statistisch relevanter Progress, weder von der ersten zur zweiten Studienvisite, noch innerhalb des zweijährigen Erhebungszeitraumes. Betrachtet man hingegen jene Patienten, bei denen im Verlauf die Kriterien einer leichten kognitiven Störung erfüllt waren, so ergaben sich Hinweise auf eine Leistungsabnahme im Bereich exekutiver und Aufmerksamkeitsdomänen sowie der verbalen deklarativen Lernleistung. Lag der unmittelbare Informationsabruf der wiederholt vorgegebenen Wortliste (CERAD-Wortliste lernen, Durchgang 1-3) zur Baseline Visite noch bei im Schnitt 23 Wörtern ($SD = 3.9$), konnten bei der zweiten Verlaufsvisite nur noch 20 Wörter ($SD = 4.8$) wiedergegeben werden ($t(4) = 3.16, p = .049$). Im Verlauf des zweijährigen Beobachtungszeitraumes waren statistisch relevante Einbußen der Inhibitionsleistung unter Interferenzbedingung (Stroop Farb-Wort Interferenztest) zu beobachten ($M_B = 28.3, SD = 2.5$ vs. $M_{FUPI} = 24.6, SD = 2.8; t(4) = 4.53, p = .032$). Außerdem zeigte sich innerhalb des ersten Studienjahres ein signifikanter Rückgang im Bereich der unmittelbaren visuell-räumlichen Merkspanne ($M_B = 8, SD = 2.5$ vs. $M_{FUPI} = 5.6, SD = 1.2; t(4) = 5.54, p = .020$).

In der Gesamtgruppe der von leichter kognitiver Dysfunktion betroffenen Studienteilnehmer konnte, sowohl innerhalb des einjährigen ($t(17) = 2.16, p = .045$), als auch des zweijährigen Beobachtungszeitraumes ($t(14) = 2.41, p = .030$), ein statistisch relevanter Abbau des globalen kognitiven Leistungsstatus beobachtet werden. So lag der MMST-Wert zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bei im Mittel 28 Punkten ($SD = 0.9$), innerhalb des ersten Jahres kam es zu einem mittleren Verlust von einem Punkt ($M_{FUPI} = 26.9, SD = 2.6$), im Verlauf von zwei Jahren war ein Rückgang von 1,5 Punkten ($M_{FUPI} = 26.5, SD = 2.8$) zu eruieren. Bei den im Verlauf an Demenz erkrankten Patienten stellte sich der Abbau in diesem Testverfahren noch etwas akzentuierter dar. Zur Baseline konnte ein MMST-Summenwert von in etwa 27 Punkten ($SD = 0.83$) verzeichnet werden. Dieser sank innerhalb des ersten Jahres auf im Mittel 25 ($SD = 2.01; t(4) = 4.33, p = .012$), im Verlauf der zweijährigen Studienteilnahme auf 23 Punkte ($SD = 1.64; t(4) = 4.78, p = .009$). Betrachtet man die einzelnen

kognitiven Leistungsdomänen, so ließ sich ein signifikanter Störungsprogress ausschließlich im Bereich mnestischer Teilprozesse beobachten. Neben zunehmenden Beeinträchtigungen der freien zeitverzögerten Abrufleistung ($M_B = 5.6$, $SD = 2.3$ vs. $M_{FUPII} = 3.8$, $SD = 1.3$; $t(4) = 3.67$, $p = .021$) war auch eine deutliche Progredienz primär mnestischer Speicherstörungen, im Sinne eines statistisch relevanten Rückgangs der verbalen deklarativen Rekognitions- bzw. Diskriminationsleistung ($M_B = 93$, $SD = 4.47$ vs. $M_{FUPII} = 88$, $SD = 5.7$; $t(4) = 3.16$, $p = .034$), feststellbar.

Bei Parkinson-Demenz-Patienten zeigte sich im Verlauf des einjährigen Beobachtungszeitraumes ein signifikanter Störungsprogress im Bereich des verbal-akustischen Primärgedächtnisses. So war sowohl für die unmittelbare Merkspanne ($M_B = 5.64$, $SD = 1.29$ vs. $M_{FUPI} = 4.73$, $SD = 2$; $t(10) = 2.32$, $p = .043$), als auch für die Arbeitsspeicherkapazität ($M_B = 4$, $SD = 0.89$ vs. $M_{FUPI} = 3.27$, $SD = 1.62$; $t(10) = 2.19$, $p = .050$) ein statistisch relevanter Leistungsrückgang beobachtbar. Hiervon abgesehen fanden sich keine signifikanten Leistungsveränderungen.

Zur Erhebung prädiktiver Merkmale einer drohenden demenziellen Entwicklung wurde, anstelle der relativ geringen Anzahl an im Verlauf initial gestellter Demenzdiagnosen, der mittlere jährliche Abbau des allgemeinen kognitiven Leistungsniveaus (MMST) herangezogen. Die Verwendung dieser Outcome-Variable zielte auf eine Erhöhung der Teststärke ab. Der jährliche Rückgang im MMST betrug in der PD-MCI-Gruppe im Mittel -0,9 Punkte ($SD = 2$) und variierte zwischen -4,5 und 2,5 Punkten. Die MCI-Patienten wurden mithilfe eines Median-Splits, bei -0,5 Punkten jährlichen Leistungsverlustes in zwei Gruppen unterteilt. Patienten, die mittlere jährliche Einbußen unterhalb oder gleich dieses Wertes aufwiesen, wurden der Gruppe „starke kognitive Störungsprogredienz“ zugeteilt; die verbleibenden Studienteilnehmer wurden der Gruppe „geringe kognitive Störungsprogredienz“ zugeordnet. Um zu erheben, ob sich diese Gruppen differenter Progresstärke bereits zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in kognitiven, klinischen, demographischen oder neurochemischen Variablen unterschieden, wurden t-Tests bzw. als nichtparametrische Alternative Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Statistischer Vergleich der neuropsychologischen, klinischen, soziodemographischen und neurochemischen Merkmale zur Baseline-Visite zwischen MCI- (Mild Cognitive Impairment) Patienten mit rascher kognitiver Störungsprogredienz (mittlerer jährlicher Abbau im MMST (Mini-Mental-Status-Test) $\leq -0,5$) und stabilem Verlauf (mittlerer jährlicher Abbau MMST $> -0,5$); *M*: Mittelwert, *SD*: Standardabweichung, *p*: statistische Signifikanz nach t-Tests für unabhängige Stichproben bzw. bei ^a nicht normalverteilten Daten Mann-Whitney U-Tests; **p* < .05, ***p* < .01, ****p* < .001; Räumliches Vorstellungsvermögen geprüft mit Untertest 9 des Leistungsprüfsystem für 50- bis 90-Jährige, ¹ aus der CERAD- (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) Plus Testbatterie, TMT: Trail-Making-Test, WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised, ² motorische Kardinalsymptome im Verhältnis zu UPDRS-III (Unified Parkinson Disease Rating Scale – motorische Untersuchung) Gesamtwert, UPDRS I-1.2: Erfahrungen des täglichen Lebens – nicht-motorische Aspekte (Halluzinationen und Psychose), GDS: Geriatric Depression Scale, t-Tau: Gesamt-Tau (total Tau), p-Tau: phosphoryliertes Tau, A-Beta: Amyloid-Beta

	Starke kognitive Störungsprogredienz (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	Geringe kognitive Störungsprogredienz (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	<i>p</i>-Wert
<i>Kognitive Parameter</i>			
Semantische Wortflüssigkeit ¹	15,4 ± 2,7	19,4 ± 5,7	,094
Boston Naming Test ^{1,a}	13,3 ± 1,4	14,9 ± 0,4	,021*
Wortliste lernen ¹	17,5 ± 1,7	17,6 ± 3,1	,956
Wortliste Abruf ¹	6,1 ± 2,4	6,3 ± 1,5	,879
Wortliste Savings (%) ¹	79,1 ± 23,3	79,3 ± 13,4	,985
Diskriminabilität (%) ^{1,a}	94,4 ± 5	97,9 ± 3,9	,232
Intrusionen ^{1,a}	2 ± 1,4	1 ± 2,2	,397
Figuren Abzeichnen ^{1,a}	9,6 ± 1,7	11 ± 0,8	,121
Figuren Abruf ^{1,a}	6,4 ± 3,7	10,4 ± 2,6	,037*
Figuren Savings (%) ^{1,a}	64,3 ± 31,9	85,7 ± 24	,098
TMT-A (Sek) ¹	77,3 ± 26,1	71,9 ± 35	,739
TMT-B (Sek) ¹	214,3 ± 77	186 ± 64,1	,458
TMT B/A ¹	3 ± 1	3 ± 1,6	,967
Phonematische Wortflüssigkeit ¹	9,3 ± 2,3	10,6 ± 4	,436
WMS-R Zahlenspanne vorwärts	6,1 ± 1,4	6,1 ± 2,5	,986
WMS-R Zahlenspanne rückwärts ^a	5 ± 1,4	5,4 ± 1,4	,536
WMS-R Blockspanne vorwärts ^a	5,9 ± 1,5	5,9 ± 1,7	,867
WMS-R Blockspanne rückwärts ^a	5,4 ± 1,3	5,3 ± 3,1	,755
Stroop Farb-Wort-Interferenz	25,3 ± 8,9	27,3 ± 11,7	,768
Räumliches Vorstellungsvermögen	12,3 ± 6,9	14,1 ± 5,9	,442
<i>Klinische Variablen und motorische Symptomschwere</i>			
UPDRS-III	17,4 ± 5,5	17,7 ± 7,7	,938
Hoehn und Yahr	4,9 ± 1	4 ± 1,2	,138
Tremor ^{2,a}	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,2	,383
Rigidität ²	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	,665
Bradykinesie ²	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,1	,625
Gang / Posturale Instabilität ²	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1	,470
Bulbär ²	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	,671
UPDRS I-1.2 ^a	0,3 ± 0,7	0,3 ± 0,8	,955
GDS ^a	3,4 ± 2,7	3,7 ± 4,1	,836
<i>Soziodemographische Variablen und zeitlicher Krankheitsverlauf</i>			
Geschlecht (w / m)	4 / 4	2 / 5	,234
Bildung (in Jahren)	13,4 ± 2,4	13,9 ± 2,5	,711
Alter	71,3 ± 3,5	67,3 ± 7,2	,189
Krankheitsdauer ^a	3,4 ± 2,8	6,7 ± 5,4	,189
Krankheitsbeginn (Alter)	67,9 ± 3,5	60,6 ± 6,7	,019*
Differenz Motorik und Kognition ^a	1,6 ± 3,6	11,3 ± 12,4	,214
<i>Liquorbiomarker</i>			
t-Tau (pg / ml)	317,8 ± 130	286,8 ± 81	,676
p-Tau (pg / ml)	54,9 ± 22,5	54,8 ± 15,5	,994
A-Beta ₁₋₄₂ (pg / ml)	820,8 ± 328,9	1.167 ± 271,3	,049*
A-Beta ₁₋₄₀ (pg / ml) ^a	13.660,4 ± 10.138,5	11.977,3 ± 5.422,9	,927
t-Tau / A-Beta ₁₋₄₂ Ratio ^a	0,5 ± 0,4	0,2 ± 0,03	,527
Alpha Synuclein (pg / ml)	1198,2 ± 160,2	1357,2 ± 299	,462
SerpinA1 gesamt	1.225.850,4 ± 538.550,1	798.703,2 ± 88.950,6	,352
SerpinA1 peak 0 normalisiert ^a	5,3 ± 4,5	1,7 ± 0,4	,267

In Hinblick auf die kognitiven Leistungsparameter ließen sich statistisch relevante Unterschiede im Bereich des konfrontativen Objektbenennens (CERAD – Boston Naming Test) ($U(6, 7) = 8.5, p = .021$) und der nonverbalen Abrufleistung (CERAD – Figuren Abruf) ($U(6, 7) = 14.5, p = .037$) beobachten. Zum Zeitpunkt der Baseline Untersuchung erzielten Patienten mit stärker ausgeprägtem Störungsprogress deutlich schlechtere Leistungen in diesen Subtests. Auch im Bereich der Liquorbiomarker ergaben sich Hinweise auf signifikante Gruppenunterschiede. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung war bei Patienten mit eher gleichbleibendem kognitiven Störungsprofil eine höhere CSF A-Beta₁₋₄₂-Konzentration zu verzeichnen als bei Studienteilnehmern, die von einem rasch progredienten Leistungsabbau betroffen waren ($t(13) = 2.17, p = .049$). Ferner ließen sich auch Unterschiede bezüglich des zeitlichen Krankheitsverlaufes aufzeigen. So traten bei Patienten mit raschem kognitiven Leistungsverfall die initialen Symptome in deutlich höherem Lebensalter auf als bei Studienteilnehmern, deren Leistungsniveau relativ stabil blieb ($t(13) = -2.69, p = .019$). Für die hier erhobenen motorischen und psychiatrischen Beschwerden sowie soziodemographischen Variablen ließen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede feststellen.

Diese zwischen den zwei Gruppen unterschiedlicher kognitiver Störungsprogredienz divergierenden Variablen wurden schließlich in strukturprüfende multivariate Analysen aufgenommen. In einer multiplen Regressionsanalyse mit der mittleren jährlichen MMST-Veränderung als zu erklärende Variable wurden zunächst alle mit fortschreitendem kognitivem Abbau assoziierten Baseline-Variablen als potentielle Prädiktoren aufgenommen. Mit der Methode der Rückwärts-Elimination wurden dann jene unabhängigen Variablen sequenziell entfernt, welche die geringste partielle Korrelation mit der abhängigen Variable aufwiesen.

Von den in das Modell aufgenommenen erklärenden Variablen erwiesen sich das Objektbenennen, das Amyloid-Beta₁₋₄₂-Level sowie die nonverbale deklarative Abrufleistung als die signifikantesten Prädiktoren des kognitiven Leistungsabbaus. Das Alter bei Symptombeginn lieferte keinen relevanten Beitrag zur Vorhersage des kognitiven Störungsverlaufes (detaillierte Angaben zu den verschiedenen Regressionsmodellen und -gewichtungen sind Tabelle 18 zu entnehmen).

Tabelle 18: Multiple hierarchische Regressionsanalyse (Rückwärts-Eliminierung) mit mittlerer jährlicher MMST- (Mini-Mental-Status-Test) Veränderung als Kriteriumsvariable und den zwischen der rasch progredienten und stabilen MCI- (Mild Cognitive Impairment) Gruppe signifikant divergierenden Baseline-Variablen als potentielle Prädiktoren; ΔR^2 : Veränderung im R-Quadrat bei sequentieller Exklusion nicht-signifikant beeinflussender Regressionskoeffizienten; p : statistische Signifikanz der Einflussvariablen nach t-Test; A-Beta: Amyloid-Beta, CERAD- (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) Plus Testbatterie

Prädiktor	Korrigiertes R^2	ΔR^2	B	β	T	p-Wert
<i>Schritt 1</i>						
Erkrankungsbeginn	,78		-,05	-,11	-,63	,546
CERAD Figuren Abruf			,20	,32	2,05	,080
CERAD Boston Naming Test			,57	,33	2,10	,074
A-Beta ₁₋₄₂ (pg / ml)			,00	,51	2,95	,022
<i>Schritt 2</i>						
CERAD Figuren Abruf	,80	-,01	,20	,33	2,21	,060
CERAD Boston Naming Test			,63	,36	2,52	,036
A-Beta ₁₋₄₂ (pg/ml)			,00	,56	3,80	,005

Bei isolierter Betrachtung des Einflusses einzelner Prädiktorvariablen zeigte sich für den nonverbalen mnestischen Leistungsparameter das geringste standardisierte Regressionsgewicht, welches auch lediglich annähernd statistische Signifikanz erreichte ($\beta = .33$; $t(15) = 2.2$, $p = .060$). Eine um einen Punkt schwächere Leistung in diesem Subtest zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses war mit einem 0,2 Punkte höherem mittleren jährlichen MMST-Verlust assoziiert. Das Baseline Amyloid-Beta₁₋₄₂-Level hatte mit einer standardisierten Regressionsgewichtung von $\beta = .56$; ($t(14) = 3.80$, $p = .005$) die stärkste Vorhersagekraft auf die Kriteriumsvarianz. Eine um 100 pg/ml geringere Konzentration dieses Liquorbiomarkers war mit einem um 0,4 Punkte höheren jährlichen MMST-Leistungsverlust verbunden. Einen ebenfalls relativ hohen prognostischen Beitrag lieferte die Fähigkeit zur Benennung von Objektdarstellungen ($\beta = .36$; $t(14) = 2.5$, $p = .036$). Eine um einen Punkt schwächere Leistung im Boston Naming Test ging mit einem mittleren jährlichen Rückgang des MMST-Summenwertes von 0,6 Punkten einher.

4 DISKUSSION

Die ausgeprägte Variabilität in Klinik und Verlauf der Parkinson-assoziierten kognitiven Störung, welche von häufig langjährig konstant bleibenden exekutiven- und Aufmerksamkeitsdefiziten (Muslimović et al. 2007), bis hin zu einer rasch-progredienten kortikal anmutenden Störungskonstellation, in Form mnestischer, visuell-räumlicher und sprachlicher Einschränkungen reichen kann (Barker und Robbins 2010, Hobson und Meara 2004, Kehagia et al. 2010, Levy et al. 2002, Williams-Gray et al. 2007 / 2009 / 2013), lässt ein Zusammenspiel distinkter pathogenetischer Prozesse vermuten. Als primäres pathophysiologisches Substrat der Parkinson-Krankheit gilt die Lewy-Körper und Lewy-Neuriten Pathologie, welche ihren Ausgang im unteren Hirnstamm und Bulbus olfactoris nimmt, sich dann einem regelhaften, aufsteigenden Prozess folgend über Strukturen des Mittelhirns, basalen Vorderhirns und limbischen Systems fortsetzt und schließlich neokortikale Areale erreicht (Braak et al. 2002 / 2003). Diesem Modell zufolge stellen der Verfall kognitiver Leistungsfähigkeit sowie auch andere psychiatrische und Verhaltensstörungen eine späte Folge der Parkinson-Krankheit dar und sind insbesondere auf die Affektion kortikaler und limbischer Strukturen zurückzuführen (Apaydin et al. 2002, Braak et al. 2005, Hurtig et al. 2000, Mattila et al. 1998 / 2000). Aggressivere Verlaufsformen, wechselseitig assoziiert mit nicht dopa-responsiven motorischen Beschwerden (Domellöf et al. 2011, Poletti et al. 2012) und ausgeprägten psychiatrischen Beschwerden (Aarsland et al. 2003 / 2004, Stern et al. 1993, Uc et al. 2009), sowie die Beobachtung mnestischer Funktionseinbußen bereits in frühen Krankheitsstadien (Higginson et al. 2005) lassen sich schwerlich allein auf Grundlage langsam aufsteigender Alpha-Synuclein Pathologie erklären. Vermutet wird hier vielmehr ein multifaktorielles Geschehen, welches u.a. auch konkomitierende Alzheimer-typische Veränderungen in Form von Amyloid-Plaques und der Bildung paarig helikaler Filamente umfasst (Halliday et al. 2008, Jellinger et al. 2002, Kraybill et al. 2005, Sabbagh et al. 2009). Die Annahme unterschiedlicher Erscheinungsbilder auf einem gemeinsamen Kontinuum von Lewy-Körper- und Alzheimer-Pathologie wird dabei zum einen der erheblichen Inhomogenität innerhalb, andererseits auch den weitreichenden Überlappungen zwischen den demenziellen Syndromen, die diesem morphologischen Spektrum entstammen (PDD, DLB, AD), gerecht. In-vivo messbare Parameter wie z.B. Liquor-Biomarker oder bildmorphologische Veränderungen, erhärten den Verdacht, dass Parkinson-assoziierte kognitive Leistungseinbußen nicht ausschließlich auf eine neurochemische Dysfunktion frontal-subkortikaler Schaltkreise oder reine Lewy-Körper-Pathologie zurückzuführen sind. Das als

charakteristisch für eine Alzheimer-Krankheit geltende Liquormuster aus erhöhten Tau-Werten sowie herabgesetzter Amyloid-Beta₁₋₄₂-Konzentration, aber auch strukturelle wie funktionelle Veränderungen temporomesialer Areale (Apostolova et al. 2012, Brück et al. 2004, Camicioli et al. 2003, Carlesimo et al. 2012) scheinen mit Schwere, Progress sowie auch Phänomenologie kognitiver Störungen im Rahmen der Parkinson-Krankheit assoziiert. Trotz des hohen prognostischen wie (differential-)diagnostischen Potentials sensitiver Biomarker, fanden diese bislang keinen Eingang in Diagnose- und Forschungskriterien der Parkinson-Demenz oder der Parkinson-assoziierten leichten kognitiven Störung (Emre et al. 2007, Litvan et al. 2012). Eine möglichst genaue Charakterisierung reliabler Prädiktoren eines drohenden demenziellen Leistungsabbaus ist unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten entscheidend für eine einheitliche und somit vergleichbare Definition einer Risikogruppe, und kann in weiterer Folge zur klinischen Erprobung einer im Idealfall präsymptomatisch wirksamen pharmakologischen Behandlung beitragen. Ferner ermöglicht die treffsichere Vorhersage eines fortschreitenden kognitiven Leistungsabbaus die frühzeitige Planung, Vorbereitung und Initiierung adäquater Behandlungsmaßnahmen sowie notwendiger häuslicher, pflegerischer und sozialrechtlicher Adaptationen. Die Diagnose eines „Mild Cognitive Impairment“ kann dazu beitragen, dass diesem von hoher diagnostischer Unsicherheit geprägten Interim zwischen noch altersentsprechendem kognitiven Leistungsrückgang und beginnendem demenziellen Verfall, eine adäquate Versorgung, im Sinne vermehrter Wachsamkeit, beispielsweise in Form von regelmäßigen fachärztlichen und neuropsychologischen Verlaufskontrollen zuteilwird. Das ursprünglich der Alzheimer-Forschung entstammende Konstrukt wurde zwischenzeitlich auch für die Parkinson-Krankheit definiert. Die prognostische Qualität scheint jedoch angesichts der vielfältigen Verlaufsmuster dieser auch klinisch sehr heterogenen kognitiven Störungskonstellationen fraglich. Der Zeitraum bis zum Einsetzen eines demenziellen Abbaus ist äußerst variabel, erstreckt sich von wenigen Jahren bis hin zu mehreren Jahrzehnten (Aarsland et al. 2007 / 2011 / 2011, Williams-Gray et al. 2007 / 2009 / 2013). Bei einem nicht unerheblichen Anteil ist sogar eine vollständige Befundregredienz beobachtbar (Pedersen et al. 2013, Santangelo et al. 2015), welche auf potentiell transiente, durch z.B. motorische bzw. psychiatrische Beschwerden oder medikamentös bedingte Schwankungen sowie Nebenwirkungen konfundierte kognitive Leistungsveränderungen hindeutet.

Im Rahmen vorliegender longitudinaler Forschungsarbeit wurde ein Patientenkollektiv bestehend aus 77 Patienten mit idiopathischen Parkinson-Syndrom sowie 14 von einer Lewy-Körper- und 13 von einer Alzheimer-Demenz betroffenen Studienteilnehmer umfassend

hinsichtlich soziodemographischer, klinischer, neurokognitiver sowie neurochemischer Merkmale untersucht. Zur detaillierten Verlaufscharakterisierung innerhalb eines dreijährigen Beobachtungszeitraumes wurde der neuropsychologische wie klinisch-neurologische Befund in regelmäßigen, einjährigen Abständen reevaluiert. Neben einer eingehenden deskriptiven sowie gruppenvergleichenden Analyse des kognitiven Beschwerdeprofils in Querschnitt und Verlauf, lag ein Interessensschwerpunkt in der Evaluation wechselseitiger Zusammenhänge zwischen Liquorparametern und Ausmaß, Erscheinungsbild sowie auch Progredienz der hier objektivierten kognitiven Leistungsbeeinträchtigungen in den anhand des kognitiven Leistungsniveaus bzw. der Störungsschwere differenzierbaren Parkinson-Gruppen (PD-NC, PD-MCI, PDD). Unter der Annahme, dass nicht jede Form der im Rahmen einer Parkinson-Krankheit objektivierten diskreten kognitiven Leistungsabweichung zwangsläufig durch stetes Fortschreiten in einem demenziellen Abbau mündet, erfolgte eine kritische Auseinandersetzung mit der Praktikabilität sowie prognostischen Aussagekraft aktueller Diagnosekriterien und Parzellierungsempfehlungen des (PD-)MCI. Mit Hilfe einer agglomerativen Clusteranalyse wurde geprüft, ob sich in vorliegendem Patientenkollektiv eine fronto-striatale / subkortikale Prädominanz, mit Störungen im Bereich exekutiver Teilleistungen und Aufmerksamkeitsfunktionen sowie höchstens mittelbare Einschränkungen des freien Gedächtnisabrufs von eher posterior-kortikal bzw. temporomesial zu verortenden auch primär-mnestische, sprachliche und visuokonstruktive Einbußen umfassende Störungskonstellationen abgrenzen lassen. Des Weiteren wurde untersucht, ob diese, die vermutlich variablen Ätiologien eines Parkinson-assoziierten kognitiven Leistungsverfalls eher berücksichtigende Distinktion kognitiver Phänotypen, Rückschlüsse auf die Progredienzwahrscheinlichkeit zulässt und somit zur Abgrenzung eines Prodromalstadiums von stabileren PD-MCI-Subgruppen zulässt. Schließlich wurden auf Grundlage einer multiplen Regressionsanalyse mit sequentieller rückwärtsgerichteter Elimination potentieller Erklärungsvariablen jene klinischen, soziodemographischen, neurokognitiven und neurochemischen Merkmale identifiziert, welche im Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung ein rasches Fortschreiten des kognitiven Leistungsverfalls zuverlässig prädiktieren.

4.1 DER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN LIQUOR-BIOMARKERN UND PARKINSON-ASSOZIIERTER KOGNITIVER DYSFUNKTION

Insbesondere die CSF-Konzentration der Neurodegenerationsmarker Tau und Amyloid-Beta₁₋₄₂ variierten signifikant in Abhängigkeit der Schwere Parkinson-assoziiierter kognitiver

Leistungseinbußen. Im Vergleich zur Parkinson-Demenz-Gruppe war bei Parkinson-Patienten ohne oder mit nur diskreten kognitiven Beeinträchtigungen ein signifikant höheres A-Beta₁₋₄₂-Level sowie eine geringere p-Tau Konzentration und t-Tau / A-Beta₁₋₄₂ Ratio zu verzeichnen. Die Gesamt-Tau-Konzentration erwies sich hingegen lediglich zwischen kognitiv intakten sowie dementen Parkinson-Patienten als substantiell verschieden. Die Unterschiede zwischen kognitiv uneingeschränkten und leicht beeinträchtigten Studienteilnehmern (PD-NC vs. PD-MCI) erreichten in keinem Fall ein statistisch relevantes Ausmaß. Den Erwartungen entsprechend war bei Studienteilnehmern, die an einer Alzheimer-Demenz litten, sowohl in Relation zu allen Parkinson-Gruppen als auch verglichen mit der Lewy-Körper-Demenz, eine deutlich höhere Ausprägung der Gesamt- und phosphorylierten Tau-Konzentration sowie der t-Tau / A-Beta₁₋₄₂ Ratio zu verzeichnen. Das Amyloid-Beta₁₋₄₂-Level sowie der zu dem 40 Aminosäuren langen Amyloid-Beta Peptid normalisierte Verhältniswert, A-Beta₁₋₄₂ / A-Beta₁₋₄₀, erwiesen sich bei der Alzheimer-Krankheit verglichen mit allen anderen Störungsgruppen als erheblich geringer ausgeprägt. Signifikante Unterschiede zwischen der Lewy-Körper- und Parkinson-Demenz ließen sich für keinen Liquor-Neurodegenerationsmarker erheben.

Diese Befunde stehen zumindest partiell in Einklang mit dem von vielen Autoren postulierten morphologischen Kontinuum von Alpha-Synuclein-Pathologie zur Tauopathie. Wobei ein idiopathisches Parkinson-Syndrom mit intaktem kognitiven Leistungsniveau vermutlich dem Skalenbereich reiner Lewy-Körper-Pathologie zugeordnet werden kann und der mit Parkinson- oder Lewy-Körper-Demenz einhergehende globale kognitive Leistungsabbau häufig vergesellschaftet mit ausgeprägten psychiatrischen- und Verhaltensstörungen dem Zusammenwirken hoher kortikaler Lewy-Körper-Dichte sowie konkomitierender Alzheimer-Pathologie entstammt. Schließlich wird das Spektrum am entgegengesetzten Ende von den intraneuronalen Einschlüssen abnorm phosphorylierten Tau-Proteins sowie extrazellulären Beta-Amyloid Ablagerungen der klinisch durch früh auftretende prominente Gedächtnisstörungen charakterisierten Alzheimer-Krankheit begrenzt.

Im Rahmen der Alzheimer-Krankheit konnte sehr konsistent belegt werden, dass eine Konstellation aus reduzierten Amyloid-Beta₁₋₄₂- sowie erhöhten Tau Liquorwerten wesentlich zur Sicherung der klinischen Diagnose beitragen und die Identifikation des lange andauernden präklinischen Stadiums stützen kann (Übersicht in: Blennow und Zetterberg 2018, Olsson et al. 2016). Entsprechend fand dieses charakteristische Liquormuster Eingang in die Diagnose- und Forschungskriterien sowohl der Alzheimer-Demenz als auch der dieser

vorausgehenden diskreten kognitiven Dysfunktion (Albert et al. 2011, Dubois et al. 2007, Herukka et al. 2017, McKhann et al. 2011). Das Liquorprofil ist oftmals bereits in präklinischen Stadien der Alzheimer-Demenz vollumfänglich ausgeprägt (Shaw et al. 2009) und erfährt im Verlauf keine wesentliche Veränderung (Mattsson et al. 2012). Obschon erste Tau-positive, argyrophile Läsionen Jahrzehnte vor der Aggregation des Amyloid-Beta Peptides entstehen, geht die Abnahme der CSF Amyloid-Beta₁₋₄₂-Konzentration der klinischen Erstmanifestation der Alzheimer-Krankheit sowie auch dem ersten Anstieg des Tau-Levels deutlich voraus und stellt so einen wichtigen prognostischen Marker dar (Braak et al. 2013). Die negative Korrelation zwischen der zu Lebzeiten in der Cerebrospinalflüssigkeit gemessenen Amyloid-Beta₁₋₄₂-Konzentration und der post-mortem erhobenen Plaquelast (Tapiola et al. 2009) stützt die Vermutung, dass die Abweichungen im Liquorprofil aus der Aggregation dieses hydrophoben Peptides in senilen Plaques und der in Folge reduzierten Sekretion in den Extrazellarraum sowie der Cerebrospinalflüssigkeit resultieren (Andreasen et al. 1999, Grimmer et al. 2009). Die erhöhte Liquorkonzentration des Tau-Proteins reflektiert das Ausmaß des Zelluntergangs bzw. die Schwere akuter neuronaler Schädigung (Blennow et al. 2010). So steigt dieser Marker nach traumatischer Schädigung oder auch einem Schlaganfall rapide an (Hesse et al. 2000, Zetterberg et al. 2006) und ist im Rahmen von Erkrankungen, die mit einer massiven Neurodegeneration einhergehen, wie bspw. der Creutzfeldt Jakob Erkrankung (*Creutzfeldt-Jakob Disease*, CJD) noch wesentlich höher ausgeprägt als im Rahmen einer Alzheimer-Demenz (Otto et al. 1997, Otto et al. 2002, Skillbäck et al. 2014). Im Gegensatz dazu zeigten sich jedoch weder bei der CJD (Skillbäck et al. 2014) noch nach akuter neuronaler Schädigung Veränderungen der phosphorylierten Tau-Konzentration, was die Annahme zulässt, dass dieser Parameter nicht lediglich die Schwere des Zelluntergangs, sondern den Grad der Phosphorylierung und damit ein wichtiges Merkmal der pathologischen Entartung des Tau-Proteins sowie eine Voraussetzung der nachfolgenden Filamentaggregation abbildet (Blennow et al. 2010). Entsprechend konnte auch ein Zusammenhang zwischen dem intra-vitam gemessenen CSF p-Tau-Level und dem Ausmaß neokortikaler neurofibrillärer Bündel sowie neuritischer Plaques nachgewiesen werden (Buerger et al. 2006).

Alzheimer-charakteristische Veränderungen in Form striataler aber auch kortikaler, wie z.B. temporaler Amyloidablagerungen sowie seltener neurofibrillärer Tau Aggregate, stellen auch ein bedeutendes Korrelat der kognitiven Störung im Rahmen der Parkinson-Krankheit dar (Hepp et al. 2016, Kotzbauer et al. 2012). Der hier erbrachte Nachweis, dass Alzheimer-

typische Veränderungen des Liquorprofils Rückschlüsse auf das Ausmaß Parkinson-assoziiierter kognitiver Dysfunktion zulassen, steht in guter Übereinstimmung mit einer Vielzahl an Studien, welche besonders konsistent eine Reduktion des Amyloid-Beta₁₋₄₂-Levels sowie seltener auch eine Erhöhung der Tau-Parameter als Indikator kognitiver Beeinträchtigung im Rahmen einer Parkinson-Krankheit postulieren. So ist die CSF-Beta-Amyloid₁₋₄₂-Konzentration bei dementen Parkinson-Patienten deutlich geringer ausgeprägt als bei nicht-dementen Parkinson-Patienten (Mollenhauer et al. 2006). Bereits in initialen Stadien der Parkinson-Krankheit konnte im Vergleich zu neurologisch gesunden Kontrollprobanden ein diskret herabgesetztes A-Beta₁₋₄₂-Level verzeichnet werden (Alves et al. 2010). Zur Rolle abnorm veränderten Tau-Proteins in der Entstehung Parkinson-assoziiierter kognitiver Dysfunktion sind die Ergebnisse sowohl der Liquorstudien als auch neuropathologischer Arbeiten weniger einheitlich. Im Gegensatz zur Alzheimer-Demenz, bei der den Amyloid-Ablagerungen stets intraneuronale Einschlüsse posttranslational modifizierten Tau-Proteins vorausgehen (Braak et al. 2013), ist bei einem Großteil der Parkinson-Demenz Fälle zwar ebenfalls eine erhebliche Plaquedichte zu beobachten, welche aber nicht zwingenderweise von Zytoskelett-Veränderungen begleitet sein muss (Kotzbauer et al. 2012). Im Liquor kognitiv uneingeschränkter Parkinson-Patienten werden (noch) keine signifikant von gesunden Personen abweichende Tau-Werte gemessen (Alves et al. 2010). Auch in einer Forschungsarbeit, welche die Gesamt-Tau-Konzentration zwischen kognitiv intakten sowie dementen Parkinson-Patienten verglich, konnten keine statistisch relevanten Unterschiede verzeichnet werden (Steuer et al. 1998). Hierbei ist jedoch anzumerken, dass die Demenzdiagnose ausschließlich auf Grundlage eines kognitiven Screeningverfahrens (MMST) erfolgte. Eine derartige Erhebung erlaubt nur eine orientierende Einschätzung des globalen kognitiven Leistungsstatus und stellt keine ausreichend differenzierte Charakterisierung der kognitiven Störungskonstellation dar. In Übereinstimmung mit vorliegenden Ergebnissen verweist hingegen eine Forschungsarbeit jüngeren Datums, welche eine umfassende neuropsychologische Leistungsbeurteilung vornahm, auf eine Assoziation zwischen der Gesamt- wie auch phosphorylierten Tau-Konzentration und der Schwere Parkinson-assoziierte kognitiver Dysfunktion (Compta et al. 2009). Weitere Hinweise für einen möglichen pathogenetischen Einfluss neurofibrillärer Läsionen entstammen den Beobachtungen, dass Alpha-Synuclein, Amyloid-Beta aber auch das Tau-Protein ihre Akkumulierung sowie Aggregation wechselseitig begünstigen und damit die Verlaufscharakteristik sowie Schwere der Krankheitsbilder beeinflussen, die diesem ätiologischen Spektrum zuzuordnen sind. In-vitro konnte gezeigt werden, dass die Koinkubation von Tau und Alpha-Synuclein deren Polymerisation und

Fibrillenbildung reziprok induzieren und verstärken (Giasson et al. 2003). Auch neuropathologische Studien verweisen auf eine Korrelation zwischen Alzheimer-Pathologie und der Dichte kortikaler Lewy-Körperchen (Mikolaenko et al. 2005). Die Koinzidenz aller drei für den kognitiven Leistungsabbau im Rahmen einer Parkinson-Krankheit potentiell ursächlichen Pathologien, also eine hohe kortikale Lewy-Körperchen Last, Amyloid-Beta Plaques sowie auch Tauopathie, stellt den treffsichersten Prädiktor Parkinson-assoziierten demenziellen Verfalls dar (Compta et al. 2011).

Die weitreichenden Überlappungen des neuropathologischen Korrelats der Parkinson-, Lewy-Körper- sowie auch Alzheimer-Demenz lassen Zweifel aufkommen, ob mithilfe von Liquorparametern, die ebendiese neurobiologischen Prozesse abbilden, eine differentialdiagnostische Abgrenzung der Demenzkrankheiten gelingt. Forschungsarbeiten, welche die CSF-Konzentration des Amyloid-Beta Peptides und der Tau-Marker zwischen unterschiedlichen demenziellen Syndromen vergleichen, kommen zu relativ inhomogenen Ergebnissen. Konkordant mit vorliegenden Beobachtungen, verweisen einige auf statistisch signifikante Unterschiede der mittleren Ausprägung verschiedener CSF-Parameter zwischen der Alzheimer-Krankheit und Störungsbildern des Lewy-Körper-Spektrums (Blennow et al. 1995, Kanamaru et al. 2000, Kasuga et al. 2010, Sjögren et al. 2000), allerdings zeigen sich z.T. erhebliche Überschneidungen der Liquorwerte und eine entsprechend geringe diagnostische Diskriminationsschärfe einzelner Marker (Gómez-Tortosa et al. 2003, Mollenhauer et al. 2005, Van Steenoven et al. 2016). In Diskrepanz zu den hier beobachteten nahezu gleichförmigen Liquorprofilen der Lewy-Körper- und Parkinson-Demenz berichten zwei Forschungsarbeiten von z.T. stärker akzentuierten Abweichungen Alzheimer-spezifischer Biomarker im Rahmen der Lewy-Körper-Krankheit (Andersson et al. 2011, Parnetti et al. 2008). Parnetti und Kollegen (2008) konnten allerdings lediglich höhere t-Tau Werte, nicht jedoch Unterschiede der A-Beta₁₋₄₂-Konzentration aufzeigen und in beiden Studien erwies sich die phosphorylierte Tau-Konzentration, ein Parameter, der im Gegensatz zu dem eher unspezifischen, v.a. das Ausmaß der Zelldegeneration reflektierenden t-Tau-Wertes, als ein Korrelat der Neurofibrillen-Pathologie erachtet wird, als nicht relevant verschieden. Eine mögliche Erklärung für die hier partiell abweichende Evidenz findet sich eventuell in der deutlichen Variabilität der Krankheitsdauer. Diese war bei Lewy-Körper-Demenz-Patienten erheblich kürzer als bei den Studienteilnehmern, die an einer Parkinson-Demenz litten. Es gibt Hinweise dafür, dass sich die Liquorkonzentration der Neurodegenerationsmarker im Verlauf der Parkinson-Krankheit sowie auch der Lewy-Körper-Demenz verändert (Buongiorno et al.

2017, Brunnström et al. 2013, Hall et al. 2016). Demzufolge kann vermutet werden, dass die Unterschiede zwischen diesen Störungsgruppen deutlicher hervorgegangen wären, wenn man Parkinson-Patienten mit vergleichbarer Krankheitsdauer und folglich einer vielleicht noch weniger markanten Abweichung der Liquorparameter untersucht hätte. Angesichts der diesen Störungsbildern immanenten Diskrepanz der Verlaufscharakteristik, lässt sich jedoch eine höhere Homogenität der Krankheitsdauer kaum erreichen. So sind diskrete kognitive Leistungseinbußen zwar oftmals schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms beobachtbar, in vielen Fällen gehen einer Parkinson-Demenz jedoch Jahre bis Jahrzehnte prädominierender motorischer Symptomatik voraus. Dahingegen ist gemäß den Konsensuskriterien von einer Lewy-Körper-Demenz auszugehen, wenn der demenzielle Verfall zeitgleich oder binnen maximal eines Jahres nach initialer extrapyramidaler Symptomatik einsetzt (McKeith und Mosimann 2004, McKeith et al. 2005). Wenngleich sich dieses Merkmal nicht sicher einem biologischen Korrelat zuordnen lässt und folglich als eine willkürliche diagnostische Gewohnheit kritisiert wurde, stellt es eines der wenigen Charakteristika dar, das eine Differenzierung dieser Demenzformen erlaubt. Das klinische Erscheinungsbild zeigt hingegen weitreichende Überlappungen und auch in pathologischen Arbeiten konnten keine (Harding und Halliday 2001) oder allenfalls minimale, mehr die relative Prädominanz einzelner neuropathologischer Merkmale in bestimmten Hirnregionen (Harding et al. 2002) oder die Vulnerabilität spezifischer Nervenzellen (Tsuboi und Dickson 2005) betreffende Divergenzen nachgewiesen werden. Das bestärkt die Annahme anstelle von eindeutig abgrenzbaren nosologischen Entitäten, von Phänotypen eines gemeinsamen Ursachenspektrums auszugehen. Vor diesem Hintergrund lassen sich zum einen die hier aufgezeigten Parallelen des Liquorprofils zwischen der Lewy-Körper- sowie Parkinson-Demenz, zum anderen auch die ausgeprägte Variabilität der Biomarker innerhalb dieser Störungsbilder einordnen. So war bei der Lewy-Körper- sowie Parkinson-Demenz-Gruppe eine hohe Streubreite der Neurodegenerationsmarker zu beobachten. Diese reichten von einem Niveau, das auch bei gesunden älteren Personen zu beobachten ist, bis hin zu Ausprägungen fernab pathologisch geltender Grenzwerte (Andreasen et al. 1998, Fagan et al. 2006, Vanderstichele et al. 2006). Sabbagh und Kollegen (2009) konnten beobachten, dass über ein Drittel der zu Lebzeiten als dement klassifizierten und histopathologisch bestätigten Parkinson-Fälle zusätzliche Alzheimer-typische Veränderungen von derart hohem Ausmaß aufweisen, dass sie die neuropathologische Diagnose einer Alzheimer-Krankheit rechtfertigen. Entsprechend erscheint es naheliegend, dass der kognitive Leistungsverfall eines gewissen Anteils der hier untersuchten Parkinson-Patienten in zusätzlicher Alzheimer-Pathologie

begründet lag, welche möglicherweise in den hier teils beobachtbaren deutlichen Abweichungen der Neurodegenerationsmarker resultierte und vermutlich auch einen Erklärungsansatz für das oft umfassende und heterogene kognitive Störungsprofil birgt. So waren in vorliegender Arbeit mannigfaltige kognitive Defizitkonstellationen zu beobachten, welche sich von den als Schlüsselkomponenten postulierten subkortikalen Störungen bis hin zu kortikalen, Alzheimer-ähnlichen Beeinträchtigungen erstreckte. Ein Großteil sowohl der PD-MCI als auch der PDD Patienten litt neben prädominierenden Aufmerksamkeits- und exekutiven Leistungseinbußen auch unter mnestischen Einschränkungen, welche sich häufig neben mittelbaren, möglicherweise durch frontale Leistungsschwächen konfundierten Abrufstörungen auch in primären, die Enkodierung- und Speicherung betreffenden Defiziten äußerten. Posterior-kortikal zu verortende Leistungseinbußen, wie z.B. sprachliche und visukonstruktive Beeinträchtigungen, traten im Rahmen einer leichten kognitiven Störung vergleichsweise selten auf, waren dann aber Ausdruck eines rasch progredienten Verlaufstyps (siehe Kap. 4.2). Bei dementen Parkinson-Patienten waren Störungen visuell-räumlicher Funktionen bei einem überwiegenden Anteil zu konstatieren und Einschränkungen der semantisch gestützten Wortgenerierung sowie der Objektwahrnehmung bzw. -benennung bei rund einem Drittel zu erheben. Ein demenzieller Leistungsabbau ohne mnestische Einbußen war lediglich bei 2 Patienten zu beobachten.

Um zu prüfen, ob jene Liquorparameter, die bereits in den Gruppenvergleichen in Abhängigkeit der Schwere Parkinson-assoziiierter kognitiver Störung variierten, auch Rückschlüsse auf die Leistungsfähigkeit in spezifischen kognitiven Domänen zulassen, wurden partielle Korrelationsanalysen berechnet. Die Erweiterung der zweidimensionalen Betrachtung um die Berechnung eines mehrfachen linearen Partialmodells zielte auf die Erhebung reiner Wirkzusammenhänge zwischen den interessierenden Parametern unter gleichzeitiger Kontrolle potentiell konfundierender Variablen ab. Nachdem signifikante Moderatoreffekte, wie beispielsweise die Abhängigkeit von Alter und Erkrankungsdauer verschiedener Liquorparameter oder die Auswirkung der motorischen Symptomschwere sowie der affektiven Symptomatik auf die Bearbeitung kognitiver Testverfahren herauspartialisiert wurden, verblieben statistisch relevante Korrelationen zwischen den Neurodegenerationsmarkern t-Tau, p-Tau sowie Amyloid-Beta₁₋₄₂ und v.a. kortikal anmutenden Defizitkonstellationen. Vereinzelt ließen sich aber auch Zusammenhänge mit frontalen Leistungsparametern feststellen. So konnte in der PD-MCI-Gruppe eine statistisch relevante negative Assoziation zwischen dem t-Tau / A-Beta₁₋₄₂ Verhältniswert und der zeitverzögerten nonverbalen Abrufleistung sowie

ein deutlich positiver Zusammenhang zwischen der semantisch-kategoriellen Wortgenerierung und der A-Beta₁₋₄₂-Konzentration bestätigt werden. Bei dementen Parkinson-Patienten war der t-Tau / A-Beta₁₋₄₂ Quotient signifikant negativ mit der verbalen deklarativen Lernleistung sowie auch der Rekognition und Diskrimination gelernter Inhalte korreliert. Diese primäre Gedächtnisstörung war außerdem umso schwerer ausgeprägt, je höher die Gesamt-Tau-Konzentration. Bei kognitiv-intakten Parkinson-Patienten ohne oder mit diskreten kognitiven Leistungsbeeinträchtigungen war eine geringere Amyloid-Beta₁₋₄₂-Konzentration mit einem höheren Zeitbedarf im TMT-B bzw. TMT-B / TMT-A assoziiert, ein Testverfahren, welches Rückschlüsse auf die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und insbesondere im Falle des zur Explorationsgeschwindigkeit relativierten Verhältniswertes auch auf die kognitive Umstellfähigkeit / Flexibilität zulässt. In der PD-MCI-Gruppe konnte außerdem eine negative Korrelation zwischen der p-Tau-Konzentration und der räumlich-visuellen Arbeitsspeicherkapazität beobachtet werden. Der Nachweis eines bereits präsymptomatischen Einflusses der Amyloid-Beta-Konzentration auf das Leistungsniveau in exekutiven Teilleistungen kognitiv uneingeschränkter Patienten lässt ein hohes prädiktives Potential dieses Biomarkers vermuten.

Diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit anderen Forschungsarbeiten, welche besonders konsistent einen Zusammenhang temporomesial und posterior-kortikal zu verortender Störungskonstellationen und dem Amyloid-Beta₁₋₄₂ sowie den Tau-Parametern aufzeigen, z.T. aber auch Assoziationen zu frontostriatal innervierten Leistungseinbußen berichten. So konnten Compta und Kollegen (2009) einen Zusammenhang zwischen den Tau-Markern und Gedächtnisfunktionen bei Parkinson-Demenz-Patienten nachweisen, während bei kognitiv uneingeschränkten Studienteilnehmern die Amyloid-Beta₁₋₄₂-Konzentration mit der phonematischen Denkflüssigkeit korreliert war, ein Leistungsparameter der Anforderungen an die frontale, strategische Wortabrufsteuerung und kognitive Flexibilität stellt. Auch der beginnende mnestiche Leistungsrückgang in initialen Krankheitsstadien ist mit einer niedrigen Liquorkonzentration des Amyloid-Beta Peptides assoziiert (Alves et al. 2010). Leverenz und Kollegen (2011) untersuchten ebenfalls eine nicht-demente Patientenkohorte und konnten Korrelationen zwischen der t-Tau / Amyloid-Beta₁₋₄₂ Ratio und der semantischen Wortflüssigkeit sowie der Leistung im Zahlen-Verbindungs-Test, ein Verfahren zur Objektivierung kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit und visueller Explorationsleistung, feststellen.

Das primäre pathogenetische Substrat Parkinson-assoziiertes kognitiver Dysfunktion wird der zunehmenden Verbreitung kortikaler Alpha-Synuclein Aggregate sowie der

Degeneration der für die cholinerge Innervation von Thalamus und Neocortex zuständigen Zellverbände im Bereich des basalen Telencephalons und Hirnstamms zugeschrieben (Apydin et al. 2002, Gai et al. 1991, Hurtig et al. 2000, Perry et al. 1985, Whitehouse et al. 1983). Klinisch-pathologische Arbeiten, die bei einem nur sehr geringen Anteil (3 %) der als demenz klassifizierten und später Autopsie-bestätigten PD-Fällen keine zusätzliche Alzheimer-typischen Läsionen erkennen lassen (Jellinger et al. 2002), erwecken Zweifel, ob eine reine Parkinson-Pathologie für einen derart umfassenden kognitiven Leistungsabbau, wie er im Rahmen einer Demenz zu beobachten ist, ursächlich sein kann. Umgekehrt weisen Parkinson-Patienten, bei denen intra-vitam keine (Jellinger et al. 2002) oder allenfalls anhaltend leichte kognitive Einschränkungen festgestellt wurden (Galvin et al. 2006), zumeist keinerlei Alzheimer-Pathologie auf. In letztgenannter Arbeit wurde bei PD-Fällen mit ausschließlich subkortikaler Alpha-Synuclein Pathologie ein CDR-Summenwert von im Mittel 0,5 erhoben (Galvin et al. 2006), welcher für eine leichte kognitive Dysfunktion oder allenfalls fragliche Demenz spricht. Die Annahme, dass diese Dissonanz in Schwere und Verlaufsscharakteristik maßgeblich von dem Ausmaß Alzheimer-typischer Veränderungen bestimmt ist, erfährt weitere Unterstützung durch die Beobachtung klinisch-pathologischer Phänotypen. Während eine reine Alpha-Synuclein Pathologie mit einer vergleichsweise stabilen Störungskonstellation einhergeht, die selten zu einem umfassenden demenziellen Leistungsabbau fortschreitet, äußert sich eine konkomitierende Alzheimer-Pathologie in einem globalen, auch Defizite im Bereich des Gedächtnisses und der Sprache umfassenden, Störungsprofil (Kraybill et al. 2005), welches früh in einem demenziellen Verfall mündet (Sabbagh et al. 2009).

Damit übereinstimmend konnte in vorliegender Arbeit ein Zusammenhang zwischen Alzheimer-typischen Liquormarkern und der Störungsprogredienz in einzelnen kognitiven Leistungsbereichen erhoben werden. Zur Beurteilung der Verlaufsveränderungen wurde – mit Ausnahme der Parkinson-Demenz-Gruppe – der mittlere jährliche Leistungsabbau in den einzelnen kognitiven Parametern herangezogen, um einen gegenüber sekundär bedingten, nicht krankheitsimmanenten Leistungsschwankungen, robusteren Verlaufssparameter zu generieren. Unter Berücksichtigung des potentiellen konfundierenden Einflusses von Alter und psychotischer Symptomschwere ließ sich in der Gruppe kognitiv uneingeschränkter Parkinson-Patienten ein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen dem t-Tau / A-Beta₁₋₄₂ Verhältniswert und den Verlaufsveränderungen der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit bzw. Umstellfähigkeit beobachten. In der PD-MCI Gruppe zeigte sich der, auch in nachfolgender multiplen Regressionsanalyse zur Ermittlung von Prädiktorvariablen eines

drohenden demenziellen Leistungsverfalls bestätigte (siehe Kapitel 4.2), Einfluss der A-Beta₁₋₄₂-Konzentration auf den fortschreitenden Rückgang des globalen kognitiven Leistungsniveaus (gemessen mit dem MMST). Die partiellen Zusammenhangsanalysen ließen auch bei Parkinson-Demenz-Patienten einen relevanten Einfluss insbesondere der Amyloid-Beta-Konzentration auf den kognitiven Störungsprogress vermuten. So waren Patienten mit einem zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung geringeren A-Beta₁₋₄₂-Level von einem rascheren Fortschreiten funktioneller Beeinträchtigungen (gemessen mit dem CDR) sowie sowohl verbaler als auch nonverbaler Abrufstörungen betroffen.

Übereinstimmend mit der vorliegenden Erhebung erwies sich die reduzierte A-Beta₁₋₄₂-Konzentration, nicht jedoch andere A-Beta Peptide oder Tau-Werte, als ein hoch-sensitiver Prädiktor für die Entwicklung einer Parkinson-Demenz (Alves et al. 2014). Wenige Arbeiten analysierten den Zusammenhang zwischen Liquormarkern und den Veränderungen in spezifischen kognitiven Teilleistungen. Wenngleich die kognitive Testbatterie stark limitiert war und nur ein geringer Anteil der bei einer Parkinson-Krankheit potentiell beeinträchtigten kognitiven Funktionsbereiche beurteilt wurde, konnten Hall et al. (2015) zeigen, dass die A-Beta₁₋₄₂-Konzentration mit dem Störungsprogress im Bereich des zeitverzögerten freien Gedächtnisabrufs assoziiert war, die CSF Alpha-Synuclein-Konzentration hingegen mit dem Fortschreiten motorischer Beschwerden sowie der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit in Zusammenhang stand. In einer neuropsychologisch eingehend charakterisierten nicht-dementen Patientenkohorte konnten Compta et al. (2013) einen Einfluss der Amyloid-Beta₁₋₄₂-Konzentration auf den Progress einer posterior-kortikalen Störungskonstellation mit Defiziten im Bereich des verbalen Lernzuwachses, der semantischen Denkflüssigkeit sowie visuo-perzeptiver Funktionen nachweisen. Caspell-Garcia et al. (2017) beobachteten hingegen eine Assoziation zwischen diesem Liquormarker und dem allgemeinen kognitiven Leistungsverfall, nicht jedoch der Störungsprogredienz in spezifischen kognitiven Domänen. In Konkordanz mit vorliegenden Beobachtungen stellt also insbesondere die geringe Amyloid-Beta₁₋₄₂-Konzentration ein Kennzeichen fortschreitenden kognitiven Leistungsverfalls dar, wohingegen die Tau-Parameter zwar in Querschnitterhebungen mit kognitiver Dysfunktion assoziiert sind, sich in longitudinalen Beobachtungen jedoch nicht als prädiktiv wertvoll erweisen. Diese Diskrepanz kann vermutlich darauf zurückgeführt werden, dass CSF-Tau Parameter im Rahmen der Parkinson-Krankheit über einen längeren Zeitraum stabil bleiben und ein erster Anstieg erst in fortgeschrittenen Stadien (> 5 Jahre) zu verzeichnen ist (Hall et al. 2016). Diese Befunde sprechen dafür, dass sich mit den im Liquor messbaren Tau-Parametern vermutlich erst fortgeschrittene Stadien der Neurodegeneration abbilden lassen

und diese daher weniger als frühe prognostische Kennzeichen einer im Verlauf zu erwartenden Störungsprogredienz geeignet sind.

Lewy-Körperchen und der Untergang Dopamin-produzierender Zellen in der Substantia Nigra pars compacta stellen die kardinalen neuropathologischen bzw. pathognomischen Merkmale der Parkinson-Krankheit dar (Braak et al. 2002 / 2003). Lewy-Körperchen konnten auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie z.B. atypischen Parkinson-Syndromen (Goedert und Spillantini 1998) sowie in bis zu 60 % der pathologisch bestätigten Alzheimer-Fälle (Hamilton 2000) nachgewiesen werden, sind also charakteristisch, aber nicht spezifisch für die Parkinson-Krankheit. Struktureller Hauptbestandteil dieser intraneuronal gelegenen eosinophilen Einschlusskörper sind abnorm aggregierte Alpha-Synuclein-Filamente, welche sich auch extrazellulär, in biologischen Flüssigkeiten wie Plasma und der cerebrospinalen Flüssigkeit detektieren lassen. Evidenz für eine, möglicherweise der vermehrten intraneuronalen Ablagerung geschuldeten (Mollenhauer et al. 2016), reduzierten Liquorkonzentration dieses Moleküls bei Patienten mit Parkinson-Krankheit oder anderen Synucleinopathien, konnte jedoch nicht konsistent erbracht werden. So konnten Borghi et al. (2000) keinen Unterschied zwischen neurologisch gesunden Kontrollprobanden und Parkinson-Patienten erheben, während nachfolgend unter Verwendung sensitiverer Analysemethoden der Nachweis einer signifikant herabgesetzten Liquorkonzentration gelang (Tokuda et al. 2006). Mollenhauer und Kollegen (2008) verwiesen auf ein geringeres CSF Alpha-Synuclein-Level bei Parkinson- und Lewy-Körper-Demenz-Patienten im Vergleich zu den an Alzheimer erkrankten Studienteilnehmern, wohingegen andere Forschungsarbeiten diese Beobachtung nicht replizieren konnten (Öhrfelt et al. 2009). Forschungsarbeiten, die einen Zusammenhang dieses Parameters zu Parkinson-assoziierten kognitiven Beeinträchtigungen untersuchen, finden sich nur vereinzelt. In der hierzu erfolgten Literaturrecherche konnte keine Studie eruiert werden, welche wie in vorliegender Arbeit anhand einer eingehenden neuropsychologischen Charakterisierung eine valide Abgrenzung sowie den Vergleich der in ihrem kognitiven Leistungsstatus bzw. Störungsschwere unterscheidbaren Subgruppen (PD-intakte kognitive Funktionen, PD-MCI, PDD) vorgenommen hat. So werden entweder demente Studienteilnehmer nicht-dementen Parkinson-Patienten gegenübergestellt (Compta et al. 2015), oder PD-MCI-Patienten mit kognitiv intakten Patienten sowie neurologisch gesunden Probanden verglichen (Skogseth et al. 2015). Keine Arbeit berücksichtigt jedoch alle drei Stadien der Parkinson-assoziierten kognitiven Dysfunktion. Übereinstimmend mit vorliegenden Ergebnissen, welche weder für die im Serum, noch die im Liquor gemessenen

Alpha-Synuclein-Konzentration eine statistisch relevante Divergenz zwischen den Parkinson-Gruppen erkennen ließen, konnte auch in einigen anderen Forschungsarbeiten keine Assoziation dieses Liquorparameters zu dem Ausmaß kognitiver Dysfunktion oder spezifischen kognitiven Teilleistungen beobachtet werden (Stav et al. 2015, Yarnall et al. 2014). Indes war in einer Arbeit von Compta und Kollegen (2015) eine herabgesetzte Alpha-Synuclein-Konzentration mit Beeinträchtigungen der phonematischen Denkflüssigkeit sowie dem Atrophiegrad frontaler Strukturen korreliert und auch Skogseth et al. (2015) berichten einen Zusammenhang zwischen diesem Liquormarker und exekutiven sowie Aufmerksamkeitsfunktionen. Mit Blick auf die ebenfalls ausgeprägte Inhomogenität bisher veröffentlichter longitudinaler Forschungsarbeiten, welche z.T. keinen Einfluss (Bäckström et al. 2015), einen Zusammenhang zwischen geringer (Hall et al. 2015) oder auch hoher Alpha-Synuclein-Konzentration (Stewart et al. 2014) und kognitiver Störungsprogredienz erkennen lassen, kann auch die prognostische Validität dieses Parameters in Frage gestellt werden. Eine mögliche Erklärung für diese uneinheitlichen Befunde findet sich neben den üblichen die Vergleichbarkeit medizinischer Forschung einschränkenden Faktoren, wie Unterschiede in sozio-demographischen Merkmalen, Phänotypen sowie Krankheitsstadien und -schwere der untersuchten Patientenkohorten auch in den angewandten Liquoranalysemethoden. So erhebt eine Arbeit unserer Forschungsgruppe Zweifel an der Spezifität der zur CSF-Alpha-Synuclein Quantifizierung vornehmlich eingesetzten Immunoassay-Methode. Mit der deutlich spezifischeren massenspektrometrischen Untersuchung wurden erheblich geringere Werte als mit der ELISA Methode gemessen. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass ein großer Anteil der in der cerebrospinalen Flüssigkeit quantifizierten Alpha-Synuclein-Konzentration dem Blut entstammt. Folglich ist die hohe Streubreite möglicherweise auf Unterschiede bezüglich der Integrität der Blut-Liquor-Schranke zurückzuführen oder auch einer Kontamination des Liquors durch peripheres Blut geschuldet. Alpha-Synuclein war im Liquor von Alzheimer-Demenz- sowie Creutzfeldt-Jakob-Patienten deutlich erhöht, zeigte jedoch keine Abweichungen in Synucleinopathien (Oeckl et al. 2016). Dies lässt vermuten, dass der Liquorparameter mehr ein allgemeines Kennzeichen einer signifikanten neuronalen bzw. synaptischen Degeneration und weniger einen reliablen, diagnostisch wertvollen Marker der Parkinson-Krankheit oder verwandten Pathologien darstellt.

In vorliegender Arbeit wurde bei einer Untergruppe der Parkinson-Patienten auch α 1-Antitrypsin (SerpinA1), ein vielversprechender Liquorbiomarker der Parkinson-Krankheit sowie dem damit assoziierten kognitiven Leistungsverfall, adressiert. Zunächst konnten hier die

Belege unserer Forschungsgruppe, welche erstmals postulierte, dass dieses die Serinprotease inhibierende Akute-Phase-Protein mit der Parkinson-Demenz assoziiert ist, vollumfänglich repliziert werden. Wie von Halbgebauer et al. (2016) beschrieben, war im Liquor der Parkinson-Demenz-Patienten das Level der sauersten SerpinA1 Isoform (normalisiert zu den Peakflächen aller anderen Isoformen) deutlich höher ausgeprägt, als bei Patienten mit intaktem kognitiven Funktionsniveau. In Erweiterung der Gruppenvergleiche wurden auch korrelative Analysen durchgeführt, um Assoziationen dieses Liquorparameters zu spezifischen kognitiven Leistungsdomänen und deren Veränderung im Verlauf zu eruieren. Dabei konnte in der Gruppe der an Parkinson-Demenz leidenden Studienteilnehmer, unter Kontrolle eines potentiell konfundierenden Einflusses der Krankheitsdauer und der motorischen Störungsschwere, ein signifikanter Zusammenhang zwischen der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit bzw. Umstellfähigkeit (TMT-B) und Serpin-A1 Peak 0 (normalisiert) erhoben werden. Ein statistisch relevanter Einfluss auf den kognitiven Störungsprogress konnte nicht ermittelt werden. Ob α 1-Antitrypsin bzw. dessen posttranslationale Modifikation eine ätiologische Relevanz im Rahmen der Parkinson-Demenz zuzuschreiben ist, kann bei dem aktuellen Erkenntnisstand nicht geklärt werden. Die Abweichung der SerpinA1-Konzentration im Liquor von Parkinson-(Demenz-)Patienten wurde bislang von keiner anderen Arbeitsgruppe reevaluiert, allerdings gibt es Hinweise auf Auffälligkeiten im Rahmen anderer Synucleinopathien und neurodegenerativer Erkrankungen. So konnte eine erhöhte Liquorkonzentration im Rahmen einer Lewy-Körper- sowie Alzheimer-Demenz festgestellt werden (Nielsen et al. 2007). Außerdem wurde α 1-Antitrypsin in Amyloid-Plaques sowie neurofibrillären Bündeln entdeckt, was vermuten lässt, dass dieses antiinflammatorische Molekül in der Entstehung von Alzheimer-Läsionen involviert ist (Gollin et al. 1992). SerpinA1 kann polymerisieren (Yamasaki et al. 2008) und diese pathologische Akkumulation ist an der Entstehung unterschiedlicher Erkrankungen, wie z.B. der Leberzirrhose, beteiligt (Kok et al. 2007). Posttranslationale Modifikationen von Proteinen, wie die Sialylierung, stellen außerdem ein wichtiges pathophysiologisches Korrelat verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen dar. Eine abnorme Glycosylierung von Tau Proteinen geht deren Hyperphosphorylierung voraus, welche wiederum in der Bildung neurofibrillärer Bündel resultiert (Gong et al. 2005).

4.2 HETEROGENITÄT DER PARKINSON-ASSOZIIERTEN LEICHTEN KOGNITIVEN STÖRUNG IN PHÄNOMENOLOGIE UND VERLAUF – DER VERSUCH EIN PRODROMALSTADIUM ZU DEFINIEREN

Das „Mild cognitive impairment“ im Rahmen der Parkinson-Krankheit beschreibt subjektiv monierte sowie idealerweise auch fremdanamnestisch bestätigte respektive klinisch beobachtbare diskrete kognitive Leistungseinbußen, welche sich in neuropsychologischen Testverfahren objektivieren lassen, also unterhalb des alters-, geschlechts- und möglichst auch bildungsäquivalenten Referenzbereiches liegen, jedoch noch nicht derart stark ausgeprägt sind, dass sie mit der Verrichtung alltäglicher Aktivitäten merklich interferieren (Litvan et al. 2012). Das Konstrukt trägt maßgeblich dazu bei, dass diesem von hoher diagnostischer Unsicherheit geprägten Stadium einer nicht mehr alterskonformen, die Kriterien einer Demenz jedoch (noch) nicht erfüllenden Leistungsabweichung, die erforderliche engmaschige Versorgung und Überwachung sowie gegebenenfalls auch adäquate Behandlungsmaßnahmen zuteilwerden. Anders jedoch als bei der Alzheimer-Krankheit, deren temporomesial zu verortendes, durch prominente Gedächtnisstörungen gekennzeichnetes kognitives Störungsprofil und auch die eingehend erforschten bildmorphologischen wie neurochemischen Kennzeichen, bereits in frühen, prädemenziellen Stadien feststellbar sind und die kognitive Dysfunktion vorwiegend durch einen simplen Zuwachs der Störungsschwere allmählich in ein demenzielles Syndrom mündet (Dubois et al. 2007, Albert et al. 2011, McKhann et al. 2011, Herukka et al. 2017), sind im Rahmen der Parkinson-Krankheit ausgesprochen heterogene klinische Erscheinungsbilder und Verlaufsformen zu beobachten. Dieser Variabilität werden die relativ breit gefassten PD-MCI-Diagnosekriterien (Litvan et al. 2012) gerecht, indem Leistungseinbußen in zwei Testverfahren innerhalb einer (single-domain) oder zumindest je einem Testverfahren in mehreren (multiple-domain) der fünf kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, exekutive Leistungen, visuell-räumliche Funktionen, Gedächtnis und / oder Sprache gefordert werden.

Eine Leistung gilt dabei als beeinträchtigt, wenn diese zumindest eine Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes der Normstichprobe liegt. Bei der Parkinson-Krankheit sind vielfältige nicht primär krankheitsimmanente Ursachen einer derart minimalen Leistungsabweichung denkbar. So können beispielsweise Medikamenten-induzierte nicht-motorische Fluktuationen in Form einer gesteigerten Tagesmüdigkeit, psychotischer Symptomatik sowie Verhaltensalterationen (z.B. Impulskontrollstörungen) (Übersicht in: Beaulieu-Boire und Lang 2015) zu potentiell transienten kognitiven Leistungsbeeinträchtigungen führen. Die bei

einer Parkinson-Krankheit sehr häufig zu beobachtenden Störungen von Affekt, Antrieb und Schlaf (Pacchetti et al. 2005, Burn et al. 2002) können die kognitive Leistungsfähigkeit ebenfalls substantiell konfundieren. Allerdings sind diese Beschwerden nicht ausschließlich als emotionale Reaktion auf das hohe Ausmaß psychosozialer Belastungsfaktoren zu verstehen, sondern auch als neuropsychiatrische Symptome im Rahmen der Grunderkrankung einzuordnen und damit möglicherweise Kennzeichen eines von schwerer ausgeprägten nicht-motorischen Symptomen und aggressiveren Verlauf betroffenen Phänotyps (Postuma et al. 2012, Marder et al. 1995). Besonders diffizil ist auch die Abgrenzung von primär auf extrapyramidal-motorische Symptomschwere rückführbare Unsicherheiten in kognitiven Leistungsprüfverfahren. Ein partieller Einfluss ist vor allem bei zeitkritischen oder motorisch anspruchsvollen Testverfahren zu erwarten und kann auch in vorliegender Arbeit nicht sicher ausgeschlossen werden. Diese mittelbaren Leistungsschwankungen sind vermutlich zumindest in einigen Fällen, z.B. durch Initiierung geeigneter Behandlungsmaßnahmen oder Adaptation gegebener Medikation, reversibel, müssen also nicht zwingenderweise einen fortschreitenden kognitiven Leistungsverfall ankündigen.

Um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen tatsächlich krankheitsimmanente und damit potentiell progrediente kognitive Leistungsbeeinträchtigungen zu erfassen, wurde, wie von Dalrymple-Alford et al. (2011) empfohlen, ein konservativerer Grenzwert von $-1,5$ Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes der Normstichprobe angewandt. Die Autoren postulieren, dass anhand dieses Kriteriums kognitiv leicht beeinträchtigte Parkinson-Patienten sensitiv erfasst werden und gleichzeitig das hohe Risiko falsch-positiver Diagnosestellungen deutlich reduziert werden kann. Unter Anwendung dieses Cut-off Wertes konnte die Arbeitsgruppe bei 30 % der Parkinson-Patienten Beeinträchtigungen in zumindest zwei Testverfahren innerhalb einer Domäne und bei 37 % Defizite in je mindestens einem Testverfahren innerhalb mehrerer kognitiver Funktionsbereiche erheben. Wurde hingegen der Cut-off Wert von einer Standardabweichung unterhalb des Referenzmittelwertes angewandt, lag bei 89 % der Parkinson-Patienten ein MCI vor. Gleichzeitig wurde aber dieser Grenzwert auch von 70 % der neurologisch gesunden Kontrollen unterschritten. Auch in vorliegendem Patientenkollektiv waren gemäß des in aktuellen Diagnosekriterien (Litvan et al. 2012) angeführten Grenzwertes 77 % der nicht dementen Studienteilnehmer und damit um nahezu 1,5-fach mehr als unter Anwendung konservativer Klassifikationskriterien von diskreter kognitiver Dysfunktion betroffen. Jene Studienteilnehmer, welche Leistungsabweichungen unterhalb einer (< -1 SD), nicht jedoch geringer als 1,5 Standardabweichungen aufwiesen (MCI-1SD), waren überwiegend von einer subkortikal anmutenden Defizitkonstellation

betroffen. Diese äußerte sich in prädominierenden exekutiven- wie Aufmerksamkeitsdefiziten und möglicherweise hierauf rückführbaren, also sekundär bedingten Neugeächtnisdefiziten, in Form ausschließlich freier Abrufstörungen. Keiner dieser Patienten entwickelte im Verlauf des zweijährigen Beobachtungszeitraumes eine Demenz und auch der allgemeine kognitive Leistungsstatus, gemessen mithilfe des MMST, verblieb im Mittel vollkommen konstant. Bei drei Studienteilnehmern dieser Gruppe waren die diskreten Leistungsabweichungen im Verlauf sogar vollständig regredient. Die statistisch signifikante Abnahme des globalen kognitiven Leistungsniveaus innerhalb der unter Anwendung des konservativeren Grenzwertes als beeinträchtigt klassifizierten Patienten (MCI-1,5SD) lässt hingegen vermuten, dass damit schon eher eine treffsichere Identifikation des primär den fortschreitenden neuropathologischen Prozessen entstammenden kognitiven Leistungsverfalls gelingt. Ob allerdings diese sehr diskreten, also zwischen 1 und 1,5 Standardabweichungen unterhalb des Normmittelwertes liegenden, frontalen Leistungsschwächen das initiale Stadium, eines zunächst möglicherweise mild verlaufenden, erst in späteren Krankheitsphasen an Schwere und Umfang zunehmenden kognitiven Abbaus darstellt, kann angesichts des hier relativ kurzen Beobachtungszeitraumes von zwei Jahren nicht abschließend geklärt werden. Gegen diese Annahme spricht jedoch, dass die MCI-Gruppen hinsichtlich der Schwere extrapyramidal-motorischer Symptomatik (gemessen mit UPDRS-III und Hoehn und Yahr) sowie der Dauer sowohl der Parkinson-Krankheit als auch der subjektiv angegebenen kognitiven Beeinträchtigungen vergleichbar waren. Außerdem konnte in der MCI-1SD-Gruppe, eine z.T. starke Korrelation zwischen der motorischen Symptomschwere und den Leistungen in einzelnen v.a. Aufmerksamkeitsfunktionen messenden, also zeitkritischen kognitiven Testverfahren festgestellt werden. Derartige Assoziationen ließen sich bei den MCI-1,5SD-Patienten nicht beobachten. Das bekräftigt die Bedenken, dass bei Diagnosestellung eines MCI auf Grundlage derart minimaler Normabweichungen das Risiko hoch ist, zumindest partiell sekundär bedingte und folglich potentiell transiente Leistungsschwankungen oder auch langjährig stabile und somit prognostisch wenig aussagekräftige MCI-Phänotypen zu erfassen.

Ziel eines MCI-Konzeptes sollte es sein, jene Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko haben, ein demenzielles Syndrom zu entwickeln, und diese gleichzeitig, speziell aufgrund der von derart diametralen Verlaufsformen und erheblichen phänomenologischen Variabilität geprägten Parkinson-Krankheit, von eher konstant verbleibenden Phänotypen abzugrenzen. Die Degeneration des dopaminergen nigrostriatalen Systems und nachfolgende

Kaskaden von Transmitterveränderungen in zugehörigen fronto-striatalen Verschaltungen führen zu den bereits in initialen Stadien der klinischen Manifestation beobachtbaren und als Schlüsselkomponente Parkinson-assoziiertes kognitiver Störung postulierten exekutiven Leistungseinbußen (Cools et al. 2001 / 2003, Dubois und Pillon 1996). Diese müssen aber nicht, parallel zu der hierarchischen Ausbreitung der Alpha-Synuclein-Pathologie, einer stetigen Progression folgen, sondern verbleiben oftmals langjährig auf konstantem Niveau (Muslimović et al. 2007). Dahingegen ist ein Dopamin-unabhängiges, eher „kortikal“ anmutendes Störungsmuster Ausdruck eines aggressiveren Verlaufstyps und mit einem hohen Demenzrisiko assoziiert (Barker und Robbins 2010, Hobson und Meara 2004, Kehagia et al. 2010, Levy et al. 2002, Williams-Gray et al. 2007 / 2009 / 2013). Eine reine Lewy-Körper-Pathologie sowie auch auf der Degeneration subkortikaler Zellverbände beruhende neurochemische Dysbalance in kortiko-subkortikalen Rückkopplungsschleifen stellen vermutlich weder ein ausreichendes neurobiologisches Korrelat einer derart umfassenden kognitiven Störungskonstellation dar, noch vermögen sie das Störungsmaß eines demenziellen Leistungsverfalls hinreichend zu erklären (Bohnen et al. 2006, Galvin et al. 2006, Jellinger 1997, Jellinger et al. 2002, Kulisevsky et al. 1996).

Auch die hier beobachtbaren sehr mannigfaltigen Störungskonstellationen lassen distinkte ätiologische Mechanismen vermuten. Zum einen, da wie im vorangegangenen Kapitel ausführlich dargelegt, ein Alzheimer-typisches Liquorprofil Rückschlüsse auf Ausprägung, Erscheinungsbild und auch Verlauf Parkinson-assoziiertes kognitiver Störung zuließ (siehe Kapitel 3.4 und 4.1), auf der anderen Seite da nicht nur im Rahmen einer Parkinson-Demenz, sondern bereits in den Stadien leichter kognitiver Dysfunktion Beeinträchtigungen beobachtbar waren, welche weit über eine Störung fronto-striataler Netzwerke hinausgehen. Wenngleich exekutive- und Aufmerksamkeitsstörungen die am häufigsten zu konstatierenden Leistungsbeeinträchtigungen darstellten, war ein großer Anteil der PD-MCI-Patienten von breit gefächerten, auch kortikal anmutenden Defiziten betroffen. In diesem Zusammenhang ist z.B. anzuführen, dass sich lediglich bei einem Drittel der mnestisch beeinträchtigten PD-MCI-Patienten die Einbußen auf den unmittelbaren oder zeitverzögerten freien Abruf beschränkten, ein Störungsmuster, welches auch im Rahmen frontaler oder subkortikaler Schädigung zu beobachten ist und insbesondere auf Beeinträchtigungen der Steuerung, Koordination und Überwachung von Abrufprozessen sowie der Auswahl und Anwendung geeigneter Suchstrategien beruht (Gershberg und Shimamura 1995, Shimamura et al. 1990). So konnte in tierexperimentellen Studien aber auch in bildgebenden und neuropsychologischen Arbeiten belegt werden, dass die Basalganglien, möglicherweise auf Basis ihrer

reziproken Verbindung mit kortikalen Strukturen, v.a. in das implizite, prozedurale Lernen habitueller Reiz-Reaktionsverbindungen involviert sind, unter spezifischen Bedingungen, z.B. dann, wenn das Lernen und der Abruf besonders hohe Anforderungen an exekutive Funktionen oder zielgerichtetes Verhalten stellen, aber auch an deklarativen mnestischen Teilprozessen beteiligt sind (Übersicht in: Grahn et al. 2009, Packard und Knowlton 2002). Auch fokale Schädigungen des präfrontalen Kortex haben kein derart umfassendes amnestisches Syndrom zur Folge, wie es im Rahmen temporaler Funktionsstörungen zu beobachten ist, sondern resultieren vielmehr in Beeinträchtigungen des zeitverzögerten Abrufs (Gershberg und Shimamura 1995, Shimamura et al. 1990). Dieses subkortikale Muster episodischer Gedächtnisstörung, im Sinne ausgeprägter Beeinträchtigungen der freien Reproduktion gelernter Inhalte, bei gleichzeitig weitgehendem Erhalt der Rekognitionsleistung und nur vereinzelt intrusiven Erinnerungen, gilt als charakteristisch für die Parkinson-Krankheit und wird auch in den Diagnosekriterien der Parkinson-Demenz als prädominierend angeführt (Emre et al. 2007, Kramer et al. 1989). Dahingegen zeichnet sich das Gedächtnisprofil der Alzheimer-Krankheit durch erhebliche Störungen des Wiedererkennens, eine hohe Intrusionsneigung und einen raschen Informationsverlust nach Zeitverzögerung aus (Helkala et al. 1989, Kramer et al. 1989). In Übereinstimmung mit vorliegender Untersuchung, welche bei einem Großteil der mnestisch beeinträchtigten MCI-Patienten neben fakultativen Abrufstörungen auch primäre, die Speicherung und Enkodierung betreffende Defizite erkennen ließen, berichten auch andere Autoren von substantiellen Einbußen der Rekognitionsleistung (Davidson et al. 2006, Whittington et al. 2000), welche bereits in frühen Stadien der Parkinson-Krankheit eine vergleichbare Schwere wie Störungen des freien Abrufs annehmen können (Higginson et al. 2005). Diese Variabilität der Gedächtnisprofile entstammt möglicherweise einem divergenten Ausmaß neuronaler Degeneration in subkortikalen, frontalen und temporo-parietalen Arealen sowie der Dichte und Verbreitung konkomitierender Alzheimer-Pathologie. So sind mnestische Einbußen im Rahmen der Parkinson-Krankheit mit einer Hypoperfusion parieto-okzipitaler Areale (Nobili et al. 2009), einer ausgeprägten sowohl mikrostrukturellen Gewebeveränderung (mittlere Diffusivität) (Carlesimo et al. 2012) als auch makrostruktureller Volumenminderung der hippocampalen Formation (Brück et al. 2004) sowie einem Alzheimer-typischen Liquorprofil (siehe Kapitel 4.1, Alves et al. 2010, Compta et al. 2009) und post-mortem erhobener Amyloid-Plaquelast (Kraybill et al. 2005) assoziiert.

Litvan et al. (2012) zitieren in ihrem Diagnosealgorithmus Forschungsarbeiten, welche sowohl den exekutiven (Janvin et al. 2005) als auch kortikal anmutenden kognitiven Defizitkonstellationen (Levy et al. 2002, Williams-Gray et al. 2009) einen prädiktiven Wert beimessen. Es lassen sich hieraus jedoch weder klare Empfehlungen für besonders hinweisende Merkmale ableiten, noch werden Phänotypen unterschieden, denen eine spezifische Progredienzwahrscheinlichkeit inhärent ist. Auch Biomarker, in Form z.B. bildmorphologischer oder neurochemischer Parameter, welche möglicherweise das zugrundeliegende pathogenetische Substrat reflektieren und damit wichtige Hinweise auf den zu erwartenden Verlauf geben können, werden aufgrund der inkonsistenten und methodisch mangelhaften Evidenz nicht angeführt.

Das Konzept erlaubt auf Grundlage einer eingehenden formaldiagnostischen Charakterisierung eine Parzellierung der zwei Subtypen „single-“ und „multiple-domain“. Darüber hinaus wird eine Spezifizierung der betroffenen kognitiven Domänen empfohlen (Litvan et al. 2012). In vorliegender Arbeit wurde auf die erschöpfende Aufzählung der beeinträchtigten Funktionsbereiche aufgrund der mit Blick auf die zu erwartenden sehr kleinen Gruppengrößen zweifelhaften wissenschaftlichen Praktikabilität verzichtet. Allerdings birgt auch die ursprünglich der Alzheimer-Forschung entstammende klassische Unterscheidung mnestischer und nicht-mnestischer Phänotypen (Winblad et al. 2004) die Gefahr, dass die bei einer Parkinson-Krankheit häufig nur sekundären, also auf Einschränkungen frontaler Steuerungsprozesse beruhenden Abrufstörungen mit enkodierbetonten Defiziten zu einem Subtyp integriert werden. Da primäre Gedächtnisdefizite möglicherweise Ausdruck einer ausgeprägten neokortikalen Affektion und / oder zusätzlichen Alzheimer-Pathologie sind, und diese wiederum mit Schwere und Verlauf kognitiven Verfalls korrelieren, geht durch deren Zusammenführung mit frontal innervierten Gedächtnisstörungen möglicherweise prognostisch wertvolle Information verloren. In vorliegender Arbeit konnte weder anhand der von Litvan et al. (2012) empfohlenen dichotomen Klassifizierung noch auf Grundlage der klassischen Unterteilung (Winblad et al. 2004) Subgruppen mit einer je spezifischen Verlaufscharakteristik differenziert werden. So war innerhalb dieser Phänotypen eine erhebliche Streubreite der mittleren jährlichen Veränderung des allgemeinen kognitiven Leistungsniveaus (MMST und PANDA) zu beobachten, wohingegen zwischen den Gruppen keine statistisch relevanten Unterschiede verzeichnet werden konnten. Angesichts des hier erbrachten Nachweises, dass mit beiden Klassifikationsalgorithmen sehr heterogene kognitive Störungsmuster und mnestische Phänotypen zu je einer Gruppe vereint werden, sowie geleitet von der Hypothese, dass gerade diese gezielte Differenzierung bestimmter neurokognitiver

Merkmale Verdachtsmomente auf die Prädominanz des zugrundeliegenden neurobiologischen Substrats und die zu erwartende Verlaufscharakteristik erlaubt, wurde geprüft, ob sich mithilfe einer agglomerativen Clusteranalyse „klassische“ also „subkortikal-exekutive“ Dominanzformen von einer Alzheimer-ähnlichen „kortikalen“ Defizitkonstellation abgrenzen lässt.

Wenngleich keine Richtwerte für die Mindestgröße der anhand einer Clusteranalyse untersuchten Population existieren, wurde, um trotz des geringen Stichprobenumfangs zuverlässige Ergebnisse zu erhalten, auf den hierarchischen Fusionierungsalgorithmus nach Ward zurückgegriffen. Dieses Verfahren erzeugt besonders stabile Clusterlösungen und eignet sich damit auch für sehr kleine Fallzahlen (Bacher et al. 2010, Schneider und Scheibler 1983). Die auf Grundlage theoretischer Überlegungen zur Clusterbildung herangezogenen neuropsychologischen Kennwerte bildeten drei kognitive Prägnanztypen. Davon entsprach ein Phänotyp klar dem „klassischen“ subkortikalen Störungsprofil mit den schwächsten Leistungen im Bereich der kognitiven Umstellfähigkeit, der verbal-akustischen Arbeitsspeicherkapazität, dem divergenten Denken und der inhibierenden Kontrolle habitueller Reaktionsimpulse, bei gleichzeitig intaktem Leistungsniveau in den „kortikalen“ Domänen („subkortikal-exekutiver“ Phänotyp). Dem gegenüber stand ein Alzheimer-ähnliches Störungsprofil mit prädominierenden Einbußen in sowohl sekundären als auch primären mnestischen Leistungsparametern sowie dem geringsten Leistungsniveau bei Anforderungen an die konstruktive Praxis („kortikaler“ Phänotyp). A-Posteriori Paarvergleiche zwischen diesen kognitiven Prägnanztypen verwiesen, mit Ausnahme der Intrusionsneigung, auf signifikante Unterschiede in allen clusterbildenden deklarativen Gedächtnisvariablen sowie auch der visuell-konstruktiven Fähigkeit. Unter den frontalen Leistungsparametern erwies sich hingegen lediglich die visuell-motorische Explorationsgeschwindigkeit bzw. Umstellfähigkeit als signifikant divergent. Der dritte Störungstyp („subkortikal-Aufmerksamkeit“) schien insgesamt von geringerer Störungsschwere betroffen und erzielte in den meisten clusterbildenden Kennwerten ein Leistungsniveau, welches zwischen dem des „subkortikal-exekutiven“ und „kortikalen“ Störungstyps lag. Im Vordergrund stand eine ausgeprägte kognitive Verlangsamung sowie Inflexibilität und Beeinträchtigungen im Bereich der visuell-räumlichen Arbeitsspeicherkapazität. Alle Gedächtnisparameter schienen intakt, aber auch in einigen „frontalen“ Kennwerten erzielten Patienten dieses Phänotyps deutlich bessere Leistungen als die „subkortikal-exekutive“ Störungsgruppe. Insgesamt wurden deutlich mehr Patienten den subkortikalen Störungsgruppen zugeordnet. Der kortikale Phänotyp umfasste lediglich

22 % aller PD-MCI-Patienten. Die Prädominanz frontal innervierter kognitiver Störungskonstellationen sowie auch die weitgehenden Überlappungen zwischen dem „subkortikal-exekutiven“ und „kortikalen“ Prägnanztyp in einigen exekutiven Kennwerten scheint nahe liegend, da fortschreitende degenerative Veränderungen im Bereich der Basalganglien und die daraus resultierende neurochemische Dysbalance in den reziproken Verschaltungen mit frontalen Strukturen, neurobiologische Kernmerkmale der Parkinson-Krankheit und damit auch eine grundlegende Basis v.a. motorischer aber auch spezifischer kognitiver und emotionaler Beeinträchtigungen darstellt. Ein ursprünglich von Alexander et al. (1986) postuliertes Modell unterscheidet fünf komplexe, parallel organisierte Rückkopplungsschleifen, welche alle ihren Ursprung in bestimmten frontalen kortikalen Feldern haben, die über exzitatorische glutaminerge Transmission in spezifische striatale Kernbereiche projizieren. Die in den Basalganglien verarbeitete Information wird über den Globus Pallidus sowie die Substantia nigra zu thalamischen Kernen geleitet, welche ihrerseits über exzitatorische Verbindungen zurück in den frontalen Kortex projizieren. Zwei dieser Schaltkreise sind v.a. an der Planung, Durchführung und Überwachung von Bewegungen und Okulomotorik beteiligt, während die dorsolateral-präfrontale, orbitofrontale und die dem anterior-cingulären Kortex (ACC) entstammende mediofrontal-limbische Rückkopplungsschleifen in basale aber auch komplexe Aufmerksamkeitsprozesse, höhere kognitive Funktionen sowie der Steuerung von Affekt, Antrieb, Emotionen und Verhalten involviert sind (Kischka et al. 1997, Zgaljardic et al. 2003 / 2006). Funktionsstörungen oder Schädigungen in Komponenten der dorsolateralen-präfrontalen Schleife, ein Netzwerk, welches als zentrales Korrelat Parkinson-assoziiert exekutiver Leistungseinbußen postuliert wird (Zgaljardic et al. 2003 / 2006), resultiert in Beeinträchtigungen der kognitiven Umstellfähigkeit und Flexibilität, des Arbeitsgedächtnisses sowie der Problemlöse- und Planungsfähigkeit (Benke et al. 2003, Cools et al. 2006, Yehene et al. 2008). Der dorsolaterale präfrontale Kortex ist insbesondere mit dem rostradorsalen Anteilen des Nucleus caudatus verbunden, eine Region, die im Rahmen der Parkinson-Krankheit von einer bereits im frühen Verlauf, stark ausgeprägten Dopamin-Depletion betroffen ist (Yeterian und Pandya 1991, Kish et al. 1988). Infolgedessen kann eine dopaminerge Substitution zumindest in den frühen Krankheitsstadien nicht nur eine Verbesserung extrapyramidaler Symptomatik bewirken, sondern erzielt auch einen positiven Effekt auf spezifische exekutive Teilleistungen, wie z.B. der kognitiven Flexibilität oder Arbeitsspeicherkapazität (Cools et al. 2001 / 2003, Lewis et al. 2005, Torta et al. 2009). Bei vorübergehendem Absetzen der L-Dopa Medikation konnte ein herabgesetztes Leistungsniveau im Bereich des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses sowie eine Verlangsamung

der Denkabläufe im Rahmen einer komplexen Problemlöseaufgabe beobachtet werden (Lange et al. 1992).

Isolierte Schädigungen des ACC können im Extremfall zu akinetischen Mutismus, in leichteren Fällen aber auch zu Antriebsverminderung, emotionaler Verflachung und Aspontanität führen (Barris und Schuman 1953, Cummings 1993, Phillips et al. 1987). Funktionell-bildgebende Arbeiten verweisen aber auch auf eine zentrale Rolle dieser Struktur in der übergeordneten Überwachung von Aufmerksamkeitsfunktionen, insbesondere unter komplexen Bedingungen, welche z.B. eine selektive Aufmerksamkeitszuwendung bei gleichzeitiger Inhibition konkurrierender z.B. habitueller Reiz-Reaktionsschemata (Braver et al. 2001, Pardo et al. 1990), die Teilung der Aufmerksamkeit auf simultan ablaufende Prozesse (Corbetta et al. 1991) oder eine anhaltende Handlungskontrolle und Fehlerüberwachung (Carter et al. 1998, Kiehl et al. 2000) erfordern. Das ventrale Striatum, bestehend aus dem Nucleus accumbens und den ventralen Anteilen des Nucleus Caudatus sowie Putamen, wird hauptsächlich durch das ventrale Tegmentum mit Dopamin versorgt. Dieser Zellverband weist zumindest in den Anfangsstadien der Parkinson-Krankheit eine vergleichsweise geringgradige Degeneration auf (Fearnley und Lees 1991, Kish et al. 1988). Dementsprechend kann die erfolgreiche Behandlung des Dopaminverlusts in den von einer ausgeprägten Depletion betroffenen fronto-striatalen Schleifen, zeitgleich zu einer „Überdosierung“ des mesolimbischen dopaminergen Systems und dadurch zu Nebenwirkung in kognitiven-, emotionalen und Verhaltensfunktionen, in Form z.B. erhöhter Impulsivität (Cools et al. 2003) und einer herabgesetzten Belohnungssensitivität (Czernecki et al. 2002) führen.

Die hier beobachtbaren sehr breit gefächerten Einbußen verschiedener exekutiver- und Aufmerksamkeitsteilleistungen des „subkortikal-exekutiven“ Phänotyps sind vermutlich auf eine dopaminerge Dysbalance in unterschiedlichen sowohl dorsolateralen als auch mediofrontalen Schaltkreisen zurückzuführen. Dahingegen deutet das weniger umfassende und diskreter ausgeprägte, v.a. in Einbußen der Verarbeitungsgeschwindigkeit, Flexibilität und des visuell-räumlichen Arbeitsspeichers bestehende Störungsprofil der „subkortikal-Aufmerksamkeit“ MCI-Gruppe, auf eine eher isolierte Affektion insbesondere des dorsolateralen-präfrontalen Schaltkreises hin. Mit Blick auf die bei Patienten des „kortikalen“ Phänotyps zu beobachtenden prominenten Beeinträchtigungen in primären Gedächtnisparametern (Rekognition, relativer Informationsverlust) sowie die deutlich schwächeren Leistungen bei Anforderungen an die konstruktive Praxis, könnte sich der Verdacht ergeben, dass ein derart globaler Leistungsverfall lediglich Ausdruck eines bereits weiter fortgeschrittenen Krankheitsprozesses und der daraus resultierenden stärker ausgeprägten kortikalen Läsionslast ist.

Geht man, wie von Braak et al. (2002 / 2003) postuliert, davon aus, dass die Alpha-Synuclein-Pathologie einem hierarchischen Muster folgend von subkortikalen zu kortikalen Strukturen aufsteigt, so sollte man den Schluss ziehen können, dass die frontal innervierten Defizitkonstellationen den frühen Phasen der noch auf das Mittel- sowie basale Vorderhirn und limbische Strukturen begrenzten Pathologie entstammen. Die globalen kognitiven Einbußen der „kortikalen“ MCI-Gruppe können hingegen als Ausdruck temporo-parietaler oder okzipitaler Schädigung angesehen werden und entsprechen damit den höchsten Stufen der pathologischen Veränderungen. Geht man des Weiteren davon aus, dass diese Stadien der Ausbreitung auch in ähnlichen zeitlichen Abständen erreicht werden, so wäre es naheliegend, dass sich diese kognitiven Prägnanztypen in ihrer Krankheitsdauer unterscheiden müssten. Das war hier jedoch nicht zu beobachten. Ganz im Gegenteil, bei der „kortikalen“ Störungsgruppe war eine deutlich kürzere Krankheitsdauer zu verzeichnen, als bei Patienten, die von vorherrschend subkortikalen Defizitkonstellationen betroffen waren. Auch die leichter ausgeprägte motorische Störungsschwere (UPDRS-III) des „kortikalen“ Prägnanztyps spricht gegen die Annahme, dass der umfassende kognitive Verfall ein weiter fortgeschrittenes Stadium der Parkinson-Pathologie darstellt. Eine Infragestellung der Hypothese, dass die prototypische Ausbreitung der Lewy-Körper-Pathologie das primäre oder sogar alleinige Substrat der Parkinson-assoziierten kognitiven Dysfunktion darstellt, erlaubt vorliegendes Studiendesign natürlich nicht. Allerdings unterstützt die Beobachtung dieser in Phänomenologie und Verlauf sehr heterogenen Phänotypen die aus klinisch-pathologischen Studien entstammende Evidenz, dass von zusätzlichen pathogenetischen Mechanismen, wie z.B. Alzheimer-ähnlichen Veränderungen ein zumindest ebenso relevanter oder gar stärkerer Einfluss auf die kognitive Dysfunktion zu erwarten ist (Jellinger et al. 2002, Sabbagh et al. 2009). Als hinweisend dafür kann auch die im Vergleich zu den „subkortikalen“ Störungsgruppen, wenngleich auch nur beinahe statistisch signifikant, geringere Amyloid-Beta₁₋₄₂-Konzentration im Liquor der „kortikalen“ Störungsgruppe gewertet werden. In Einklang mit neuropathologischen Arbeiten, welche in den von substantiellen Alzheimer-Läsionen betroffenen Parkinson-Fällen, intra-vitam ein höheres Lebensalter bei Erkrankungsbeginn, einen früh einsetzenden, umfassenden und rasch progredienten kognitiven Leistungsverfall verzeichnen konnten (Halliday et al. 2008, Kraybill et al. 2005, Sabbagh et al. 2009), waren auch hier entsprechende Tendenzen beobachtbar. So erkrankten Patienten des „kortikalen“ Phänotyps in signifikant höherem Alter an Parkinson als die unter einem vorherrschend subkortikalen Defizitmuster leidenden Patienten. Außerdem war bei dem globalen Phänotyp der zeitliche Abstand zwischen initialer extrapyramidal-motorischer und kognitiver

Symptomatik im Schnitt um 4 Jahre kürzer als bei den subkortikalen MCI-Gruppen. Es gelang außerdem anhand dieser neurokognitiven Merkmale, welche zum einen das klassische „fronto-striatal“ innervierte Störungsprofil der Parkinson-Krankheit reflektieren, sowie andererseits auf eine Dysfunktion eher posterior-kortikaler und temporomesialer Strukturen schließen lassen, MCI-Phänotypen zu differenzieren, denen ein spezifisches Progressionsrisiko inhärent ist. Innerhalb des zweijährigen Beobachtungszeitraumes konnte bei Patienten mit globalen, kortikal anmutenden Störungen in Relation zu beiden subkortikalen Phänotypen ein substantiell stärkerer Verfall des allgemeinen kognitiven Leistungsniveaus (MMST) erhoben werden. Der Einsatz des MMST als Screeninginstrument Parkinson-assoziiierter kognitiver Dysfunktion wurde zwar v.a. aufgrund seiner geringen Sensitivität in der Erhebung diskreter dysexekutiver Symptome kritisiert (Kulisevsky und Pagonabarraga 2009), das Testverfahren scheint jedoch gut geeignet für die Operationalisierung kognitiver Leistungsveränderungen im Verlauf der Parkinson-Krankheit (Lessig et al. 2012). Auch unabhängig von dem mittleren Leistungsabbau im MMST ergaben sich Hinweise für eine aggressivere Verlaufsform des kortikalen Phänotyps. So waren bei der Hälfte der dieser Störungsgruppe zugeordneten Patienten die kognitiven Einbußen im Verlauf von derart hohem Ausmaß, dass sie die Diagnose einer Demenz rechtfertigten. Dahingegen ließ sich unter den von einer prädominierend frontalen Störungskonstellation betroffenen MCI-Patienten eine deutlich geringere Konversionsrate von 10 % feststellen.

In Einklang mit dieser Dissoziation eines überwiegend stabil verbleibenden „subkortikalen“ Störungsmusters von einer rasch fortschreitenden, früher einsetzenden „kortikalen“ Defizitkonstellation, erwiesen sich in nachfolgender multiplen Regressionsanalyse mit sequenzieller Rückwärtselimination die nonverbale Abrufleistung, die Fähigkeit zur konfrontativen Objektbenennung sowie die CSF Amyloid-Beta₁₋₄₂-Konzentration als relevante Prädiktoren des kognitiven Leistungsverfalls. Dahingegen konnte für keinen der hier objektivierten exekutiven- oder Aufmerksamkeitsparameter eine signifikante Assoziation zum kognitiven Störungsprogress erhoben werden. Diese Befunde stehen in Konkordanz mit Forschungsarbeiten von Williams-Gray und Kollegen (2007 / 2009 / 2013), welche über Studienzeiträume von 3 bis maximal 10 Jahren für keinen der erhobenen frontalen Leistungsparameter, jedoch für die semantisch-kategoriale Wortgenerierung und visuokonstruktive Leistungsbeeinträchtigungen einen Zusammenhang zu einem erhöhten Demenzrisiko feststellen konnten. Der hier als Risikofaktor identifizierte kognitive Kennwert „Figuren Abruf“ der CERAD-Testbatterie bildet keine reine visuelle Gedächtnisleistung ab. So erfordert dieses Testverfahren die freie Reproduktion zuvor abgezeichneter geometrischer Figuren und ist somit

partiell durch visuokonstruktive Leistungsfähigkeit konfundiert. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, erfordert die visuell-räumliche Konstruktion neben frontalen Steuerungs- und Planungsprozessen auch posterior-kortikal zu verortende visuell-perzeptive und -räumliche Funktionen, wie z.B. die Formwahrnehmung, das Einschätzen von Größen und Abständen sowie räumlicher Relationen einzelner Elemente. Visuelle Wahrnehmungsstörungen können sowohl im Rahmen einer Parkinson-Demenz als auch in den initialen Stadien der Parkinson-Krankheit auftreten (Uc et al. 2005, Mosimann et al. 2004). Diese reichen von Störungen elementarer Sehfunktionen, wie z.B. einer herabgesetzten Kontrastsensitivität und Farbwahrnehmung (Pieri et al. 2000) über okulomotorische Einschränkungen (Chan et al. 2004, Hodgson et al. 1999), bis hin zu Defiziten in komplexen visuellen Wahrnehmungsfunktionen und visuell-kognitiver Verarbeitung, wie z.B. räumlicher Perzeption und mentaler Rotation im dreidimensionalen Raum (Crucian et al. 2003, Uc et al. 2005). Beeinträchtigungen dieser höheren visuellen Prozesse sowie auch visuokonstruktiven Fähigkeiten sind sowohl im Rahmen der Parkinson-Krankheit als auch der Alzheimer-Demenz mit einem Hypometabolismus aber auch strukturellen Veränderungen in temporo-parietalen sowie okzipitalen Arealen assoziiert (Cahn-Weiner et al. 1999, Förster et al. 2010, Garcia-Diaz et al. 2014, Melrose et al. 2013, Pereira et al. 2009). Am freien Abruf sowie auch der Rekognition visuellen Gedächtnismaterials sind neben den medio-temporalen Gedächtnisstrukturen auch die visuellen Verarbeitungspfade involviert (Khan et al. 2011). Bei nicht-dementen älteren Probanden konnte eine Assoziation zwischen der freien zeitverzögerten Reproduktionsleistung einer komplexen geometrischen Figur und dem Hippocampusvolumen festgestellt werden (Vyhnalek et al. 2014). Bei Parkinson-Patienten zeigte sich ein Zusammenhang zwischen strukturellen Veränderungen des Gyrus parahippocampalis und dem Wiedererkennen von Gesichtern (Pereira et al. 2009). Visuelle freie Abrufstörungen sind im Rahmen der Parkinson-Krankheit aber auch mit einem Hypometabolismus in posterioren wie lateralen okzipitalen Arealen assoziiert (Kawabata et al. 2002).

Aus der Sichtweise neurolinguistischer Modelle beruht die durch den Boston Naming Test operationalisierte Fähigkeit zur Objektbenennung auf einer sequentiellen Abfolge unterschiedlicher Verarbeitungsebenen: nachdem die visuelle Objektdarstellung erkannt wurde, erfolgt der Abruf semantischer Merkmale aus dem semantischen System, wodurch wiederum der Zugriff auf das phonologische Ausgangslexikon initiiert wird. Schließlich müssen sprech-motorische Prozesse geplant, ausgeführt und überwacht werden (Morton 1969, Patterson und Shewell 1987). Der Abruf der Objektbezeichnung ist vor allem mit posterioren wie auch anterioren Anteilen des linken Temporallappens assoziiert (Damasio et al. 1996 /

2004), wobei Schädigungen im Bereich des inferioren temporalen Gyrus das primäre Korrelat einer reinen Anomie darzustellen scheint, also die Unfähigkeit modalitätsunabhängig auf das korrekte Wort zuzugreifen, bei gleichzeitig weitgehendem Erhalt des visuellen Erkennens sowie semantisch / kontextuellen Wissensabrufs. Ein Vergleich verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen zeigte, dass die Alzheimer-Krankheit mit deutlich stärkeren Beeinträchtigungen der konfrontativen Objektbenennung einhergeht als die Parkinson-Krankheit. In Relation zu neurologisch gesunden Kontrollprobanden lässt sich aber auch bei Parkinson-Patienten ein signifikant herabgesetztes Leistungsniveau erkennen (Cotelli et al. 2007). Im Rahmen der Parkinson-Krankheit geht der Abruf des Objektnamens mit einer Aktivierung im Bereich frontaler, temporaler sowie temporo-okzipitaler Strukturen und der supplementär-motorischen Rinde einher (Péran et al. 2009).

Der bereits in den Partialkorrelationsanalysen (siehe Kapitel 3.4 und 4.1) eruierte Zusammenhang zwischen einer geringen Amyloid-Beta₁₋₄₂-Konzentration und der Progression kognitiver Dysfunktion, steht in Einklang mit zahlreichen Liquorstudien (Alves et al. 2014, Bäckström et al. 2015, Compta et al. 2013) und neuropathologischen Forschungsarbeiten (Compta et al. 2011, Halliday et al. 2008, Jellinger 1997, Jellinger und Attems 2008, Jellinger et al. 2002), welche in komorbider Alzheimer-Pathologie, vorherrschend in Form von Beta-Amyloid Ablagerungen ein entscheidendes Korrelat der Parkinson-assoziierten demenziellen Entwicklung sehen sowie die in prädemenziellen Krankheitsstadien messbaren Liquorveränderungen dieses Peptides als einen sensitiven Prädiktor fortschreitenden kognitiven Leistungsverfalls postulieren.

In Zusammenschau mit den Ergebnissen der Clusteranalyse kann vermutet werden, dass Dopamin-unabhängige, möglicherweise einer ausgeprägten Affektion v.a. posterior-kortikaler sowie temporo-mesialer Areale und / oder konkomitierender Alzheimer-Veränderungen entstammende kognitive Leistungseinbußen in Kombination mit einer geringen CSF Amyloid-Beta₁₋₄₂-Konzentration zur Identifikation eines Prodromalstadiums der Parkinson-Demenz besser geeignet sind als die, zwar bei einem überwiegenden Anteil zu konstatierenden im Verlauf aber zumeist stabil verbleibenden, fronto-striatale Störungskonstellationen.

4.3 KRITIK, SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK

Die Ergebnisse der hier durchgeführten Analysen kognitiver, soziodemographischer klinischer und neurochemischer Merkmale in Querschnitt und Verlauf verweisen auf eine ausgeprägte Variabilität der Phänomenologie sowie Verlaufscharakteristik Parkinson-assoziiierter

kognitiver Dysfunktion. Neben den sowohl im Rahmen eines demenziellen Syndroms als auch bei leichter kognitiver Dysfunktion vorherrschenden „subkortikal“ anmutenden Beeinträchtigungen exekutiver- sowie Aufmerksamkeitsfunktionen konnten auch „Dopamin-unabhängige“ posterior-kortikal bzw. temporomesial zu verortende Beschwerdemuster verzeichnet werden. Diese äußerten sich beispielsweise in Alzheimer-typischen, enkodierbetonten Gedächtniseinbußen, im Sinne einer defizitären Rekognitionsleistung, einer erhöhten Intrusionsneigung oder einem ausgeprägten Informationsverlust nach Zeitverzögerung, sowie sprachlichen und visuell-räumlichen Defiziten. Die hier erbrachte Evidenz steht in Einklang mit zahlreichen neuropsychologischen Forschungsarbeiten, welche neben den bereits in frühen Krankheitsstadien zu beobachtenden, häufig langjährig stabil verbleibenden „frontalen“ Störungsprofilen auch globalere, oftmals rasch fortschreitende und früh in einem demenziellen Syndrom mündende Defizitkonstellationen aufzeigen (Aarsland et al. 2010, Higginson et al. 2005, Muslimović et al. 2007, Williams-Gray et al. 2007 / 2009 / 2009).

Wegen der mannigfaltigen Verlaufsformen der Parkinson-assoziierten kognitiven Störung, die von einer langjährigen Persistenz diskreter Einbußen, über ein Beschwerdeprofil, das binnen weniger Jahre die Schwere eines demenziellen Syndroms erreicht (Aarsland et al. 2007 / 2011 / 2011, Williams-Gray et al. 2007 / 2009 / 2013), bis hin zu sogar vollständig regredienten (Pedersen et al. 2013, Santangelo et al. 2015), z.B. durch medikamentöse Nebenwirkungen und nicht-motorische Fluktuationen (Übersicht in: Beaulieu-Boire und Lang 2015) konfundierten Leistungsabweichungen reichen, empfiehlt es sich, idealerweise bereits in frühen Krankheitsstadien messbare Risikofaktoren zu definieren, welche Rückschlüsse auf die zu erwartende Störungsprogression erlauben. Einen vielversprechenden Beitrag hierzu kann die Validierung von Biomarkern, z.B. in Form von bildmorphologischen Charakteristika oder auch Liquorparametern leisten, welche möglicherweise Aufschluss über die Prädominanz des zugrundeliegenden neuropathologischen Substrats gibt und somit eine prognostische Einschätzung erlauben. In vorliegender Arbeit ließen insbesondere die Alzheimer-charakteristischen Liquormarker Rückschlüsse auf Schwere, Phänomenologie und Verlauf der kognitiven Dysfunktion zu. Die Tau-Parameter sowie auch die Amyloid-Beta₁₋₄₂-Konzentration bzw. das relative Verhältnis zwischen dem Gesamt-Tau- und A-Beta₁₋₄₂-Level variierten signifikant in Abhängigkeit der kognitiven Störungsschwere und waren vorwiegend mit dem Leistungsniveau in „kortikal“ anmutenden, vereinzelt aber auch „frontalen“ kognitiven Domänen korreliert. Sofern von der Annahme ausgegangen werden kann, dass die Abweichungen der in der Cerebrospinalflüssigkeit gemessenen Parameter eine direkte Konsequenz der neuropathologischen Mechanismen darstellt, lassen diese Ergebnisse

vermuten, dass in allen Stadien der kognitiven Dysfunktion (intakt, leicht beeinträchtigt, demenz) ein Anteil insbesondere jener Leistungseinbußen, welche nicht allein auf eine katecholaminerge Imbalance in fronto-striatalen Netzwerken rückführbar sind, durch das Ausmaß konkomitierender Alzheimer-Pathologie beeinflusst wird. Während die Tau-Parameter, möglicherweise aufgrund der langjährig konstant verbleibenden, erst als ein Resultat bereits fortgeschrittener Neurodegeneration ansteigenden Liquorkonzentration (Hall et al. 2015), keine frühen Kennzeichen eines drohenden kognitiven Leistungsverfalls darstellen, kann der CSF Amyloid-Beta₁₋₄₂-Konzentration ein hohes prognostischen Potential beigemessen werden. So war dieser Biomarker, bereinigt um potentiell konfundierende Faktoren, mit dem fortschreitenden Verfall sowohl einzelner kognitiver Funktionsbereiche als auch des globalen kognitiven Leistungsstatus assoziiert. Eine treffsichere Abgrenzung der hier untersuchten Demenzkrankheiten erlauben die Neurodegenerationsmarker nicht. Zwar konnten erwartungsgemäß signifikant stärker akzentuierte Abweichungen im Rahmen der Alzheimer-Krankheit festgestellt werden, Unterschiede zwischen der Lewy-Körper- und Parkinson-Demenz fanden sich jedoch nicht. Innerhalb der Demenz-Krankheiten ließ sich außerdem eine erhebliche Streubreite feststellen. Sowohl die Homogenität bzw. partiellen Überlappungen zwischen als auch die ausgeprägte Heterogenität innerhalb dieser Störungsbilder entkräftet die Annahme eindeutig abgrenzbarer nosologischer Entitäten und steht indes in guter Übereinstimmung mit der von einigen Autoren postulierten Hypothese eines gemeinsamen ätiopathologischen Ursachenspektrums (Aarsland et al. 2004, McKeith und Mosimann 2004, McKeith 2007). Auch die mit zunehmender Schwere Parkinson-assoziierter kognitiver Dysfunktion einhergehende graduelle Akzentuierung Alzheimer-charakteristischer Liquorabweichungen lässt sich gut auf diesem morphologischen Kontinuum einordnen, wobei das kognitiv intakte Leistungsniveau möglicherweise Ausdruck einer reinen oder zumindest vorherrschenden Parkinson-Pathologie darstellt und der zumeist globale kognitive Leistungsverfall der Parkinson-Demenz einer ausgeprägten neokortikalen Lewy-Körper-Pathologie und zusätzlichen Alzheimer-Läsionen entstammt (Apaydin et al. 2002, Jellinger et al. 2002, Kraybill et al. 2005, Sabbagh et al. 2009)

In vorliegenden Analysen konnte weder für die im Liquor noch im Serum gemessene Alpha-Synuclein-Konzentration signifikante Unterschiede zwischen den von divergentem kognitiven Störungsausmaß betroffenen Parkinson-Gruppen verzeichnet werden. In Zusammenschau mit der, möglicherweise einer mangelhaften Spezifität mehrheitlich angewandter Liquoranalysemethoden geschuldeten (Oeckl et al. 2016), sehr uneinheitlichen Evidenz in der Literatur (Compta et al. 2015, Stav et al. 2015, Yarnall et al. 2014), ist ein reliabler

(differential-)diagnostischer Beitrag sowie auch der prädiktive Wert dieses Biomarkers in Zweifel zu ziehen.

Bei einer Untergruppe der Parkinson-Patienten wurde außerdem $\alpha 1$ -Antitrypsin, ein weiterer vielversprechender Biomarker der Parkinson-Krankheit bzw. der in diesem Kontext entstehenden kognitiven Dysfunktion adressiert. Dabei konnten zum einen die von unserer Forschungsgruppe postulierten Belege einer im Rahmen der Parkinson-Demenz veränderten Liquorkonzentration der sauersten SerpinA1 Isoform repliziert werden (Halbgebauer et al. 2016, Jesse et al. 2012) sowie des Weiteren eine Korrelation zwischen diesem Liquormarker und der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit bzw. Umstellfähigkeit beobachtet werden. Der Beitrag dieses Biomarkers zur Diagnosestellung oder gar Vorhersage eines Parkinson-assoziierten kognitiven Leistungsverfalls kann auf Grundlage des aktuellen Erkenntnisstandes nur hypothetisch angenommen werden und bedarf zukünftig umfassender Reevaluation.

Ein weiterer Schwerpunkt vorliegender Arbeit lag in der kritischen Auseinandersetzung mit der prognostischen Aussagekraft des aktuellen Parkinson-MCI Konzeptes. Hierzu ist festzuhalten, dass mit der von Litvan et al. 2012 empfohlenen dichotomen Unterteilung sowie auch unter Anwendung der klassischen Parzellierung mnestischer und nicht-mnestischer Phänotypen (Winblad et al. 2004), sehr heterogene Störungsprofile zu einer Subgruppe vereint werden. Das betrifft z.B. primäre, also die Enkodierung und Speicherung betonende Gedächtnisdefizite und die bei einer Parkinson-Krankheit häufig nur mittelbaren, also auf Beeinträchtigungen exekutiver Steuerungsprozesse oder Aufmerksamkeitsleistungen beruhende Abrufstörungen. Vermutlich als Folge daraus ließen die gemäß den Kriterien generierten MCI-Subtypen in sich stark variierende, jedoch zwischen den Gruppen nicht signifikant divergente Verlaufsformen erkennen.

Von der Annahme ausgehend, dass nicht jegliche Form der im Rahmen einer Parkinson-Krankheit zu objektivierenden kognitiven Leistungsabweichung durch stete Progression einen drohenden demenziellen Verfall ankündigt, wurde mithilfe einer agglomerativen Clusteranalyse geprüft, ob sich in vorliegendem MCI-Kollektiv – in Erweiterung der empfohlenen MCI-Typisierung – eine Distinktion der traditionell als Kernmerkmale verstandenen „fronto-striatalen“ Defizitkonstellationen von „kortikalen“ Störungsbildern vornehmen lässt. Dabei wurden drei kognitive Prägnanztypen identifiziert, wobei die Mehrheit der Patienten den „subkortikalen“, also von prädominierenden exekutiven- wie Aufmerksamkeitsbeeinträchtigungen bei gleichzeitig im Wesentlichen intaktem Leistungsniveau in

„kortikalen“ Domänen gekennzeichneten Störungstypen zugeordnet wurden. Ein Drittel der Studienteilnehmer war von einer durch prominente primäre Gedächtniseinbußen und visuell-konstruktive Unsicherheiten geprägten Beschwerdekombination betroffen. In Konkordanz mit dem aus klinisch-pathologischen Forschungsarbeiten entstammenden Nachweis, dass eine hohe senile Plaquedichte und Taupathologie mit einem späten Erkrankungsbeginn sowie einem globalen, rasch fortschreitenden und früh einsetzenden kognitiven Leistungsverfall einhergehen (Halliday et al. 2008, Kraybill et al. 2005, Sabbagh et al. 2009), konnten auch in den a-posteriori Paarvergleichen der hier ermittelten kognitiven Prägnanztypen entsprechende Tendenzen beobachtet werden. Obschon diese nicht immer statistische Signifikanz erreichten, waren Patienten, die dem „kortikalen“ Phänotyp zugeordnet wurden, von einer deutlich aggressiveren Verlaufscharakteristik betroffen, erkrankten in höherem Lebensalter und wiesen eine geringere CSF-Amyloid-Beta₁₋₄₂-Konzentration, eine kürzere Krankheitsdauer sowie einen geringeren zeitlichen Abstand zwischen motorischer und kognitiver Erstsymptomatik auf. Die Annahme, dass die im Rahmen einer Parkinson-Krankheit entstehenden kognitiven Leistungseinbußen primär eine Folge der, gemäß dem charakteristischen topographischen wie zeitlichen Verlaufsmuster, erst in späten Krankheitsstadien auf neokortikale Strukturen übergreifenden, Alpha-Synuclein-Pathologie darstellt (Braak et al. 2002 / 2003), kann auf Grundlage vorliegender Beobachtungen natürlich nicht in Frage gestellt werden. Allerdings erheben die hier gewonnenen Hinweise auf die in Klinik und Verlauf derart unterschiedlichen kognitiven Prägnanztypen zumindest Zweifel an dem alleinigen kognitionsbezogenen Störungspotential einer reinen „Parkinson-Pathologie“. Die Überlegung, dass diese ursächlich ist für die bei einem überwiegenden Anteil der Parkinson-Patienten beobachtbaren, häufig relativ stabil verbleibenden „frontalen“ Leistungseinbußen, jedoch keinen hinreichenden Erklärungsansatz für ein derart globales und rasch progredientes kognitives Beschwerdeprofil – wie es im Rahmen des „kortikalen“ Prägnanztyps zu verzeichnen war – darstellt, erhält weitere Unterstützung durch Forschungsarbeiten, welche sowohl in Störungen der nigrostriatalen dopaminergen Transmission, als auch der Lewy-Körper-Pathologie zwar ein Korrelat frontal innervierter Leistungseinbußen, nicht aber eines umfassenden demenziellen Syndroms oder ausgeprägter hirnatropher Prozesse sehen (Cools et al. 2003, Jellinger 1997, Joelving et al. 2006, Kraybill et al. 2005, Mann und Snowden 1995). In diese Beobachtungen lassen sich auch die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse einordnen, welche für zwei auf die Integrität posterior-kortikaler wie temporomesialer Strukturen angewiesenen kognitiven Leistungsparameter sowie auch für die CSF-Amyloid-Beta₁₋₄₂-Konzentration, nicht jedoch für das Alpha-Synuclein-Level oder

Beeinträchtigungen in exekutiven- bzw. Aufmerksamkeitsdomänen eine signifikante Assoziation zu einem erhöhten Progressionsrisiko erkennen ließen.

Kritisch anzumerken ist hierbei jedoch der relativ kurze Beobachtungszeitraum vorliegender Studie. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch das prädominierend subkortikale Störungsmuster, in Folge der mildereren Verlaufsform, vermutlich erst in sehr späten Erkrankungsstadien, zu einem möglicherweise vergleichbaren Anteil wie umfassendere MCI-Phänotypen, das Ausmaß eines demenziellen Syndroms erreichen. Bei der Interpretation vorliegender Ergebnisse ist außerdem der relativ kleine Stichprobenumfang der einzelnen Patientengruppen zu berücksichtigen. Durch die herabgesetzte statistische Power steigt das Risiko eines Fehlers zweiter Art, also einen tatsächlich vorhandenen Effekt nicht zu erkennen und somit fälschlicherweise die Nullhypothese beizubehalten. Die geringe Stichprobengröße lag unter anderem in dem Bestreben begründet, im Rahmen der „valid-PDD“ Studie eine möglichst breite Patientenkohorte zu erfassen, also neben diskret beeinträchtigten auch demente und Parkinsonpatienten mit intaktem kognitiven Leistungsniveau sowie auch an anderen neurodegenerativen Erkrankungen leidende Studienteilnehmer zu rekrutieren. Ferner ist ein relativ hoher Verlaufsverlust zu monieren, welcher zum einen die Beobachtungszahl in den longitudinalen Analysen dezimierte, zum anderen die Gefahr einer Ergebnisverzerrung birgt. In etwa ein Drittel der ursprünglichen Parkinson-Kohorte trat im Verlauf des zweijährigen Beobachtungszeitraumes von einer weiterführenden Studienteilnahme zurück. Hierbei wurden diverse Gründe angegeben. Zumeist lehnten Patienten bzw. dessen Angehörige aufgrund der fortgeschrittenen Symptomatik und der damit einhergehenden herabgesetzten psychophysischen Belastbarkeit die doch sehr umfangreichen Untersuchungen ab. Ein Vergleich der zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung erhobenen klinischen, demographischen, neurochemischen und kognitiven Variablen ergab allerdings keine relevanten Unterschiede zwischen den in der Studie verbliebenen und den frühzeitig ausgetretenen Probanden.

Zusammenfassend lassen sich aus vorliegender Arbeit folgende Erkenntnisse sowie praktische Implikationen ableiten: Die Neurodegenerationsmarker t-Tau, p-Tau, Amyloid-Beta₁₋₄₂ sowie der t-Tau / A-Beta₁₋₄₂ Verhältniswert können die Diagnosestellung kognitiver Funktionsstörung im Rahmen der Parkinson-Krankheit stützen. Insbesondere die A-Beta₁₋₄₂-Konzentration gibt außerdem Aufschluss über die zu erwartende Störungsprogredienz.

Die Parkinson-assoziierte leichte kognitive Störung umfasst mannigfaltige klinische Erscheinungsbilder und Verlaufscharakteristika, wobei dem „kortikal“ anmutenden, Dopamin-

unabhängigen Beschwerdepfeil eine besonders hohe Progresswahrscheinlichkeit inhärent ist. Dieses stellt folglich, in Abgrenzung zu der zumeist konstant verbleibenden prädominierend fronto-striatalen Dysfunktion, vermutlich eher ein Prodromalstadium der Parkinson-Demenz dar oder deutet zumindest auf einen rasch einsetzenden, komplexeren und aggressiv verlaufenden kognitiven Leistungsverfall hin. Sinn eines MCI-Konzeptes sollte es sein jene Patienten zu identifizieren, die ein hohes Risiko haben, eine Demenz zu entwickeln. Zu einer treffsicheren Einschätzung des Konversionsrisikos kann eine differenzierte neuropsychologische Leistungsobjektivierung insbesondere dann beitragen, wenn jene kognitiven Funktionsbereiche besondere Berücksichtigung erfahren, die eine Dissoziation „kortikaler“ und „subkortikaler“ Störungskonstellationen erlauben und somit möglicherweise auch Verdachtsmomente auf das primäre neurobiologische Substrat zulassen. Durch die in aktuellen PD-MCI Diagnosekriterien empfohlenen dichotomen Subgruppierung sowie auch der klassischen Einteilung mnestischer und nicht-mnestischer Phänotypen werden jedoch ebendiese Funktionseinbußen zu einer Subgruppe integriert, wodurch wertvolle prognostische Information verloren geht. Im klinischen Kontext kann demgemäß vielmehr die ebenfalls von Litvan et al. (2012) vorgeschlagene Spezifizierung aller bei der jeweiligen Person betroffenen Leistungsdomänen empfohlen werden. Angesichts der zu erwartenden sehr kleinen Gruppengrößen scheint diese jedoch von zweifelhafter wissenschaftlicher Praktikabilität. Ziel zukünftiger Forschungsarbeit sollte sein, anhand ausgedehnter Beobachtungszeiträume und idealerweise in disziplinübergreifender Vorgehensweise, neurokognitive, aber auch klinische, neurochemische und bildmorphologische Kennzeichen eines fortschreitenden kognitiven Leistungsverfalls zu validieren, um den bislang noch relativ breit gefassten, beschreibenden PD-MCI Begriff durch die Definition heterogener, in ihrem klinischen Erscheinungsbild, Verlaufscharakteristik und möglicherweise auch der Prädominanz zugrundeliegender neurobiologischer Mechanismen unterscheidbarer Phänotypen zu ergänzen. Der kognitive Leistungsabbau im Rahmen der Parkinson-Krankheit folgt keinem linearen Progress. Interindividuell stark variable, von wenigen Jahren bis hin zu mehreren Jahrzehnten reichende Phasen geringgradiger Veränderung oder gar stabilen geistigen Leistungsniveaus werden ab einem gewissen Zeitpunkt von einem rapiden Abbau abgelöst (Aarsland et al. 2007 / 2011). Das verdeutlicht die Notwendigkeit Merkmale zu definieren, anhand derer sich nicht nur vermuten lässt ob, sondern auch wann ein demenzieller Leistungsverfall einsetzen wird. Dafür sollten in Erweiterung der hier überwiegend retrospektiv erhobenen Zeitpunkte der initialen Diagnosestellung und kognitiven Erstsymptomatik, potentielle Biomarker in einer Kohorte erstmalig diagnostizierter Parkinson-Patienten longitudinal geprüft werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Thema: Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist häufig von kognitiven Beeinträchtigungen begleitet, die bei einem gewissen Anteil der Betroffenen auch das Ausmaß und den Umfang einer Demenz erreichen können. Die kognitiven Beschwerdemuster sind heterogen und können weit über die traditionell als Schlüsselkomponenten beschriebenen „frontalen“ Einbußen hinausgehen. Obschon das „Mild cognitive impairment“ (MCI) einen Risikofaktor für die Entwicklung der Parkinson-Demenz (PDD) darstellt, muss nicht jegliche Form diskreter Leistungsabweichung einem linearen Progress folgen. Es werden vielfältige Verlaufsformen beobachtet, welche von rasch fortschreitenden bis hin zu über Jahrzehnte anhaltend auf diskretem Niveau verbleibenden Leistungseinbußen reichen können. Das verdeutlicht die Notwendigkeit, prädiktive Merkmale zu definieren, die eine Einschätzung des Konversionsrisikos erlauben. *Methode:* Im Rahmen vorliegender longitudinaler Forschungsarbeit wurde ein Patientenkollektiv, bestehend aus 77 Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (PD) sowie 14 von einer Lewy-Körper- (DLB) und 13 von einer Alzheimer-Demenz (AD) betroffenen Studienteilnehmer, umfassend hinsichtlich soziodemographischer, klinischer, neurokognitiver sowie neurochemischer Merkmale untersucht. Neben deskriptiven sowie gruppenvergleichenden Analysen des kognitiven Beschwerdepfils in Querschnitt und Verlauf, lag ein Interessensschwerpunkt in der Evaluation wechselseitiger Zusammenhänge zwischen Parkinson-assoziiierter kognitiver Dysfunktion und den Liquorparametern Gesamt (t)-Tau, phosphoryliertes (p)-Tau, Amyloid (A)-Beta₁₋₄₂, A-Beta₁₋₄₀, Alpha-Synuclein und α 1-Antitrypsin. Mithilfe einer agglomerativen Clusteranalyse wurde geprüft, ob sich in der PD-MCI-Gruppe „klassische“ also „subkortikal-exekutive“ Dominanzformen von einer „kortikalen“ Defizitkonstellation abgrenzen lassen, und sich diese hinsichtlich ihrer Verlaufscharakteristik unterscheiden. Schließlich wurden auf Grundlage einer multiplen Regressionsanalyse mit sequentieller Rückwärtselimination jene kognitiven, klinischen, demographischen und neurochemischen Merkmale identifiziert, welche im Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung ein rasches Fortschreiten des kognitiven Leistungsverfalls prädiktieren.

Ergebnisse: Neben den sowohl in der PD-MCI- als auch der PDD-Gruppe vorherrschenden Beeinträchtigungen exekutiver- und / oder Aufmerksamkeitsfunktionen, waren bei einem Großteil der Patienten auch mnestiche Leistungseinbußen zu erheben. Außerdem zeigten sich, wenngleich bei PD-MCI-Patienten zu einem deutlich geringeren Anteil, auch sprachliche wie visuell-räumliche Beeinträchtigungen. Erwartungsgemäß war bei AD-Patienten die geringste A-Beta₁₋₄₂-Konzentration sowie die höchste Ausprägung der Tau-Parameter und t-

Tau / A-Beta₁₋₄₂ Ratio zu verzeichnen, gefolgt von der PDD- sowie DLB-Gruppe und den nicht dementen Parkinson-Gruppen. Der Vergleich der Parkinson-Gruppen ergab, mit Ausnahme der t-Tau-Konzentration, signifikante Gruppenunterschiede zwischen der PDD- und der PD-NC- sowie auch PD-MCI-Gruppe. Die Unterschiede zwischen der DLB- und PDD-Gruppe erreichten keine statistische Relevanz. Unter Kontrolle potentiell konfundierender Faktoren konnten in partiellen Korrelationsanalysen Assoziationen zwischen den Neurodegenerationsmarkern und posterior-kortikal zu verortenden kognitiven Beeinträchtigungen aber z.T. auch exekutiven Kennwerten eruiert werden. In der longitudinalen Beobachtung war v.a. die A-Beta₁₋₄₂-Konzentration mit dem Störungsprogress sowohl in spezifischen kognitiven Domänen aber auch dem globalen kognitiven Leistungsniveau korreliert. Die Clusteranalyse ergab zwei „subkortikal“ anmutende Prägnanztypen mit prominenten exekutiven- wie Aufmerksamkeitsdefiziten und einen „kortikalen“ Phänotyp mit besonders akzentuierten „primär“ mnestischen Beeinträchtigungen sowie dem schwächsten Leistungsniveau im Bereich der konstruktiven Praxis. Der „kortikale“ Phänotyp war außerdem charakterisiert durch einen rascher progredienten und früher einsetzenden kognitiven Leistungsverfall, ein höheres Alter bei Erkrankungsbeginn sowie eine kürzere Krankheitsdauer. In der multiplen Regressionsanalyse erwiesen sich die A-Beta₁₋₄₂-Konzentration sowie das Leistungsniveau im Boston-Naming-Test und dem nonverbalen Gedächtnisabruf als signifikante Prädiktoren eines fortschreitenden kognitiven Leistungsverfalls. *Diskussion und Schlussfolgerung:* Das breite kognitive Störungsspektrum sowie die mannigfaltigen Verlaufscharakteristika lassen distinkte ätiologische Mechanismen der Parkinson-assoziierten kognitiven Dysfunktion vermuten. Die hier erhobenen Assoziationen zwischen den Neurodegenerationsmarkern und Ausmaß, Phänomenologie sowie Progredienz kognitiver Störung deuten auf ein diagnostisches sowie, insbesondere im Falle der A-Beta₁₋₄₂-Konzentration, auch auf ein prädiktives Potential des Alzheimer-charakteristischen Liquorprofils hin und legen den Verdacht nahe, dass konkomitierende Alzheimer-Veränderungen ein relevantes Korrelat Parkinson-assoziierten kognitiven Leistungsverfalls darstellen. Der möglicherweise auch einem höheren Ausmaß zusätzlicher Pathologie entstammende globale und rasch fortschreitende „kortikale“ MCI-Phänotyp stellt in Abgrenzung zu der stabiler verbleibenden fronto-striatalen Dysfunktion vermutlich eher ein Prodromalstadium der Parkinson-Demenz dar. Das aktuell breit gefasste PD-MCI Konzept, dessen Parzellierungsempfehlungen von fraglichem prognostischem Wert sind, sollte um die Definition von Merkmalen sowie Phänotypen ergänzt werden, die Rückschlüsse auf den zu erwartenden Störungsverlauf zulassen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, Lim NG, Tandberg E: Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 14(10): 866-874 (1999)
- 2 Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P: Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 56(6): 730-736 (2001)
- 3 Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith IG: A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 16(5): 528-536 (2001)
- 4 Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C: Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 72(6): 708-712 (2002)
- 5 Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A: Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of Neurology* 60(3): 387-392 (2003)
- 6 Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP: Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: Comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 74(9): 1215-1220 (2003)
- 7 Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, Kragh-Sørensen P: The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Archives of Neurology* 61(12): 1906-1911 (2004)
- 8 Aarsland D, Ballard CG, Halliday G: Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies the same entity?. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 17(3): 137-145 (2004)
- 9 Aarsland D, Zaccai J, Brayne C: A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 20(10): 1255-1263 (2005)

- 10 Aarsland D, Kvaløy JT, Andersen K, Larsen JP, Tang MX, Lolk A, Kragh-Sørensen P, Marder K: the effect of age of onset of PD on risk of dementia. *Journal of Neurology* 254(1): 38-45 (2007)
- 11 Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, Norwegian ParkWest Study Group: Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: The Norwegian ParkWest Study. *Neurology* 72(13): 1121-1126 (2009)
- 12 Aarsland D, Brønnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, Burn D, Barone P, Pagonabarraga J, Allcock L, Santangelo G, Foltynie T, Janvin C, Larsen JP, Barker RA, Emre M: Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 75(12): 1062-1069 (2010)
- 13 Aarsland D, Brønnick K, Fladby T: Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 11(4): 371-378 (2011)
- 14 Aarsland D, Muniz G, Matthews F: Nonlinear decline of mini-mental state examination in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 26(2): 334-337 (2011)
- 15 Albert MS, De Kosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Creighton HP: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7(3): 270-279 (2011)
- 16 Alexander GE, DeLong MR, Strick PL: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience* 9(1): 357-381 (1986)
- 17 Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kalayam B, Kakuma T, Gabrielle M, Sirey JA, Hull J: Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Archives of General Psychiatry* 57(3): 285-290 (2000)
- 18 Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D: Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 21(8): 1123-1130 (2006)
- 19 Alves G, Brønnick K, Aarsland D, Blennow K, Zetterberg H, Ballard C, Kurz MW, Andreasson U, Tysnes OB, Larsen JP, Mulugeta E: CSF amyloid- β and tau proteins, and

- cognitive performance, in early and untreated Parkinson's Disease: the Norwegian Park-West study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 81(10): 1080-1086 (2010)
- 20 Alves G, Lange J, Blennow K, Zetterberg H, Andreasson U, Førlund MG, Tysnes OB, Larsen JP, Pedersen KF: CSF A β 42 predicts early-onset dementia in Parkinson disease. *Neurology* 82(20): 1784-1790 (2014)
 - 21 Andersson M, Zetterberg H, Minthon L, Blennow K, Londos E: The cognitive profile and CSF biomarkers in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 26(1): 100-105 (2011)
 - 22 Andreasen N, Vanmechelen E, Van de Voorde A, Davidsson P, Hesse C, Tarvonen S, R  ih   I, Sourander L, Winblad B, Blennow K: Cerebrospinal fluid tau protein as a biochemical marker for Alzheimer's disease: a community based follow up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 64(3): 298-305 (1998)
 - 23 Andreasen N, Hesse C, Davidsson P, Minthon L, Wallin A, Winblad B, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K: Cerebrospinal fluid β -amyloid(1-42) in Alzheimer's disease: differences between early- and late-onset AD and stability during the course of disease. *Archives of Neurology* 56(6): 673-680 (1999)
 - 24 Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Dickson DW: Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Archives of Neurology* 59(1): 102-112 (2002)
 - 25 Apostolova L, Alves G, Hwang KS, Babakchian S, Bronnick KS, Larsen JP, Thompson PM, Chou YY, Tysnes OB, Vefring HK, Beyer MK: Hippocampal and ventricular changes in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging* 33(9): 2113-2124 (2012)
 - 26 Armstrong RA, Cairns NJ, Lantos PL: Beta-amyloid deposition in the temporal lobe of patients with dementia with Lewy bodies: comparison with non-demented cases and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 11(4): 187-192 (2000)
 - 27 Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, Boxer AL, Dickson DW, Grossman M, Hallett M, Josephs KA, Kertesz A, Lee SE, Miller BL, Reich SG, Riley DE, Tolosa E, Tröster AI, Vidailhet M, Weiner WJ: Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 80(5): 496-503 (2013)

- 28 Bacher J, Pöge A, Wenzig K (Hrsg.): Clusteranalyse: Anwendungsorientierte Einführung in Klassifikationsverfahren. 3. Aufl., Oldenbourg Wissenschaftsverlag GmbH, München, S. 457-502 (2010)
- 29 Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R (Hrsg.): Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung. 10. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg, New York, S. 45-116 (2003)
- 30 Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R (Hrsg.): Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung. 14. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 453-516 (2016)
- 31 Bäckström DC, Domellöf ME, Linder J, Olsson B, Öhrfelt A, Trupp M, Zetterberg H, Blennow K, Forsgren L: Cerebrospinal Fluid Patterns and the Risk of Future Dementia in Early, Incident Parkinson Disease. *JAMA Neurology* 72(10): 1175-1182 (2015)
- 32 Ballard CG, Aarsland D, McKeith IG, O'Brien JT, Gray A, Cormack F, Burn D, Cassidy T, Starfeldt R, Larsen J-P, Brown R, Tovee M: Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology* 59(11): 1714-1720 (2002)
- 33 Barris RW, Schuman HR: Bilateral anterior cingulate gyrus lesions. Syndrome of the anterior cingulate gyri. *Neurology* 3(1): 44-52 (1953)
- 34 Beasley TM, Schumacker RE: Multiple Regression Approach to Analyzing Contingency Tables: Post Hoc and Planned Comparison Procedures. *The Journal of Experimental Education* 64(1): 79-93 (1995)
- 35 Beaulieu-Boire I, Lang AE: Behavioral effects of levodopa. *Movement Disorders* 30(1): 90-102 (2015)
- 36 Benke T, Delazer M, Bartha L, Auer A: Basal ganglia lesions and the theory of fronto-subcortical loops: neuropsychological findings in two patients with left caudate lesions. *Neurocase* 9(1): 70-85 (2003)
- 37 Blennow K, Wallin A, Ågren H, Spenger C, Siegfried J, Vanmechelen E: Tau protein in cerebrospinal fluid. *Molecular and Chemical Neuropathology* 26(3): 231-245 (1995)
- 38 Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H: Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology* 6(3): 131-141 (2010)
- 39 Blennow K, Zetterberg H: Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *Journal of Internal Medicine* 284(6): 643-663 (2018)

- 40 Bliwise DL, Trotti LM, Greer SA, Juncos JJ, Rye DB: Phasic muscle activity in sleep and clinical features of Parkinson disease. *Annals of Neurology* 68(3): 353-359 (2010)
- 41 Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE: Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Movement Disorders* 16(4): 622-630 (2001)
- 42 Boeve BF, Lang AE, Litvan I: Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Annals of Neurology*: 54(5): 15-19 (2003)
- 43 Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Benarroch EE, Ahlskog JE, Smith GE, Caselli RC, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin S-C, Young T, Wszolek Z, Schenck CH, Mahowald MW, Castillo PR, Del Tredici K, Braak H: Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 130(11): 2770-2788 (2007)
- 44 Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco L, Lopresti B, Koeppe RA, Davis J, Mathis CA, Moore RY, DeKosky ST: Cortical cholinergic function is more severely affected in Parkinsonian dementia than in Alzheimer's Disease: an in vivo PET study. *Archives of Neurology* 60: 1745-1748 (2003)
- 45 Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivanco LS, Lopresti BJ, Constantine GM, Mathis CA, Davis JG, Moore RY, DeKosky ST: Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of Neurology* 253(2): 242-247 (2006)
- 46 Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Constantine GM, Mathis CA, Moore RY: Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 78(6): 641-643 (2007)
- 47 Bohnen NI, Albin RL: The cholinergic system and Parkinson disease. *Behavioural Brain Research* 221(2): 564-573 (2011)
- 48 Borghi R, Marchese R, Negro A, Marinelli L, Forloni G, Zaccheo D, Abbruzzese G, Tabaton M: Full length α -synuclein is present in cerebrospinal fluid from Parkinson's disease and normal subjects. *Neuroscience Letters* 287(1): 65-67 (2000)

- 49 Bortz J (Hrsg.): Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 6. Aufl., Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 181-242 (2005)
- 50 Bortz J, Schuster C (Hrsg.): Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 7. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 117-136 (2010 a)
- 51 Bortz J, Schuster C (Hrsg.): Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 7. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 453-470 (2010 b)
- 52 Bothe MR, Uttner I, Otto M: Sharpening the boundaries of Parkinson-associated dementia: recommendation for a neuropsychological diagnostic procedure. *Journal of Neural Transmission* 117(3): 353-367 (2010)
- 53 Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica* 82(4): 239-259 (1991)
- 54 Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U: Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *Journal of Neurology* 249(3): III/1-III/5 (2002)
- 55 Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Steur ENJ, Braak E: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 24(2): 197-211 (2003)
- 56 Braak H, Rüb U, Steur EJ, Del Tredici K, de Vos RAI: Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 64(8): 1404-1410 (2005)
- 57 Braak H, Zetterberg H, Del Tredici K, Blennow K: Intraneuronal tau aggregation precedes diffuse plaque deposition, but amyloid- β changes occur before increases of tau in cerebrospinal fluid. *Acta Neuropathologica* 126(5): 631-641 (2013)
- 58 Braver TS, Barch DM, Gray JR, Molfese DL, Snyder A: Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of frequency, inhibition and errors. *Cerebral Cortex* 11(9): 825-836 (2001)
- 59 Brück A, Kurki T, Kaasinen V, Vahlberg T, Rinne JO: Hippocampal and prefrontal atrophy in patients with early non-demented Parkinson's disease is related to cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 75(10): 1467-1469 (2004)

- 60 Brunnström H, Hansson O, Zetterberg H, Londos E, Englund E: Correlations of CSF tau and amyloid levels with Alzheimer pathology in neuropathologically verified dementia with Lewy bodies. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 28(7): 738-744 (2013)
- 61 Buddhala C, Campbell MC, Perlmutter JS, Kotzbauer PT: Correlation between decreased CSF α -synuclein and A β 1–42 in Parkinson disease. *Neurobiology of Aging* 36(1): 476-484 (2015)
- 62 Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, Zinkowski R, Alafuzoff I, Teipel SJ, DeBernardis J, Kerkman D, McCulloch C, Soinen H, Hampel H: CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain* 129(11): 3035-3041 (2006)
- 63 Buongiorno M, Antonelli F, Compta Y, Fernandez Y, Pavia J, Lomeña F, Ríos J, Ramírez I, García JR, Soler M, Cámara A, Fernández M, Basora M, Salazar F, Sanchez-Etayo G, Valldeoriola F, Barrio JR, Martí MJ: Cross-Sectional and Longitudinal Cognitive Correlates of FDDNP PET and CSF Amyloid- β and Tau in Parkinson's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 55(3): 1261-1272 (2017)
- 64 Burn DJ: Depression in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 9(3): 44-54 (2002)
- 65 Burn DJ, Rowan EN, Minett T, Sanders J, Myint P, Richardson J, Thomas A, Newby J, Reid J, O'Brien JT, McKeith IG: Extrapyrmidal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: A cross-sectional comparative study. *Movement Disorders* 18(8): 884-889 (2003)
- 66 Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG: Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 77(5): 585-589 (2006)
- 67 Cahn-Weiner DA, Sullivan EV, Shear PK, Fama R, Lim KO, Yesavage JA, Tinklenberg JR, Pfefferbaum A: Brain structural and cognitive correlates of clock drawing performance in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society* 5(6): 502-509 (1999)
- 68 Caltagirone C, Carlesimo A, Nocentini U, Vicari S: Defective concept formation in parkinsonians is independent from mental deterioration. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 52(3): 334-337 (1989)

- 69 Camicioli R, Moore MM, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA: Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Movement Disorders* 18(7): 784-790 (2003)
- 70 Carlesimo GA, Piras F, Assogna F, Pontieri FE, Caltagirone C, Spalletta G: Hippocampal abnormalities and memory deficits in Parkinson disease: a multimodal imaging study. *Neurology* 78(24): 1939-1945 (2012)
- 71 Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD: Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280(5364): 747-749 (1998)
- 72 Caspell-Garcia C, Simuni T, Tosun-Turgut D, Wu IW, Zhang Y, Nalls M, Singleton A, Shaw LA, Kang J-H, Trojanowski JQ, Siderowf A, Coffey C, Lasch S, Aarsland D, Burn D, Chahine LM, Espay AJ, Foster ED, Hawkins KA, Litvan I, Richard I, Weintraub D, Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI): Multiple modality biomarker prediction of cognitive impairment in prospectively followed de novo Parkinson disease. *PLoS One* 12(5): e0175674 (2017)
- 73 Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabbagh MN, Hentz JG, Noble B, Evidente VGH, Shill HA, Adler CH: Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 22(9): 1272-1277 (2007)
- 74 Chan F, Armstrong IT, Pari G, Riopelle RJ, Munoz DP: Deficits in saccadic eye-movement control in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 43(5): 784-796 (2005)
- 75 Charcot JM: Lecture on paralysis agitans. In: Sigerson G (Hrsg.): *Lectures on the disease of the nervous system*. 2. Aufl., The New Syddenham Society, London, S. 130-156 (1877)
- 76 Cohen J: *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Lawrence Erlbaum Associates, New York, S. 82 (1988)
- 77 Colosimo C, Hughes AJ, Kilford L, Lees AJ: Lewy body cortical involvement may not always predict dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 74(7): 852-856 (2003)
- 78 Compta Y, Martí MJ, Ibarretxe-Bilbao N, Junqué C, Valldeoriola F, Muñoz E, Ezquerro M, Ríos J, Tolosa E: Cerebrospinal tau, phospho-tau, and beta-amyloid and

- neuropsychological functions in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 24(15): 2203-2210 (2009)
- 79 Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Vandrovcova J, Holton JL, Collins C, Lashley T, Kallis C, Williams DR, de Silvia R, Lees AJ, Revesz T: Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important?. *Brain* 134(5): 1493-1505 (2011)
- 80 Compta Y, Pereira JB, Ríos J, Ibarretxe-Bilbao N, Junqué C, Bargalló N, Cámara A, Buongiorno M, Fernández M, Pont-Sunyer C, Martí MJ: Combined dementia-risk biomarkers in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Parkinsonism & Related Disorders* 19(8): 717-724 (2013)
- 81 Compta Y, Valente T, Saura J, Segura B, Iranzo A, Serradell M, Junqué C, Tolosa E, Valldeoriola F, Muñoz E, Santamaria J, Cámara A, Fernández M, Fortea J, Buongiorno M, Molinuevo JL, Bargalló N, Martí MJ: Correlates of cerebrospinal fluid levels of oligomeric- and total- α -synuclein in premotor, motor and dementia stages of Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 262(2): 294-306 (2015)
- 82 Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW: Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cerebral Cortex* 11(12): 1136-1143 (2001)
- 83 Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW: L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 41(11): 1431-1441 (2003)
- 84 Cools R, Ivry RB, D'Esposito M: The human striatum is necessary for responding to changes in stimulus relevance. *Journal of Cognitive Neuroscience* 18(12): 1973-1983 (2006)
- 85 Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman GL, Petersen SE: Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *Journal of Neuroscience* 11(8): 2383-2402 (1991)
- 86 Cormack F, Aarsland D, Ballard C, Tovee MJ: Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 19(4): 371-377 (2004)

- 87 Costa A, Peppe A, Dell'Agnello G, Caltagirone C, Carlesimo GA: Dopamine and cognitive functioning in de novo subjects with Parkinson's disease: effects of pramipexole and pergolide on working memory. *Neuropsychologia* 47(5): 1374-1381 (2009)
- 88 Cotelli M, Borroni B, Manenti R, Zanetti M, Arévalo A, Cappa SF, Padovani A: Action and object naming in Parkinson's disease without dementia. *European Journal of Neurology* 14(6): 632-637 (2007)
- 89 Cronin-Golomb A, Corkin S, Growdon JH: Impaired problem solving in Parkinson's disease: Impact of a set-shifting deficit. *Neuropsychologia* 32(5): 579-593 (1994)
- 90 Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S: Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change – report of a national institute of mental health work group. *Developmental Neuropsychology* 2(4): 261-276 (1986)
- 91 Crucian GP, Barrett AM, Burks DW, Riestra AR, Roth HL, Schwartz RL, Triggs WJ, Bowers D, Friedman W, Greer M, Heilman KM: Mental object rotation in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society* 9(7): 1078-1087 (2003)
- 92 Cummings JL: Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology* 50(8): 873-880 (1993)
- 93 Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B: Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopa therapy. *Neuropsychologia* 40(13): 2257-2267 (2002)
- 94 Dalrymple-Alford JC, Livingston L, MacAskill MR, Graham C, Melzer TR, Porter RJ, Watts R, Anderson TJ: Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 26(4): 629-636 (2011)
- 95 Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa RD, Damasio AR: A neural basis for lexical retrieval. *Nature* 380(6574): 499-505 (1996)
- 96 Damasio H, Tranel D, Grabowski T, Adolphs R, Damasio A: Neural systems behind word and concept retrieval. *Cognition* 92(1-2): 179-229 (2004)
- 97 Davidson PS, Anaki D, Saint-Cyr JA, Chow TW, Moscovitch M: Exploring the recognition memory deficit in Parkinson's disease: estimates of recollection versus familiarity. *Brain* 129(7): 1768-1779 (2006)

- 98 De Lau LM, Breteler MM: Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 5(6): 525-535 (2007)
- 99 DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) und DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde): S3-Leitlinie "Demenzen". (2009) <http://www.dggpp.de/documents/s3-leitlinie-demenz-kf.pdf> [30.08.2018]
- 100 Diehl J, Monsch AU, Aebi C, Wagenpfeil S, Krapp S, Grimmer T, Seeley W, Förstl H, Kurz A: Frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer's disease: the contribution of standard neuropsychological tests to differential diagnosis. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 18(1): 39-44 (2005)
- 101 Dimitrov M, Grafman J, Soares AHR, Clark K: Concept formation and concept shifting in frontal lesion and Parkinson's disease patients assessed with the California Card Sorting Test. *Neuropsychology* 13(1): 135-143 (1999)
- 102 Domellöf ME, Elgh E, Forsgren L: The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naive newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 26(12): 2183-2189 (2011)
- 103 Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM: Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 68(5): 384-386 (2007)
- 104 Doubleday EK, Snowden JS, Varma AR, Neary D: Qualitative performance characteristics differentiate dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 72(5): 602-607 (2002)
- 105 Dubois B, Pillon B: Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 244(1): 2-8 (1997)
- 106 Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, Dickson D, Duyckaerts C, Cummings J, Gauthier S, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, Mizuno Y, McKeith IG, Olanow CW, Poewe W, Sampaio C, Tolosa E, Emre M: Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Movement Disorders* 22(16): 2314-2324 (2007)
- 107 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien JT, Pasquier F, Robert

- P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P: Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology* 6(8): 734–746 (2007)
- 108 Durbin J, Watson GS: Testing for serial correlation in least squares regression. II. *Biometrika* 38(1-2): 159-177 (1951)
- 109 Emre M: What causes mental dysfunction in Parkinson's disease?. *Movement Disorders* 18(6): 63-71 (2003)
- 110 Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith IG, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B, Goldman J: Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 22(12): 1689-1707 (2007)
- 111 Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, Brown D: Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Advances in Neurology* 65: 115-38 (1995)
- 112 Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, Dence CS, Shah AR, LaRossa GN, Spinner ML, Klunk WE, Mathis CA, DeKosky ST, Morris JC, Holtzman DM: Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid A β 42 in humans. *Annals of Neurology* 59(3): 512-519 (2006)
- 113 Fearnley JM, Lees AJ: Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114(5): 2283-2301 (1991)
- 114 Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M: Hallucinations in Parkinson's disease. *Brain* 123(4): 733-745 (2000)
- 115 Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Knopman D, Graff-Radford N, Parisi J, Dickson DW: DLB fluctuations specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology* 62(2): 181-187 (2004)
- 116 Field A (Hrsg.): *Discovering Statistics using SPSS for Windows*. Sage Publications, London Thousand Oaks New Delhi, S. 274-276 (2000)
- 117 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12(3): 189-198 (1975)

- 118 Förster S, Teipel S, Zach C, Rominger A, Cumming P, la Fougere C, Yakushev I, Haslbeck M, Hampel H, Bartenstein P, Bürger K: FDG-PET mapping the brain substrates of visuo-constructive processing in Alzheimer's disease. *Journal of Psychiatric Research* 44(7): 462-469 (2010)
- 119 Förstl H, Kurz A, Hartmann T: Alzheimer-Demenz. In: Förstl H (Hrsg.): *Demenzen in Theorie und Praxis*. 3. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 47-72 (2011)
- 120 Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompre S, Carrier J, Montplaisir J: REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 59(4): 585-589 (2002)
- 121 Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, Desjardins C, Massicotte-Marquez J, Panisset M, Montplaisir J: Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 66(1): 39-47 (2009)
- 122 Gai WP, Halliday GM, Blumberg PC, Geffen LB, Blessing WW: Substance P-containing neurons in the mesopontine tegmentum are severely affected in Parkinson's disease. *Brain* 114(5): 2253-2267 (1991)
- 123 Galvin JE, Pollack J, Morris JC: Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology* 67(9): 1605-1611 (2006)
- 124 Gao L, Tang H, Nie K, Wang L, Zhao J, Gan R, Huang J, Zhu R, Feng S, Zhang Y, Wang L: Cerebrospinal fluid alpha-synuclein as a biomarker for Parkinson's disease diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuroscience* 125(9): 645-654 (2015)
- 125 Garcia-Diaz AI, Segura B, Baggio HC, Marti MJ, Valldeoriola F, Compta Y, Vendrell P, Bargallo N, Tolosa E, Junque C: Structural MRI correlates of the MMSE and pentagon copying test in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 20(12): 1405-1410 (2014)
- 126 Gershberg FB, Shimamura AP: Impaired use of organizational strategies in free recall following frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 33(10): 1305-1333 (1995)
- 127 Giasson BI, Forman MS, Higuchi M, Golbe LI, Graves CL, Kotzbauer PT, Trojanowski JQ, Lee VMY: Initiation and synergistic fibrillization of tau and alpha-synuclein. *Science* 300(5619): 636-640 (2003)

- 128 Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A, Sambrook MA, Bannister P: Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 62(3): 243-252 (1997)
- 129 Goedert M, Spillantini MG: Lewy body diseases and multiple system atrophy as α -synucleinopathies. *Molecular Psychiatry* 3: 462-465 (1998)
- 130 Goldman JG, Stebbins GT, Dinh V, Bernard B, Merkitich D, Goetz CG: Visuo-perceptive region atrophy independent of cognitive status in patients with Parkinson's disease with hallucinations. *Brain* 137(3): 849-859 (2014)
- 131 Gollin PA, Kalaria RN, Eikelenboom P, Rozemuller A, Perry G: Alpha 1-antitrypsin and alpha 1-antichymotrypsin are in the lesions of Alzheimer's disease. *Neuroreport* 3(2): 201-203 (1992)
- 132 Gómez-Tortosa E, Newell K, Irizarry MC, Albert M, Growdon JH, Hyman BT: Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 53(6): 1284-1284 (1999)
- 133 Gómez-Tortosa E, Gonzalo I, Fanjul S, Sainz MJ, Cantarero S, Cemillán C, Yébenes JG, del Ser T: Cerebrospinal fluid markers in dementia with lewy bodies compared with Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 60(9): 1218-1222 (2003)
- 134 Gong CX, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K: Post-translational modifications of tau protein in Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission* 112(6): 813-838 (2005)
- 135 Grahn JA, Parkinson JA, Owen AM: The role of the basal ganglia in learning and memory: neuropsychological studies. *Behavioural Brain Research* 199(1): 53-60 (2009)
- 136 Grimmer T, Riemenschneider M, Förstl H, Henriksen G, Klunk WE, Mathis CA, Shiga T, Wester H-J, Kurz A, Drzezga A: Beta amyloid in Alzheimer's disease: increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid. *Biological Psychiatry* 65(11): 927-934 (2009)
- 137 Halbgebauer S, Nagl M, Klafki H, Haußmann U, Steinacker P, Oeckl P, Kassubek J, Pinkhardt E, Ludolph AC, Soininen H, Herukka S-K, Wiltfang J, Otto M: Modified serpinA1 as risk marker for Parkinson's disease dementia: Analysis of baseline data. *Scientific Reports* 6: 26145 (2016)
- 138 Hall S, Surova Y, Öhrfelt A, Zetterberg H, Lindqvist D, Hansson O: CSF biomarkers and clinical progression of Parkinson disease. *Neurology* 84(1): 57-63 (2015)

- 139 Hall S, Surova Y, Öhrfelt A, the Swedish BioFINDER Study, Blennow K, Zetterberg H, Hansson O: Longitudinal Measurements of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 31(6): 898-905 (2016)
- 140 Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J: The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica* 115(4): 409-415 (2008)
- 141 Hamilton RL: Lewy bodies in Alzheimer's disease: a neuropathological review of 145 cases using α -synuclein immunohistochemistry. *Brain Pathology* 10(3): 378-384 (2000)
- 142 Harding AJ, Halliday GM: Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia. *Acta Neuropathologica* 102(4): 355-363 (2001)
- 143 Harding AJ, Broe GA, Halliday GM: Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 125(2): 391-403 (2002)
- 144 Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J: Wechsler Gedächtnis Test - Revidierte Fassung (WMS-R). Hans Huber Verlag, Bern (2000)
- 145 Helkala EL, Laulumaa V, Soininen H, Riekkinen PJ: Different error pattern of episodic and semantic memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Neuropsychologia* 27(10): 1241-1248 (1989)
- 146 Henry JD, Crawford JR: A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology* 18(2): 284-295 (2004)
- 147 Hepp DH, Vergoossen DL, Huisman E, Lemstra AW, Netherlands Brain Bank, Berendse HW, Rozemuller AJ, Foncke EMJ, van de Berg WDJ: Distribution and load of amyloid- β pathology in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 75(10): 936-945 (2016)
- 148 Herukka SK, Simonsen AH, Andreasen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K, Engelborghs S, Frisoni GB, Gabryelewicz T, Galluzzi S, Handels R, Kramberger MG, Kulczyńska A, Molinuevo JL, Mroczko B, Nordberg A, Oliveira CR, Otto M, Rinne JO, Rot U, Saka E, Soininen H, Struyfs H, Suardi S, Visser PJ, Winblad B, Zetterberg H, Waldemar G: Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia* 13(3): 285-295 (2017)

- 149 Hesse C, Rosengren L, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Jensen C, Davidsson P, Blennow K: Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease evaluated after acute ischemic stroke. *Journal of Alzheimer's Disease* 2(3-4): 199-206 (2000)
- 150 Hietanen M, Teräväinen H: The effect of age of disease onset on neuropsychological performance in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 51(2): 244-249 (1988)
- 151 Higginson CI, Wheelock VL, Carroll KE, Sigvardt KA: Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 27(4): 516-528 (2005)
- 152 Hobson P, Meara J: Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Movement Disorders* 19(9): 1043-1049 (2004)
- 153 Hodgson TL, Dittrich WH, Henderson L, Kennard C: Eye movements and spatial working memory in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 37(8): 927-938 (1999)
- 154 Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17: 427-442 (1967)
- 155 Hong Z, Shi M, Chung KA, Quinn JF, Peskind ER, Galasko D, Jankovic J, Zabetian CP, Leverenz JB, Baird G, Montine TJ, Hancock AM, Hwang H, Pan C, Bradner J, Kang UJ, Jensen PH, Zhang J: DJ-1 and α -synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain* 133(3): 713-726 (2010)
- 156 Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 55(3): 181-184 (1992)
- 157 Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, Ewbank D, Schmidt ML, Lee VY, Clark CM, Glosser G, Stern MB, Gollomp SM, Arnold SE: Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 54(10): 1916-1921 (2000)
- 158 Ishihara L, Brayne C: A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 113(4): 211-220 (2006)
- 159 Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, Huber S, Koller W, Olanow C, Shoulson I, Stern M, Tanner C, Weiner W, Parkinson Study Group: Variable

- expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. *Neurology* 40(10): 1529-1529 (1990)
- 160 Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP: Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 18(3): 149-154 (2005)
- 161 Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K: Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement Disorders* 21(9): 1343-1349 (2006 a)
- 162 Janvin CC, Larsen JP, Salmon DP, Galasko D, Hugdahl K, Aarsland D: Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: comparison with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Movement Disorders* 21(3): 337-342 (2006 b)
- 163 Jellinger KA: Morphological substrates of dementia in parkinsonism: A critical update. In: Daniel SE, Cruz-Sánchez FF, Lees AJ (Hrsg.): *Dementia in Parkinsonism*. Springer, Wien New York, S. 57-82 (1997)
- 164 Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK, Poewe W: Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 109(3): 329-339 (2002)
- 165 Jellinger KA, Attems J: Prevalence and impact of vascular and Alzheimer pathologies in Lewy body disease. *Acta Neuropathologica* 115(4): 427-436 (2008)
- 166 Jesse S, Lehnert S, Jahn O, Parnetti L, Soininen H, Herukka SK, Steinacker P, Tawfik S, Tumani H, von Arnim CAF, Neumann M, Kretschmar HA, Kulaksiz H, Lenter M, Wiltfang J, Ferger B, Hengerer B, Otto M: Differential sialylation of serpin A1 in the early diagnosis of Parkinson's disease dementia. *PLoS One* 7(11): e48783 (2012)
- 167 Joelsing FC, Billeskov R, Christensen JR, West M, Pakkenberg B: Hippocampal neuron and glial cell numbers in Parkinson's disease – a stereological study. *Hippocampus* 16(10): 826-833 (2006)
- 168 Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, Hilker R, Riedel O, Wittchen HU, Dodel R, Otto J, Ebersbach G, Kessler, J: Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism & Related Disorders* 14(2): 93-101 (2008)

- 169 Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H: Decreased CSF amyloid β 42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 54(9): 1875-1876 (2000)
- 170 Karachi C, Grabli D, Bernard FA, Tandé D, Wattiez N, Belaid H, Bardinet E, Prigent A, Nothacker H-P, Hunot S, Hartmann A, Lehericy S, Hirsch EC, François C: Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *The Journal of Clinical Investigation* 120(8): 2745-2754 (2010)
- 171 Kasuga K, Tokutake T, Ishikawa A, Uchiyama T, Tokuda T, Onodera O, Nishizawa M, Ikeuchi T: Differential levels of α -synuclein, β -amyloid42 and tau in CSF between patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 81(6): 608-610 (2010)
- 172 Kawabata K, Tachibana H, Kasama S: Cerebral blood flow and cognitive function in Parkinson's disease. *International Congress Series* 1232: 583-586 (2002)
- 173 Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW: Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 9(12): 1200-1213 (2010)
- 174 Keselman HJ, Carriere KC, Lix LM: Testing repeated measures hypotheses when covariance matrices are heterogeneous. *Journal of Educational Statistics* 18(4) 305-319 (1993)
- 175 Khan ZU, Martín-Montañez E, Baxter MG: Visual perception and memory systems: from cortex to medial temporal lobe. *Cellular and Molecular Life Sciences* 68(10): 1737-1754 (2011)
- 176 Kiehl KA, Liddle PF, Hopfinger JB: Error processing and the rostral anterior cingulate: An event-related fMRI study. *Psychophysiology* 37(2) 216-223 (2000)
- 177 Kischka U, Spitzer M, Kammer T: Frontal-subkortikale neuronale Schaltkreise. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 65(5): 221-231 (1997)
- 178 Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O: Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine* 318(14): 876-880 (1988)
- 179 Klatka LA, Louis ED, Schiffer RB: Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: a clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson's disease comparison groups. *Neurology* 47(5): 1148-1152 (1996)

- 180 Kok KF, Wahab PJ, Houwen RH, Drenth JP, de Man RA, van Hoek BV, Willekens FLA, de Vries RA: Heterozygous alpha-I antitrypsin deficiency as a co-factor in the development of chronic liver disease: a review. *The Netherlands Journal of Medicine* 65(5): 160-166 (2007)
- 181 Kotzbauer PT, Cairns NJ, Campbell MC, Willis AW, Racette BA, Tabbal SD, Perlmutter JS: Pathologic accumulation of α -synuclein and A β in Parkinson disease patients with dementia. *Archives of Neurology* 69(10): 1326-1331 (2012)
- 182 Kövari E, Gold G, Herrmann FR, Canuto A, Hof PR, Bouras C, Giannakopoulos P: Lewy body densities in the entorhinal and anterior cingulate cortex predict cognitive deficits in Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica* 106(1): 83-88 (2003)
- 183 Kulisevsky J, Avila A, Barbanj M, Antonijoan R, Berthier ML, Gironell A: Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels. *Brain* 119(6): 2121-2132 (1996)
- 184 Kulisevsky J, Pagonabarraga J: Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Movement Disorders* 24(8): 1103-1110 (2009)
- 185 Kral VA: Senescent forgetfulness: Benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal* (86): 257-260 (1962)
- 186 Kramer JH, Levin BE, Brandt J, Delis DC: Differentiation of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients on the basis of verbal learning characteristics. *Neuropsychology* 3(2): 111-120 (1989)
- 187 Kraybill ML, Larson EB, Tsuang DW, Teri L, McCormick WC, Bowen JD, Kukull WA, Leverenz B, Cherrier MM: Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. *Neurology* 64(12): 2069-2073 (2005)
- 188 Kudlicka A, Clare L, Hindle JV: Executive functions in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders* 26(13): 2305-2315 (2011)
- 189 Kumru H, Santamaria J, Tolosa E, Iranzo A: Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine* 8(7): 779-783 (2007)
- 190 Kwak Y, Müller ML, Bohnen NI, Dayalu P, Seidler RD: Effect of dopaminergic medications on the time course of explicit motor sequence learning in Parkinson's disease. *Journal of Neurophysiology* 103(2): 942-949 (2010)

- 191 Lange KW, Robbins TW, Marsden CD, James M, Owen AM, Paul GM: L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology* 107(2-3): 394-404 (1992)
- 192 Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR: Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Movement Disorders* 18(4): 414-418 (2003)
- 193 Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbishettar V: Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 25(4): 208-214 (2012)
- 194 Lessig S, Nie D, Xu R, Corey-Bloom: Changes on brief cognitive instruments over time in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 27(9): 1125-1128 (2012)
- 195 Leverenz JB, Quinn JF, Zabetian C, Zhang J, Montine KS, Montine TJ: Cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson disease. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 9(10): 903-912 (2009)
- 196 Leverenz JB, Watson GS, Shofer J, Zabetian CP, Zhang J, Montine TJ: Cerebrospinal fluid biomarkers and cognitive performance in non-demented patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 17(1): 61-64 (2011)
- 197 Levy G, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K: Motor impairment in PD: Relationship to incident dementia and age. *Neurology* 55(4): 539-544 (2000)
- 198 Levy G, Jacobs DM, Tang MX, Côté LJ, Louis ED, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K: Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 17(6): 1221-1226 (2002)
- 199 Lewis SJ, Slabosz A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM: Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 43(6): 823-832 (2005)
- 200 Lim X, Yeo JM, Green A, Pal S: The diagnostic utility of cerebrospinal fluid alpha-synuclein analysis in dementia with Lewy bodies – A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders* 19(10): 851-858 (2013)

- 201 Litvan I, Mohr E, Williams J, Gomez C, Chase TN: Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 54(1): 25-29 (1991)
- 202 Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, Hallett M, Jankovic J, Quinn NP, Tolosa E, Zee DS: Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 47(1): 1-9 (1996)
- 203 Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, Rodriguez-Oroz MC, Tröster AI, Weintraub D: MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement Disorders* 26(10): 1814-1824 (2011)
- 204 Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, Williams-Gray CH, Aarsland D, Kulisevsky J, Rodriguez-Orou MC, Burn DJ, Barker RA, Emre M: Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders* 27(3): 349-356 (2012)
- 205 MacDonald PL, Gardner RC: Type I error rate comparisons of post hoc procedures for I j Chi-Square tables. *Educational and Psychological Measurement* 60(5): 735-754 (2000)
- 206 Mahieux F, Fénelon G, Flahault A, Manificier MJ, Michelet D, Boller F: Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 64(2): 178-183 (1998)
- 207 Mann DMA, Snowden JS: The topographic distribution of brain atrophy in cortical Lewy body disease: comparison with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica* 89(2): 178-183 (1995)
- 208 Marder K, Tang MX, Cote L, Stern Y, Mayeux R: The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Archives of Neurology* 52(7): 695 (1995)
- 209 Marion MH, Qurashi M, Marshall G, Foster O: Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease?. *Journal of Neurology* 255(2): 192-196 (2008)

- 210 Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB: Parkinson's disease: Clinical analysis of 100 patients. *Neurology* 23(8): 783-783 (1973)
- 211 Martínez-Horta S, Kulisevsky J: Is all cognitive impairment in Parkinson's disease "mild cognitive impairment"? *Journal of Neural Transmission* 118(8): 1185-1190 (2011)
- 212 Mattila PM, Røyttä M, Torikka H, Dickson DW, Rinne JO: Cortical Lewy bodies and Alzheimer-type changes in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica* 95(6): 576-582 (1998)
- 213 Mattila PM, Rinne JO, Helenius H, Dickson DW, Røyttä M: Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica* 100(3): 285-290 (2000)
- 214 Mattsson N, Portelius E, Rolstad S, Gustavsson M, Andreasson U, Stridsberg M, Wallin A, Blennow K, Zetterberg H: Longitudinal cerebrospinal fluid biomarkers over four years in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease* 30(4): 767-778 (2012)
- 215 McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen ENH, Ballard C, de Vos RAI, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47(5): 1113-1124 (1996)
- 216 McKeith IG, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, Dickson D, Dubois B, Duda JE, Feldman H, Gauthier S, Halliday G, Lawlor B, Lippa C, Lopez OL, Machado J, O'Brien JT, Playfer J, Reid W, on behalf of the International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB: Dementia with Lewy bodies. *The Lancet Neurology* 3(1): 19-28 (2004)
- 217 McKeith IG, Mosimann UP: Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 10(1): 15-18 (2004)
- 218 McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A,

- Kosaka K, Lee VMY, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies third report of the DLB consortium. *Neurology* 65(12): 1863-1872 (2005)
- 219 McKeith IG: Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: where two worlds collide. *Practical Neurology* 7(6): 374-382 (2007)
- 220 McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas C, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7(3): 263-269 (2011)
- 221 Melrose RJ, Harwood D, Khoo T, Mandelkern M, Sultzer DL: Association between cerebral metabolism and Rey-Osterrieth Complex Figure Test performance in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 35(3): 246-258 (2013)
- 222 Meppelink AM, de Jong BM, Renken R, Leenders KL, Cornelissen FW, van Laar T: Impaired visual processing preceding image recognition in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Brain* 132(11): 2980-2993 (2009)
- 223 Mikolaenko I, Pletnikova O, Kawas CH, O'Brien R, Resnick SM, Crain B, Troncoso JC: Alpha-synuclein lesions in normal aging, Parkinson disease, and Alzheimer disease: evidence from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). *Journal of Neuro-pathology and Experimental Neurology* 64(2): 156-162 (2005)
- 224 Mollenhauer B, Cepek L, Bibl M, Wiltfang J, Schulz-Schaeffer WJ, Ciesielczyk B, Neumann M, Steinacker P, Kretschmar HA, Poser S, Trenkwalder C, Otto M: Tau protein, A β 42 and S-100B protein in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 19(2-3): 164-170 (2005)
- 225 Mollenhauer B, Trenkwalder C, von Ahsen N, Bibl M, Steinacker P, Brechlin P, Schindehüte J, Poser S, Wiltfang J, Otto M: Beta-amyloid 1-42 and tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 22(3): 200-208 (2006)
- 226 Mollenhauer B, Cullen V, Kahn I, Krastins B, Outeiro TF, Pepivani I, Ng J, Schulz-Schaeffer W, Kretschmar HA, McLean PJ, Trenkwalder C, Sarracino DA, VonSattel

- JP, Locascioco JJ, El-Agnaf OMA, Schlossmacher MG: Direct quantification of CSF α -synuclein by ELISA and first cross-sectional study in patients with neurodegeneration. *Experimental Neurology* 213(2): 315-325 (2008)
- 227 Mollenhauer B, Trautmann E, Taylor P, Manninger P, Sixel-Döring F, Ebentheuer J, Trenkwalder C, Schlossmacher MG: Total CSF α -synuclein is lower in de novo Parkinson patients than in healthy subjects. *Neuroscience Letters* 532: 44-48 (2013)
- 228 Mollenhauer B, Parnetti L, Rektorova I, Kramberger MG, Pikkarainen M, Schulz-Schaeffer WJ, Aarsland D, Svenningsson P, Farotti L, Verbeek MM, Schlossmacher MG: Biological confounders for the values of cerebrospinal fluid proteins in Parkinson's disease and related disorders. *Journal of Neurochemistry* 139(1): 290-317 (2016)
- 229 Moms JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, Van Belle G, Fillenbaum GD, Mellits ED, Clark C: The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39(9): 1159-1165 (1989)
- 230 Monsch AU, Bondi MW, Butters N, Paulsen JS, Salmon DP, Brugger P, Swenson MR: A comparison of category and letter fluency in Alzheimer's disease and Huntington's disease. *Neuropsychology* 8(1): 25-30 (1994)
- 231 Mori E, Ikeda M, Kosaka K, on behalf of the Donepezil-DLB Study Investigators: Donepezil for dementia with Lewy bodies: A randomized, placebo-controlled trial. *Annals of Neurology* 72(1): 41-52 (2012)
- 232 Morris JC: The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 43(11): 2412-2414 (1993)
- 233 Morris RG, Downes JJ, Sahakian BJ, Evenden JL, Heald A, Robbins TW: Planning and spatial working memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 51(6): 757-766 (1988)
- 234 Morton J: Interaction of information in word recognition. *Psychological Review* 76(2): 165-178 (1969)
- 235 Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA, O'Brien JT, Burn DJ, McKeith IG: Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 63(11): 2091-2096 (2004)

- 236 Mosimann UP, Rowan EN, Partington CE, Collerton D, Littlewood E, O'Brien JT, Burn DJ, McKeith IG: Characteristics of visual hallucinations in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 14(2): 153-160 (2006)
- 237 Moskovitz C, Moses H, Klawans HL: Levodopa induced psychosis: a kindling phenomenon. *The American Journal of Psychiatry* 135(6): 669-675 (1978)
- 238 Müller J, Wenning GK, Verny M, McKee A, Chaudhuri KR, Jellinger K, Poewe W, Litvan I: Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Archives of Neurology* 58(2): 259-264 (2001)
- 239 Muslimović D, Schmand B, Speelman JD, De Haan RJ: Course of cognitive decline in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society* 13(6): 920-932 (2007)
- 240 Nelson PT, Jicha GA, Kryscio RJ, Abner EL, Schmitt FA, Cooper G, Xu LO, Smith CD, Markesbery WR: Low sensitivity in clinical diagnoses of dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology* 257(3): 359-366 (2010)
- 241 Nielsen HM, Minthon L, Londos E, Blennow K, Miranda E, Perez J, Crowther DC, Lomas DA, Janciauskiene SM: Plasma and CSF serpins in Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 69(16): 1569-1579 (2007)
- 242 Nobili F, Abbruzzese G, Morbelli S, Marchese R, Girtler N, Dessi B, Brugnolo A, Canepa C, Drosos CG, Sambuceti G, Rodriguez G: Amnesic mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a brain perfusion SPECT study. *Movement Disorders* 24(3): 414-421 (2009)
- 243 Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y: Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorders* 19(1): 60-67 (2004)
- 244 Nussbaum M, Treves TA, Inzelberg R, Rabey JM, Korczyn AD: Survival in Parkinson's disease: the effect of dementia. *Parkinsonism & Related Disorders* 4(4): 179-181 (1998)
- 245 O'Bryant SE, Waring SC, Cullum CM, Hall J, Lacritz L, Massman PJ, Lupo PJ, Reisch JS, Doody R: Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study. *Archives of Neurology* 65(8): 1091-1095 (2008)

- 246 Oeckl P, Metzger F, Nagl M, von Arnim CA, Halbgebauer S, Steinacker P, Ludolph AC, Otto M: Alpha-, beta- and gamma-synuclein quantification in cerebrospinal fluid by multiple reaction monitoring reveals increased concentrations in Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob disease but no alteration in synucleinopathies. *Molecular & Cellular Proteomics* 15(10): 3126-3138 (2016)
- 247 Öhrfelt A, Grognat P, Andreassen N, Wallin A, Vanmechelen E, Blennow K, Zetterberg H: Cerebrospinal fluid α -synuclein in neurodegenerative disorders – a marker of synapse loss?. *Neuroscience Letters* 450(3): 332-335 (2009)
- 248 Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, Hölttä M, Rosén C, Olsson C, Strobel G, Wu E, Dakin K, Petzold M, Blennow K, Zetterberg H: CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* 15(7): 673-684 (2016)
- 249 Otto M, Wiltfang J, Tumani H, Zerr I, Lantsch M, Kornhuber J, Weber T, Kretschmar HA, Poser S: Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroscience Letters* 225(3): 210-212 (1997)
- 250 Otto M, Wiltfang J, Cepek L, Neumann M, Mollenhauer B, Steinacker P, Ciesielczyk B, Schulz-Schaeffer W, Kretschmar HA, Poser S: Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 58(2): 192-177 (2002)
- 251 Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NA, Lange KW, Robbins TW: Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain* 115(6): 1727-1751 (1992)
- 252 Owen AM, Sahakian BJ, Hodges JR, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW: Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology* 9(1): 126-140 (1995)
- 253 Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Mancini F, Marchioni E, Tassorelli C, Terzaghi M, Ossola M, Martignoni E, Moglia A, Nappi G: Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 20(11): 1439-1448 (2005)
- 254 Packard MG, Knowlton BJ: Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annual Review of Neuroscience* 25(1): 563-593 (2002)

- 255 Pappert EJ, Goetz CG, Niederman FG, Raman R, Leurgans S: Hallucinations, sleep fragmentation, and altered dream phenomena in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 14(1): 117-121 (1999)
- 256 Pardo JV, Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME: The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87(1): 256-259 (1990)
- 257 Parkinson J: *An essay on the shaking palsy*. Wittingham and Rowland, London (1817)
- 258 Parnetti L, Tiraboschi P, Lanari A, Peducci M, Padiglioni C, D'Amore C, Pierguidi L, Tambasco N, Rossi A, Calabresi P: Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Biological Psychiatry* 64(10): 850-855 (2008)
- 259 Patterson KE, Shewell C: Speak and spell: Dissociations and word-class effects. In: Coltheart M, Sartori G, Job R (Hrsg.): *The cognitive neuropsychology of language*. Lawrence Erlbaum Associates Inc., London, S. 273-294 (1987)
- 260 Paus S, Brecht HM, Köster J, Seeger G, Klockgether T, Wüllner U: Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 18(6): 659-667 (2003)
- 261 Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G: Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurology* 70(5): 580-586 (2013)
- 262 Péran P, Cardebat D, Cherubini A, Piras F, Luccichenti G, Peppe A, Caltagirone C, Rascol O, Démonet J-F, Sabatini U: Object naming and action-verb generation in Parkinson's disease: A fMRI study. *Cortex* 45(8): 960-971 (2009)
- 263 Pereira JB, Junqué C, Martí MJ, Ramirez-Ruiz B, Bargalló N, Tolosa E: Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 24(8): 1193-1199 (2009)
- 264 Perry EK, Curtis M, Dick DJ, Candy JM, Atack JR, Bloxham CA, Blessed G, Fairbairn A, Tomlinson BE, Perry RH: Cholinergic correlate of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparison with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 48(5): 413-421 (1985)

- 265 Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology* 56(3): 303-308 (1999)
- 266 Petersen RC: Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine* 256(3): 183-194 (2004)
- 267 Phillips S, Sangalang V, Sterns G: Basal forebrain infarction: a clinicopathologic correlation. *Archives of Neurology* 44(11): 1134-1138 (1987)
- 268 Pieri V, Diederich NJ, Raman R, Goetz CG: Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 172(1): 7-11 (2000)
- 269 Poletti M, Frosini D, Pagni C, Baldacci F, Nicoletti V, Tognoni G, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Bonuccelli U: Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 83(6): 601-606 (2012)
- 270 Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J: REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 79(10): 1117-1121 (2008)
- 271 Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, Desjardins C, Vendette M, Rios Romenets S, Panisset M, Gagnon JF: Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Movement Disorder* 27(6): 720-726 (2012)
- 272 Prichard JC: *A treatise on insanity*. Barrington and Haswell, Philadelphia Haswell (1837)
- 273 Reijnders JS, Ehrt U, Lousberg R, Aarsland D, Leentjens AFG: The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 15(5): 379-382 (2009)
- 274 Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D: Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 128(6): 1314-1322 (2005)
- 275 Sabbagh MN, Adler CH, Lahti TJ, Connor DJ, Vedders L, Peterson LK, Caviness JN, Shill HA, Sue LI, Ziabreva I, Perry E, Ballard CG, Aarsland D, Walker DG, Beach TG:

- Parkinson's disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 23(3): 295-297 (2009)
- 276 Santangelo G, Vitale C, Picillo M, Moccia M, Cuoco S, Longo K, Pezzellaa D, di Grazia A, Erro R, Pellecchia MT, Amboni M, Trojano L, Barone P: Mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: a longitudinal prospective study. *Parkinsonism & Related Disorders* 21(10): 1219-1226 (2015)
- 277 Schneider W, Scheibler D: Probleme und Möglichkeiten bei der Bewertung von Clusteranalyse-Verfahren: II. Ergebnisse einer Monte Carlo Studie. *Psychologische Beiträge* (25): 238-254 (1983)
- 278 Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP: What contributes to depression in Parkinson's disease?. *Psychological Medicine* 31(1): 65-73 (2001)
- 279 Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KTJL, Metsemakers JFM, Knottnerus JA, Leentjens AFG, Buntinx F: Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology* 58(10): 1501-1504 (2002)
- 280 Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, Blennow K, Soares H, Simon A, Lewczuk P, Robert D, Siemers E, Potter W, Lee V M-Y, Trojanowski JK, the Alzheimers Disease Neuroimaging Initiative: Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Annals of Neurology* 65(4): 403-413 (2009)
- 281 Sheikh JI, Yesavage JA: Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist* 5(1-2): 165-173 (1986)
- 282 Shimamura AP, Janowsky JS, Squire LR: Memory for the temporal order of events in patients with frontal lobe lesions and amnesic patients. *Neuropsychologia* 28(8): 803-813 (1990)
- 283 Sjögren M, Minthon L, Davidsson PA, Granérus AK, Clarberg A, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Wallin A, Blennow K: CSF levels of tau, β -amyloid 1-42 and GAP-43 in frontotemporal dementia, other types of dementia and normal aging. *Journal of Neural Transmission* 107(5): 563-579 (2000)
- 284 Skillbäck T, Rosén C, Asztely F, Mattsson N, Blennow K, Zetterberg H: Diagnostic performance of cerebrospinal fluid total tau and phosphorylated tau in Creutzfeldt-Jakob

- disease: results from the Swedish Mortality Registry. *JAMA Neurology* 71(4): 476-483 (2014)
- 285 Skogseth RE, Bronnick K, Pereira JB, Mollenhauer B, Weintraub D, Fladby T, Aarsland D: Associations between cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in early untreated Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease* 5(4): 783-792 (2015)
- 286 Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M: α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388(6645): 839-84 (1997)
- 287 Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M: α -Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95(11): 6469-6473 (1998)
- 288 Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG: A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 55(5): 377-382 (1992)
- 289 Stav AL, Aarsland D, Johansen KK, Hessen E, Auning E, Fladby T: Amyloid- β and α -synuclein cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 21(7): 758-764 (2015)
- 290 Stefanis L: α -Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2(2): a009399 (2012)
- 291 Stern Y, Marder K, Tang MX, Mayeux R: Antecedent clinical features associated with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 43(9): 1690-1692 (1993)
- 292 Steur EJ, Vermes I, de Vos RAI: Cerebrospinal-fluid τ protein and aspartate aminotransferase in Parkinson's disease. *The Lancet* 351(9109): 1105-1106 (1998)
- 293 Stewart T, Liu C, Ginchina C, Cain KC, Auinger P, Cholerton B, Shi M, Zhang J, Parkinson Study Group DATATOP Investigators: Cerebrospinal fluid α -synuclein predicts cognitive decline in Parkinson disease progression in the DATATOP cohort. *The American Journal of Pathology* 184(4): 966-975 (2014)
- 294 Sturm W, Willmes K, Horn W: Leistungsprüfsystem für 50-90jährige (LPS 50+). Hogrefe, Göttingen (1993)

- 295 Swainson R, Rogers RD, Sahakian BJ, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW: Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia* 38(5): 596-612 (2000)
- 296 Tagliavini F, Pilleri G, Bouras C, Constantinidis J: The basal nucleus of Meynert in idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 70(1): 20-28 (1984)
- 297 Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, Pirttilä T: Cerebrospinal fluid β -amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Archives of Neurology* 66(3): 382-389 (2009)
- 298 Tokuda T, Salem SA, Allsop D, Mizuno T, Nakagawa M, Qureshi MM, Qureshi MM, Locascio JJ, Schlossmacher MG, El-Agnaf OM: Decreased α -synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 349(1): 162-166 (2006)
- 299 Torta DME, Castelli L, Zibetti M, Lopiano L, Geminiani G: On the role of dopamine replacement therapy in decision-making, working memory, and reward in Parkinson's disease: does the therapy-dose matter?. *Brain and Cognition* 71(2): 84-91 (2009)
- 300 Tsuboi Y, Dickson DW: Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: are they different?. *Parkinsonism & Related Disorders* 11(1): 47-51 (2005)
- 301 Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Qian S, Rodnitzky RL, Dawson JD: Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 65(12): 1907-1913 (2005)
- 302 Uc EY, McDermott MP, Marder KS, Anderson SW, Litvan I, Como PG, Auinger P, Chou KL, Growdon JC, Parkinson Study Group DATATOP Investigators: Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. *Neurology* 73(18): 1469-1477 (2009)
- 303 Uekermann J, Daum I, Peters S, Wiebel B, Przuntek H, Müller T: Depressed mood and executive dysfunction in early Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 107(5): 341-348 (2003)
- 304 Urban D, Mayerl J: *Regressionsanalyse: Theorie, Technik und Anwendung*. 4. Aufl., VS Verlag, Wiesbaden, S. 188 (2011)

- 305 Vaillancourt DE, Schonfeld D, Kwak Y, Bohnen NI, Seidler R: Dopamine overdose hypothesis: evidence and clinical implications. *Movement Disorders* 28(14): 1920-1929 (2013)
- 306 Vanderstichele H, De Vreese K, Blennow K, Andreasen N, Sindic C, Ivanoiu A, Hampel H, Bürger K, Parnetti L, Lanari A, Padovani A, DiLuca M, Bläser M, Ohrfelt Olsson A, Pottel H, Hulstaert F, Vanmechelen E: Analytical performance and clinical utility of the INNOTEST® PHOSPHO-TAU (181P) assay for discrimination between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 44(12): 1472-1480 (2006)
- 307 Van Steenoven I, Aarsland D, Weintraub D, Londos E, Blanc F, van der Flier WM, Teunissen CE, Mollenhauer B, Fladby T, Kramberger, Milica G, Bonanni L, Lemstra AW, on behalf of the European DLB consortium: Cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers across the spectrum of Lewy body diseases: results from a large multi-center cohort. *Journal of Alzheimer's Disease* 54(1): 287-295 (2016)
- 308 Vendette M, Gagnon JF, Decary A, Massicotte-Marquez J, Postuma RB, Doyon J, Panisset M, Montplaisir J: REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 69(19): 1843-1849 (2007)
- 309 Vyhnalek M, Nikolai T, Andel R, Nedelska Z, Rubínová E, Markova H, Laczó J, Bezdicek O, Sheardova K, Hort J: Neuropsychological correlates of hippocampal atrophy in memory testing in nondemented older adults. *Journal of Alzheimer's Disease* 42(3): 81-90 (2014)
- 310 Weintraub D, Moberg PJ, Culbertson WC, Duda JE, Stern MB: Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology* 17(4): 195-200 (2004)
- 311 Weisberg S: *Applied Linear Regression*. 2. Aufl., John Wiley & Sons, New York, S. 198 (1985)
- 312 Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL, Price DL: Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Annals of Neurology* 13(3): 243-248 (1983)
- 313 Whittington CJ, Podd J, Kan MM: Recognition memory impairment in Parkinson's disease: Power and meta-analyses. *Neuropsychology* 14(2): 233-246 (2000)

- 314 Whittington CJ, Podd J, Stewart-Williams S: Memory deficits in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 28(5): 738-754 (2006)
- 315 Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA: Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 130(7): 1787-1798 (2007)
- 316 Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, Brayne C, Kolachana BS, Weinberger DR, Sawcer SJ, Barker RA: The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5-year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 132(11): 2958-2969 (2009)
- 317 Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, Barker RA: The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 84(11): 1258-1264 (2013)
- 318 Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, De Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen R: Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine* 256(3): 240-246 (2004)
- 319 Wirtz MA (Hrsg): *Dorsch – Lexikon der Psychologie*. Hogrefe Verlag, Bern, S. 900 (2014 a)
- 320 Wirtz MA (Hrsg.): *Dorsch – Lexikon der Psychologie*. Hogrefe Verlag, Bern, S. 320 (2014 b)
- 321 Woods SP, Tröster AI: Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society* 9(1): 17-24 (2003)
- 322 Yamasaki M, Li W, Johnson DJ, Huntington JA: Crystal structure of a stable dimer reveals the molecular basis of serpin polymerization. *Nature* 455(7217): 1255-1258 (2008)
- 323 Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, Khoo TK, Coleman SY, Firbank MJ, Nombela C, Winder-Rhodes S, Evans JR, Rowe JB, Mollenhauer B, Kruse N, Hudson G, Chinnery

- PF, O'Brien JT, Robbins TW, Wesnes K, Brooks DJ, Barker JA, Burn DJ, on behalf of the ICICLE-PD Study Group: Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. *Neurology* 82(4): 308-316 (2014)
- 324 Yehene E, Meiran N, Soroker N: Basal ganglia play a unique role in task switching within the frontal-subcortical circuits: evidence from patients with focal lesions. *Journal of Cognitive Neuroscience* 20(6): 1079-1093 (2008)
- 325 Yeterian EH, Pandya DN: Prefrontostriatal connections in relation to cortical architectonic organization in rhesus monkeys. *The Journal of Comparative Neurology* 312(1): 43-67 (1991)
- 326 Zaudig M: Demenz und leichte kognitive Beeinträchtigung im Alter. Diagnostik, Früherkennung und Therapie. Huber, Bern (1995)
- 327 Zaudig M: Die „Leichte Kognitive Beeinträchtigung“ im Alter. In: Müller WE (Hrsg): Dementielle Erkrankungen. Erkennen und Behandeln. Linguamed, Neu-Isenburg, S. 35-62 (1999)
- 328 Zetterberg H, Hietala MA, Jonsson M, Andreasen N, Styrd E, Karlsson I, Edman Å, Popa C, Rasulzada A, Wahlund L-O, Mehta PD, Rosengren L, Blennow K, Wallin A: Neurochemical aftermath of amateur boxing. *Archives of Neurology* 63(9): 1277-1280 (2006)
- 329 Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis P: A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology* 16(4): 193-210 (2003)
- 330 Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis PJ, Gordon MF, Feigin A, Eidelberg D: An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 28(7): 1127-1144 (2006)

Teile dieser Dissertation wurden bereits in folgendem Fachartikel veröffentlicht:

Halbgebauer S, Nagl M, Klafki H, Haußmann U, Steinacker P, Oeckl P, Kassubek J, Pinkhardt E, Ludolph AC, Soininen H, Herukka S-K, Wiltfang J, Otto M: Modified serpinA1 as risk marker for Parkinson's disease dementia: Analysis of baseline data. *Scientific Reports* 6: 26145 (2016)

DANKSAGUNG

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

LEBENS LAUF

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.