

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

**Prospektive Aussagekraft der MIBG-Szintigraphie auf die
motorische und kognitive Funktion beim Morbus Parkinson**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2011

vorgelegt von: Julia Alessia Dorschner

geb. am: 23.12.1985 in Karlsruhe

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	1
1.1 Abstract: Myocardial MIBG scintigraphy may predict the course of motor symptoms in Parkinson's disease	3
2. Einleitung	5
2.1 Pathologie und Klinik des Morbus Parkinson	5
2.2 Diagnostik und Prognose des Morbus Parkinson	8
2.3 Fragestellung und Zielsetzung.....	10
3. Material und Methodik.....	11
3.1 Patientenkollektiv	11
3.2 Studiendesign	14
3.3 Klinische Testungen.....	15
3.3.1 UPDRS-Skala.....	15
3.3.2 CERAD-Testbatterie einschließlich Mini-mental-state-Test	17
3.3.3 DemTect.....	22
3.4 Nuklearmedizinische Testung ¹²³ I -MIBG-Szintigraphie.....	24
3.5 Statistik	28
4. Ergebnisse	29
4.1 Ergebnisse der klinischen und apparativen Untersuchungen	29
4.1.1 Auswertung der UPDRS-Skala.....	29
4.1.2 Auswertung der CERAD - Testbatterie einschließlich Mini-mental-state-Test.....	31
4.1.3 Auswertung des DemTect	32
4.1.4 Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie	32
4.2 Korrelationen der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den klinischen Testergebnissen	33

4.2.1	Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der UPDRS-Skala	33
4.2.1.1	Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit der Klinik zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung	34
4.2.1.2	Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit der Klinik zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.....	36
4.2.1.3	Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit der klinischen Veränderung zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung	38
4.2.2	Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der CERAD-Testbatterie	39
4.2.3	Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen des DemTect	40
4.3	Ergebnisse der klinischen und apparativen Untersuchungen der Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum.....	41
4.3.1	Auswertung der UPDRS-Skala.....	41
4.3.2	Auswertung der CERAD - Testbatterie einschließlich des Mini-mental-state-Test.....	43
4.3.3	Auswertung des DemTect	44
4.3.4	Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie	44
4.4	Korrelationen der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den klinischen Testergebnissen der Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum	45
4.4.1	Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der UPDRS-Skala.....	45
4.4.1.1	Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit der Klinik zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung	45
4.4.1.2	Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit der Klinik zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.....	47
4.4.1.3	Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit der klinischen Veränderung zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung	49

4.4.2	Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der CERAD-Testbatterie	50
4.4.3	Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen des DemTect	51
5.	Diskussion.....	52
5.1	Kritische Wertung der Fragestellung.....	52
5.2	Kritische Wertung der Methodik.....	54
5.2.1	Patientenkollektiv.....	54
5.2.2	Untersuchungsmethode der MIBG-Szintigraphie	55
5.2.3	Testmethode der UPDRS-Skala.....	57
5.2.4	Testmethode der CERAD-Testbatterie einschließlich Mini-mental-state-Test.....	58
5.2.5	Testmethode DemTect	61
5.3	Kritische Wertung der Ergebnisse.....	62
5.3.1	Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen des UPDRS	62
5.3.1.1	Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen des UPDRS Teil III.....	62
5.3.1.2	Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen des UPDRS-Teil II	64
5.3.2	Korrelation der Ergebnisse der kognitive Testung mit der MIBG-Szintigraphie.....	65
6.	Schlussfolgerungen.....	67
7.	Literaturverzeichnis	68
8.	Abkürzungsverzeichnis	80
9.	Tabellenverzeichnis.....	81
10.	Abbildungsverzeichnis.....	83
11.	Publikation.....	85
12.	Anhang.....	86

12.1	Klinisch-diagnostische Kriterien der UK (United Kingdom) Parkinson´s Disease Society Brain Bank.....	86
12.2	Unified Parkinson`s disease rating scale (UPDRS)	88
12.3	DemTect	96
13.	Danksagung.....	98
14.	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1. Zusammenfassung

Für viele Patienten ist es essentiell zu wissen, wie alles voraussicht nach eine chronische schwere Erkrankung wie die des Morbus Parkinson verlaufen wird. Beim Morbus Parkinson gibt es bis heute keine apparative Methode, die eine prognostische Aussagekraft besitzt. Die MIBG-Szintigraphie könnte eine Methode sein, die über die künftige motorische und kognitive Entwicklung Auskunft gibt.

Material und Methodik:

In der vorliegenden Dissertation wurden 26 Patienten (10 Frauen, 16 Männer, Alter $58 \pm 8,06$ Jahre, Mittelwert \pm Standardabweichung, 5 Pat. vom Tremordominanz-Typ, 13 Pat. vom hypokinetisch-rigiden Typ, 8 Pat. vom Äquivalenz-Typ) mit idiopathischem Morbus Parkinson nachuntersucht. Die Diagnose des Morbus Parkinson wurde von zwei unabhängigen Untersuchern anhand der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien gestellt. Bereits zwischen 2002 und 2006 durchliefen alle Patienten in einer Eingangsuntersuchung eine MIBG-Szintigraphie und eine klinische neurologische Untersuchung mit motorischer Testung (UPDRS Teil III).

In der Zeit von Juni 2008 bis Februar 2009 fand eine Nachuntersuchung statt, in der diese Patienten klinisch-neurologisch mittels standardisierter klinischer Testverfahren untersucht wurden. Die MIBG-Szintigraphie kam bei der Nachuntersuchung nicht mehr zum Einsatz.

An standardisierten klinischen Testverfahren kamen die UPDRS-Skala, der DemTect und die neuropsychologische Testbatterie CERAD zum Einsatz.

Die Ergebnisse der Nachuntersuchung wurden mit den schon vorhandenen Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie aus der Eingangsuntersuchung korreliert, um eine etwaige prospektive Aussagekraft der MIBG-Szintigraphie nachzuweisen.

Ergebnisse:

Das motorische Kardinalsymptom Hypokinese zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung korrelierte signifikant mit der MIBG-Szintigraphie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ($r=-0,45302$, $p=0,02012$, $p<0,05$). Die MIBG-Szintigraphie beweist hiermit

ihre diagnostische Aussagekraft. Weiterhin korrelierte das Kardinalsymptom Rigor zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mit den Ergebnissen der initialen MIBG-Szintigraphie ($r=-0,40926$, $p=0,03788$, $p<0,05$). Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf eine prognostische Aussagekraft der MIBG-Szintigraphie, wobei jedoch die Geschwindigkeit, mit der sich der Rigor zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung änderte, nicht durch die MIBG-Szintigraphie prognostiziert werden kann, da die Differenz der Ergebnisse des Items Rigor zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung nicht signifikant mit den MIBG-Szintigraphie Ergebnissen korrelierten.

Es ergaben sich sonst keine weiteren signifikanten Korrelationen des UPDRS mit den Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie.

Auch die Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen korrelierten nicht signifikant mit den entsprechenden Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie.

Bei der Eingrenzung des Patientenkollektivs auf Patienten mit einem möglichst langen Beobachtungszeitraum (Eingangsuntersuchung zwischen 2002 und 2004) wurden alle statistischen Erhebungen nochmals berechnet. Es ergab sich als neues Ergebnis eine Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit dem Unteritem Rigor des UPDRS zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, was nochmals die diagnostische Aussagekraft der MIBG-Szintigraphie unterstreicht.

Schlussfolgerung:

Die MIBG-Szintigraphie ist ein etabliertes diagnostisches Mittel, dem jedoch keine hinreichende prognostische Aussagekraft auf die Entwicklung von Motorik und Kognition nachgewiesen werden konnte. Die herkömmlichen klinischen Methoden zur Abschätzung einer Prognose bleiben weiterhin Mittel der Wahl. In Studien mit größeren Fallzahlen müssen die vorliegenden Hinweise auf eine prospektive Aussagekraft weiter verfolgt werden.

1.1 Abstract: Myocardial MIBG scintigraphy may predict the course of motor symptoms in Parkinson's disease

Background: The metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy is a well established nuclear medicine method to support the clinical diagnosis of Parkinson's disease. In this study we examined the predictive value of the MIBG scintigraphy concerning the severity and progression of the parkinsonian motor symptoms and cognitive decline.

Patients and methods: This study included 26 patients with idiopathic Parkinson's disease (10 women, 16 men, age 58 ± 8.06 years, Hoehn and Yahr stage 1.4 ± 0.7 , mean \pm standard deviation). All patients underwent a baseline visit and a follow-up visit 2-6 years after the baseline visit. ^{123}I -MIBG scintigraphy was performed only once at the baseline visit. At both visits the motor symptoms bradykinesia, rigidity, resting tremor, postural tremor and axial symptoms were quantified by means of the motor part of the Unified Parkinson's disease rating scale. In the follow-up visit all parts of the UPDRS (I-IV including Hoehn and Yahr stage, as well as Schwab and England scale) were performed. To identify cognitive decline the standard neuropsychological battery of CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) including the Mini-mental-state test and the DemTect were performed.

Results: The myocardial MIBG uptake correlated significantly with the symptom hypokinesia at the baseline visit ($r=-0.45302$, $p=0.02012$, $p<0.05$; Pearson's correlation). This result underlines the diagnostic value of the MIBG scintigraphy.

The symptom rigidity at the follow-up visit correlated significantly with the myocardial MIBG uptake at the baseline visit ($r=-0.40926$, $p=0.03788$, $p<0.05$) which is a first clue on the possible prognostic value of the MIBG scintigraphy. But there were no significant correlations between the velocity of progress in all motor symptoms (difference between follow-up visit and baseline visit) and the initial myocardial MIBG uptake.

Furthermore there were no other significant correlations between motor or cognitive symptoms and the initial MIBG uptake.

To erase the bias of a too short study interval we only correlated the results of patients with a long study interval (4-6 years). Again all statistic analyses were performed the same way as described above, the only new significant result was the correlation of the motor symptom rigidity at the baseline visit with the MIBG uptake at

the same time. This result underlines the diagnostic value of MIBG scintigraphy in Parkinson's disease but don't show any new aspect on the prospective value of MIBG scintigraphy.

Conclusion: The MIBG scintigraphy cannot predict the development of motor or cognitive symptoms in the following 2 to 6 years. Studies with a larger number of patients have to investigate the clues found in this study on the prospective value of myocardial MIBG scintigraphy.

2. Einleitung

2.1 Pathologie und Klinik des Morbus Parkinson

Die nach ihrem Erstbeschreiber James Parkinson benannte Krankheit wurde 1817 in seinem „An Essay on the Shaking Palsy“ [74] erstmals dargestellt. Die Erkrankung wird auch mit dem lateinischen Terminus „Paralysis agitans“ und dem im Volksmund verwendete Begriff der „Schüttellähmung“ bezeichnet.

Die Erkrankung ist klinisch durch die drei Kardinalsymptome Rigor, Tremor und Hypokinese charakterisiert, die bei jedem Patienten unterschiedlich ausgeprägt sind. Je nach individueller Ausprägung dieser drei Kardinalsymptome lassen sich drei motorische Dominanztypen ableiten: der Tremordominanztyp, der hypokinetisch-rigide Dominanztyp und der Äquivalenztyp. Der Tremordominanztyp ist von Ruhe- und Haltetremor bestimmt, der hypokinetisch-rigide Typ von Hypokinese und Rigor. Beim Äquivalenztyp kommen Hypokinese, Rigor und Tremor gleichermaßen vor.

Die motorischen Symptome beginnen klassischerweise asymmetrisch an den Extremitäten einer Körperhälfte und breiten sich später auf die andere Körperhälfte aus.

Als Rigor wird ein zäher gleichförmiger Widerstand bezeichnet, der bei passiver Bewegung beobachtet wird. Eine vollständige Entspannung der betroffenen Muskulatur ist nicht möglich.

Der typische Parkinson Tremor ist ein Ruhetremor mit einer Frequenz von 4 - 7 Hz, der bei Anspannung und Erregung an Amplitude, nicht aber an Frequenz zunimmt. Charakteristischerweise nimmt der parkinsonbedingte Tremor bei Willkürbewegungen ab oder verschwindet ganz.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt häufig ein Haltetremor hinzu, der meist eine Frequenz > 6 Hz aufweist [75].

Neben dem Kardinalsymptom Hypokinese, das einen verminderten Bewegungsumfang bzw. -amplitude meint, findet sich bei Patienten vor allem des hypokinetisch-rigiden Dominanztyps zusätzlich eine Akinese, womit eine Verminderung von Spontanbewegungen gemeint ist (Mitschwingen der Arme beim Gehen), sowie eine Bradykinese, die eine Bewegungsverlangsamung bezeichnet [38].

Weitere motorische Symptome können Schluckbeschwerden mit Speichelaustritt aus dem Mundwinkel, eine Hypomimie, eine Mikrographie, sowie eine Hypophonie sein.

Auch entwickelt sich ein charakteristisches Gangbild mit langsamen, kleinen, dribbelnden Schritten (*marche à petit pas*), vorgebeugter Haltung und fehlendem Mitschwingen der Arme [16]. Vorrangig beim hypokinetisch-rigiden Typ kann es zum sogenannten „freezing“ kommen, was eine nur wenige Sekunden dauernde Immobilität bezeichnet, zumeist in Folge einer plötzlichen motorischen Aufforderung. Ebenfalls durch die Akinese bedingt ist die sogenannte „start hesitation“, die vor allem das Beginnen einer motorischen Aufgabe (z.B. Loslaufen) hinauszögert. Ein weiteres für den Patienten sehr problematisches Symptom ist die Störung der posturalen Reflexe, wodurch es zu häufigen Stürzen kommt, da Richtungsimpulse nicht mit einer Gegeninnervation ausgeglichen werden können (z.B. plötzliches Anhalten an einer roten Ampel, Pro-, Retro-, Lateropulsion) [4, 75].

Neben den beschriebenen motorischen Symptomen weisen die Patienten eine Reihe nicht motorischer Symptome auf, die für diese häufig auf lange Sicht bedeutsamer sind, da sie nicht durch eine Gabe des Medikaments Levodopa remittieren [35]. Hierunter fallen Depressionen, die häufig im Anfangsstadium schon vorhanden sind, der Verlust des Geruchssinns als sensorische Störung, psychiatrische Auffälligkeiten im Sinne von Angststörungen, Schlafstörungen, vegetative Regulationsstörungen, vor allem den Blutdruck und die Blasenentleerung betreffend, und kognitive Leistungsminderungen bis hin zu einer Demenz [75, 95]. In der Literatur schwanken die Angaben über die Häufigkeit einer Demenz im Rahmen des Morbus Parkinson von 20-83% [1, 36, 42]. Hely et al. untersuchten 136 Patienten 20 Jahre nach der Erstdiagnose. 74% der Patienten waren verstorben, von den übrigen 36 Patienten hatten nach 20 Jahren 83% eine Demenz [58]. Je länger die Erkrankung andauert und je älter die Patienten bei Erkrankungsbeginn sind, desto höher ist die Prävalenz einer Demenz [2, 42].

Die oben genannten motorischen Symptome kommen aufgrund eines Untergangs dopaminerger Neurone in der Pars compacta der Substantia nigra zustande, wobei die Ursache dieses neurodegenerativen Abbaus bis heute unklar ist. Durch den Dopaminmangel in der Basalganglienschleife kommt es zu einer Störungen der „neuronalen Aktivität der Basalganglien-thalamokortikalen Verbindungen“ [76]. Auf die genauen Interaktionen der Basalganglienschleife sollen an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden.

Histopathologisch gesehen ist die Parkinsonerkrankung durch neuronale eosinophile intrazytoplasmatische Einschlusskörperchen, die so genannten Lewy-Körperchen, gekennzeichnet, die beim Zelluntergang entstehen [101]. Neuropathologisch gesehen kann von einer Parkinsonerkrankung bei einem Untergang von mindestens 60% der dopaminergen Neurone der Substantia nigra gesprochen werden, auch die motorischen Symptome werden erst ab einem Zelluntergang von 60-70% sichtbar [7, 8]. Das Erkrankungsalter liegt in den meisten Fällen jenseits des 40. Lebensjahrs, wobei Männer geringfügig häufiger betroffen sind als Frauen. Der Morbus Parkinson zählt zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen mit einer Prävalenz von 0,2% bei 60-Jährigen und 2,5% bei 80-Jährigen [75].

2.2 Diagnostik und Prognose des Morbus Parkinson

Der Morbus Parkinson ist eine klinische Diagnose. Hierzu werden bevorzugt die Diagnosekriterien der United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank [40], (siehe Anhang Kap.12.1) herangezogen. Die Diagnosekriterien beinhalten ein dreistufiges Procedere. In einer ersten Stufe werden die Kardinalsymptome des Morbus Parkinson gefordert. In der zweiten Stufe werden 16 Ausschlusskriterien für einen idiopathischen Morbus Parkinson formuliert. In der dritten Stufe werden weitere acht Symptome genannt, von denen mindestens 3 vorliegen müssen, um die Diagnose eines Morbus Parkinson zu untermauern. Eines der wichtigsten Kriterien dieser dritten Stufe liegt mit Sicherheit im Ansprechen auf die Gabe von Levodopa.

Die klinische Ausprägung des Morbus Parkinson wird standartmäßig mit dem Unified Parkinson's Disease Rating-Scale (=UPDRS [25], siehe Anhang Kap.12.2) quantifiziert. Der UPDRS gibt Aufschluss über den aktuellen Zustand und das Krankheitsstadium des Patienten. Dank seiner präzisen Skalierung und seiner hohen Reliabilität ist der UPDRS auch sehr gut zur Verlaufskontrolle geeignet.

Neben den klinischen Untersuchungen hat sich seit Ende der neunziger Jahre die MIBG-Szintigraphie als apparativ-diagnostisches Untersuchungsverfahren etabliert. Ausgehend davon, dass die Lewy-Körperchen-Degeneration nicht nur auf das zentrale Nervensystem beschränkt bleibt, sondern auch periphere Neurone, vor allem Neurone des peripheren autonomen Nervensystems [24, 45, 50, 65, 72, 104] betrifft, stellt die MIBG-Szintigraphie ein Verfahren dar, das diese Degeneration sichtbar macht.

Mit der MIBG-Szintigraphie kann die neuronale Meta-Iodo-Benzyl-Guanidin (MIBG)-Anreicherung sichtbar gemacht werden. MIBG ist ein physiologisches Noradrenalin-Analogon, das über eine radioaktive Markierung, mit beispielsweise Iod ¹²³, die Aufnahme und Speicherung von Noradrenalin in postganglionären präsynaptischen sympathischen Nervenzellendigungen sichtbar macht [30, 31].

MIBG wird vor allem in Organen mit starker sympathischer Innervation aufgenommen, darunter Speicheldrüsen, Herz und Darm [26]. Beim Morbus Parkinson ist peripher vor allem das Myokard [13, 108] von der Lewy-Körperchen-Degeneration betroffen, welches weniger MIBG als üblich aufnimmt. Diese Minderanreicherung wird über

die MIBG-Szintigraphie dargestellt und gilt als charakteristisch für den Morbus Parkinson.

Da beim Morbus Parkinson die MIBG-Aufnahme in anderen Organen normal bleibt [98], ist die myokardiale MIBG-Szintigraphie eine Untersuchung mit einer hohen Sensitivität für den Nachweis der Erkrankung [20, 34, 108] und kann die Diagnose objektivieren.

Neben der Früherkennung der Erkrankung ist die prognostische Einschätzung der Erkrankung ein weiterer wichtiger Aspekt. Der Verlauf ist von Patient zu Patient sehr unterschiedlich und reicht von leichten Verlaufsformen mit nur geringer Einschränkung des Patienten bis hin zu absoluter Abhängigkeit und Bettlägerigkeit. Aufgrund des chronisch-progredienten Verlaufs dieser behindernden Erkrankung spielt die Prognose für den Patienten hinsichtlich der Lebensplanung eine wesentliche Rolle.

Bislang wurden ausschließlich klinische Parameter identifiziert, welche eine Prognose hinsichtlich des weiteren Verlaufs des Morbus Parkinson ermöglichen. Die Review-Arbeit von Post et al. postuliert in der Zusammenschau mehrerer Studien folgende Faktoren zu Krankheitsbeginn als eher ungünstig für den Krankheitsverlauf: ein niedriger UPDRS Teil III-Score, eine bestehende Demenz, ein hypokinetischer Subtyp, sowie eine depressive Symptomatik [77]. Bis jetzt existiert jedoch keine apparative Untersuchungsmethode, die eine zuverlässige Prognose erlaubt.

Da, wie oben beschrieben, die MIBG-Szintigraphie eine hervorragende diagnostische Untersuchungsmethode darstellt, war es für uns von Interesse, ob diese etablierte Methode auch prognostisch eine Aussagekraft besitzt.

2.3 Fragestellung und Zielsetzung

- In der vorliegenden Dissertation soll untersucht werden, ob die MIBG-Szintigraphie eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich der motorischen und kognitiv-mnestischen Entwicklung in den folgenden 2 – 6 Jahren ermöglicht.

3. Material und Methodik

In der Zeit von Juni 2008 bis Februar 2009 wurde in der Klinik für Neurologie der Universität des Saarlandes die prospektive Aussagekraft der MIBG-Szintigraphie bei Patienten mit Morbus Parkinson untersucht. Hierzu wurden 26 Patienten mit Morbus Parkinson klinisch-neurologisch und mittels standardisierter klinischer Testverfahren untersucht.

An standardisierten klinischen Testverfahren kamen der UPDRS, der DemTect und die CERAD - Testbatterie einschließlich des Mini-mental-state-Tests zum Einsatz.

3.1 Patientenkollektiv

Die Studie umfasst 26 Patienten mit Morbus Parkinson, welche eine *Eingangsuntersuchung* und eine *Nachuntersuchung* durchliefen. Bei allen 26 Patienten erfolgte eine MIBG-Szintigraphie bei der *Eingangsuntersuchung*. Die nachfolgenden Daten (Alter, Krankheitsstadium, etc.) beziehen sich auf die *Eingangsuntersuchung*: Die Studie schloss zehn Frauen und 16 Männer im Alter von 58 ± 8 Jahren ein. Bei allen Patienten wurde die Diagnose eines Morbus Parkinson anhand der Kriterien der United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank [40] gestellt. Die Diagnose wurde von zwei unabhängigen Untersuchern gestellt. Fünf Patienten wiesen den Tremordominanztyp, 13 Patienten den hypokinetisch-rigiden Dominanztyp und acht Patienten den Äquivalenztyp auf. Sieben Patienten befanden sich im Hoehn und Yahr-Stadium 1 (Anfangsstadium des Morbus Parkinson), elf Patienten im Stadium 2, sechs Patienten im Stadium 3 und zwei Patienten im Stadium 4. Die Patienten wurden nicht nach Stadium oder Ausprägung der Erkrankung selektiert.

Patienten mit einer damaligen Erkrankung oder Medikation, die die myokardiale Aufnahme des ^{123}I -MIBG beeinflussen könnte, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Hierunter fallen die Medikamente Reserpin, Clonidin, Amphetamine, Phenylpropranolamin, Amiodaron und andere Substanzen, die eine Blockade von Kalziumkanälen herbeiführen [90]. Eine koronare Herzkrankheit oder postischämische Vernarbungen wurden mittels einer Perfusionsszintigraphie ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT) ausgeschlossen.

2 bis 6 Jahre nach der *Eingangsuntersuchung* wurden alle Patienten klinisch-neurologisch und mittels der standardisierten Tests UPDRS, DemTect und CERAD einschließlich Mini-mental-state-Test nachuntersucht (*Nachuntersuchung*).

In der vorgelegten Doktorarbeit wird über die Befunde der Nachuntersuchung 2 - 6 Jahre nach der Eingangsuntersuchung berichtet.

Die einzelnen Werte zu den untersuchten Patienten sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen.

Anzahl	n=26
Alter	58±8,06
Männer	n= 16
Frauen	n= 10
Tremordominanz-Typ	n= 5
Hypokinetisch-rigider Typ	n= 13
Äquivalenztyp	n= 8
Hoehn&Yahr Stadium 1	n= 7
Hoehn&Yahr Stadium 2	n= 11
Hoehn&Yahr Stadium 3	n= 6
Hoehn&Yahr Stadium 4	n= 2

Tabelle 1: Epidemiologische Patientendaten

Initialen	Alter	Geschlecht	H&Y	Parkinsontyp	Eingangs-Untersuchung	Nach-Untersuchung	MIBG-Wert
H.B.	60	m	2	Äquivalenztyp	2003	2008	1,6
M.B.	47	w	2	Hypokinetisch-rigider Typ	2006	2008	1,19
W.D.	50	m	1,5	Hypokinetisch-rigider Typ	2004	2008	1,81
S.D.	47	w	2	Tremor-dominanz-Typ	2003	2008	1,41
J.D.	50	m	2	Äquivalenztyp	2005	2008	1,36
A.D.	56	m	1,5	Hypokinetisch-rigider Typ	2002	2008	1,28
F-R.F.	69	m	3	Äquivalenztyp	2003	2008	2,0
A.G.	70	w	3	Hypokinetisch-rigider Typ	2002	2008	1,2
W.H.	67	m	1,5	Äquivalenztyp	2002	2008	1,86
R.H.	55	m	2	Tremor-dominanz-Typ	2004	2008	1,79
M.H.	54	w	2	Hypokinetisch-rigider Typ	2006	2008	1,47
J.H.	54	m	3	Tremor-dominanz-Typ	2005	2008	1,59
K.K.	70	m	2	Hypokinetisch-rigider Typ	2003	2008	1,14
H.K.	51	w	3	Hypokinetisch-rigider Typ	2004	2008	1,3
B.K.	52	m	2,5	Hypokinetisch-rigider Typ	2003	2008	1,58
E.M.	49	w	2	Äquivalenztyp	2006	2008	1,26
U.M.	57	w	3	Äquivalenztyp	2004	2008	1,31
R-D.N.	65	m	1,5	Hypokinetisch-rigider Typ	2003	2008	1,53
R.P.	47	m	1,5	Tremor-dominanz-Typ	2003	2008	1,61
G.R.	54	m	2,5	Äquivalenztyp	2003	2008	1,15
M.R.	72	m	4	Äquivalenztyp	2003	2008	1,53
K.S.	63	w	1	Hypokinetisch-rigider Typ	2006	2008	1,96
T.T.	58	w	4	Hypokinetisch-rigider Typ	2004	2008	1,68
R.W.	70	m	2,5	Hypokinetisch-rigider Typ	2004	2008	1,09
G.W.	66	w	1,5	Tremor-dominanz-Typ	2006	2008	2,09
J.Z.	58	m	3	Hypokinetisch-rigider Typ	2005	2008	1,21

Tabelle 2: Patientenspezifische Werte; H&Y = Hoehn und Yahr Stadium [37] zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

3.2 Studiendesign

Gegenstand dieser Arbeit ist eine *Nachuntersuchung* bei 26 Patienten mit Morbus Parkinson. Alle Patienten hatten 2 - 6 Jahre zuvor eine *Eingangsuntersuchung* mit klinischer Diagnosestellung des Morbus Parkinson und nuklearmedizinischer Untersuchung durchlaufen.

Eingangsuntersuchung

In der Eingangsuntersuchung erfolgten die klinisch-neurologische Untersuchung mit Diagnosestellung des Morbus Parkinson, eine Erhebung des Teil III des UPDRS und die MIBG-Szintigraphie. Der Teil III des UPDRS quantifiziert die motorischen Defizite beim Morbus Parkinson. Die Patienten waren während des Tests in einer „off-Phase“, d. h. die Patienten hatten seit 12 Stunden keine Antiparkinson-Medikamente mehr eingenommen, bzw. waren noch nicht therapiert. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt. Alle Patienten wurden im Vorhinein ausführlich über etwaige Risiken aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Nachuntersuchung

Alle nachuntersuchten Patienten befanden sich seit der Eingangsuntersuchung in ständiger ambulanter neurologischer Behandlung in der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Homburg/Saar. In der jetzigen Nachuntersuchung wurde nochmals der aktuelle Status der Motorik durch den Teil III des UPDRS quantifiziert. An der Durchführung des UPDRS Teils III war der gleiche Untersucher wie in der Eingangsuntersuchung beteiligt. Zusätzlich wurden die weiteren Teile I, II, IV, V und VI des UPDRS, die Neuropsychologische-Testbatterie CERAD [69] einschließlich Minimal-mental-state Test (= MMST [28]), und der DemTect [48] (siehe Anhang Kap. 12.3) erhoben. Eine erneute MIBG-Szintigraphie fand nicht statt.

3.3 Klinische Testungen

3.3.1 UPDRS-Skala

Die UPDRS-Skala wurde als Testmethode verwendet, um die klinischen Symptome der Parkinsonpatienten zu quantifizieren.

Der Test unterteilt sich in 6 Unterskalen. Teil I (1. Unterskala), fragt kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung ab, Teil II (2. Unterskala) Aktivitäten des täglichen Lebens. Teil I und II bestehen aus einer Befragung des Patienten.

Teil III (3. Unterskala) beinhaltet eine Untersuchung der Motorik, die die Kardinalsymptome des Morbus Parkinson nach Körperregion (obere Extremitäten, untere Extremitäten, Nacken, Gesicht, linke Seite, rechte Seite) getrennt genau quantifiziert. Dieser dritte Teil ermöglicht eine Quantifizierung der Kardinalsymptome Ruhetremor, Aktionstremor, Rigidität und Hypokinesie. Das Symptom Ruhetremor leitet sich aus dem UPDRS-Item 20 der UPDRS-Skala ab, das Symptom Aktionstremor aus dem UPDRS-Item 21 (Aktions- oder Haltetremor der Hände), das Symptom Rigidität aus dem Item 22 und das Symptom Hypokinesie setzt sich aus den Items 18 (Sprache), 19 (Gesichtsausdruck), 27 (Aufstehen vom Stuhl), 28 (Haltung), 29 (Gang) und 31 (Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers) zusammen.

Teil IV (4. Unterskala) besteht wie die Teile I und II aus einer Befragung des Patienten. Abgefragt werden Komplikationen im Krankheitsverlauf (Dyskinesien, Fluktuationen, Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörungen und orthostatische Symptome).

Die Teile V und VI umfassen die Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr [37] und die modifizierte Schwab- und England-Skala [87].

Nach Hoehn und Yahr wird die Parkinsonerkrankung in 5 Krankheitsstadien unterteilt. Stadium 1 beinhaltet eine einseitige Erkrankung, Stadium 2 eine beidseitige Erkrankung mit axialer Beteiligung, jedoch ohne Gleichgewichtsstörungen. Das Stadium 3 umfasst eine leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung mit leichter Haltungsinstabilität, jedoch sind die Patienten noch körperlich unabhängig. Im Stadium 4 hat der Patient eine starke Behinderung, kann aber noch ohne Hilfe gehen und stehen. Das 5. Stadium ist durch völlige Abhängigkeit gekennzeichnet, der Patient muss entweder einen Rollstuhl benutzen oder ist bettlägerig.

Die modifizierte Schwab- und England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens prüft die Beeinträchtigungen im täglichen Leben von völlig unbeeinträchtigt bis bettlägerig in 10% Schritten von 100% bis 0%, wobei 100% für völlige Unabhängigkeit steht.

Insgesamt können innerhalb der UPDRS-Skala maximal 199 Punkte erreicht werden. Dies entspricht einer schwersten Parkinsonsymptomatik, wobei hier die Hoehn und Yahr Stadien, sowie die Schwab und Englandskala nicht mit einbezogen werden. 0 Punkte entsprechen einer Symptommfreiheit.

Der auch oftmals alleine durchgeführte motorische III. Teil kann höchstens 108 Punkte bei maximaler motorischer Beeinträchtigung erreichen.

Die UPDRS-Skala ist eine der anerkanntesten und reliabelsten Testmethoden zur Diagnostik des Morbus Parkinson sowie zur Beurteilung des Fortschreitens der Erkrankung und zur Quantifizierung eines Therapieerfolges ([32, 61], Leitlinien DGN). Die Skala soll in der vorliegenden Studie ein präzises und umfassendes Bild über den aktuellen klinischen Status des Patienten ermitteln.

3.3.2 CERAD-Testbatterie einschließlich Mini-mental-state-Test

CERAD (= the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease [69]) ist eine neuropsychologische Testbatterie zur Früherkennung von Demenzerkrankungen, bestehend aus 8 Tests, mit deren Hilfe die kognitiven Funktionen Gedächtnis, Sprache, Praxie und Orientierung der Patienten geprüft werden. Mit Hilfe des CERAD-Testes als neuropsychologischer Testbatterie soll in der vorliegenden Arbeit der kognitive Status des Patienten beurteilt werden, da im Verlauf des Morbus Parkinson oftmals ein zunehmender Abfall intellektueller Leistungen im Sinne einer Demenz festzustellen ist [21, 102]. Die CERAD-Testbatterie bietet ein passendes Instrumentarium zur schnellen (ca. 30-45 Minuten) und trotzdem differenzierten Erfassung kognitiv-mnestischer Defizite bei Patienten mit Demenzerkrankungen [10, 85, 100].

Die Untertests werden unabhängig voneinander ausgewertet und nach Alter, Ausbildungsdauer und Geschlecht anhand von Normwerten korrigiert [44]. Die Korrektur erfolgt über eine Transformation der Ergebnisse in eine Standardkala [3]. Die gebräuchlichste Standardkala ist die Standardnormalverteilung mit dem Mittelwert 0 und der Standardabweichung 1.

Mittels z-Transformation lassen sich alle normalverteilten Daten in diese Skala transformieren, woraus sich ein Wert z ergibt, der in diesem Fall nach folgender Formel berechnet wurde: $z = \frac{x - M_x}{S_x}$.

x ist hierbei der Rohwert bzw. das unkorrigierte Testergebnis, M_x der Mittelwert des Normkollektivs und S_x die Standardabweichung des Normkollektivs [12]. Ein z-Wert von 1 bedeutete somit, dass das Testergebnis des Patienten eine Standardabweichung über der Leistung des Normkollektivs lag, ein z-Wert von -2, dass die Leistung zwei Standardabweichungen unter der des Normkollektivs lag.

Der errechnete z-Wert drückt somit je nach Vorzeichen eine über- oder unterdurchschnittliche Leistung des getesteten Parkinsonpatienten, bezogen auf das Normkollektiv, aus. Die eigentliche Korrektur nach Alter, Bildung und Geschlecht erfolgt dadurch, dass je nach Alter, Bildung und Geschlecht die entsprechenden Werte eines Normkollektivs [44] gleichen Alters, Geschlechts und gleicher Bildung verwendet werden. Der sich ergebende Wert wird, von der für die deutsche Version zuständigen

Geriatrischen Universitätsklinik Basel als „z-Wert“ [3] bezeichnet. Die Berechnung erfolgte über das Internetportal der Universität, genauere Angaben hierzu können unter der im Literaturverzeichnis angegebenen Internetseite eingesehen werden [100].

Eine weitere Besonderheit in der Auswertung der Testergebnisse liegt in der Berechnung des Quotienten „Savings Wortliste“, der den prozentualen Anteil der gelernten Worte angibt. Der Quotient setzt sich aus den Untertests „Wortliste lernen und abrufen“ zusammen und errechnet sich nach folgender Formel:

$$\frac{\text{Wortliste abrufen}}{\text{Wortliste lernen 3.Durchgang}} * 100$$

Mit dem Untertest „Figuren zeichnen und abrufen“ wurde ebenso verfahren, womit sich auch hier der Quotient „Savings Figuren“ ergibt.

Um die Zahl der wiedererkannten Worte im Untertest „Wortliste wiedererkennen“ ins Verhältnis zu setzen, wurde der Begriff „Diskriminabilität“ eingeführt, der wiederum aus folgendem Quotienten errechnet wird: $\frac{\text{Richtige JA} + \text{Richtige Nein}}{20} * 100$.

Da die autorisierte deutsche Version der CERAD-Neuropsychologische Testbatterie bei der Geriatrischen Universitätsklinik Basel nachlesbar ist, wurde auf eine gesonderte Aufführung im Anhang verzichtet.

Nachfolgend werden die einzelnen Tests der neuropsychologischen Testbatterie näher erläutert.

Verbale Flüssigkeit

Hierbei wird dem Patienten die Aufgabe gestellt, so viele Begriffe einer bestimmten Kategorie (z.B. Tiere) wie möglich in 60 Sekunden aufzuzählen. Mit diesem Test werden das semantische Wissen, die Sprachproduktion und verbale Assoziationsgeschwindigkeit sowie die kognitive Flexibilität geprüft. Die Anzahl der Punkte richtet sich nach der Anzahl der genannten Begriffe [43].

Boston Naming Test

Dem Patienten werden 15 Abbildungen von Gegenständen gezeigt, die in abnehmender Häufigkeit im alltäglichen Leben zu finden sind und welche innerhalb 10 Sekunden benannt werden sollen. Der Boston Naming Test dient der Aufdeckung von Wortfindungsstörungen sowie der Prüfung der visuellen Wahrnehmung. Es können maximal 15 Punkte erreicht werden [49].

Mini-mental-state-Test (MMST) [28]

Dieses psychometrische Testverfahren wird oftmals auch alleine als Screeningmethode zur Demenzabklärung eingesetzt und wurde in die CERAD-Testbatterie integriert, um Kenntnis über die zeitliche, örtliche und personenbezogene Orientierung, die Merkfähigkeit, die Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, sowie die Erinnerungsfähigkeit und Sprachproduktion des Patienten zu erlangen.

Der Test ist in zwei Abschnitte unterteilt. Der erste Abschnitt wird im Dialog geprüft und testet Orientierung, Gedächtnis und Aufmerksamkeit.

Der zweite Abschnitt testet die Fähigkeit Dinge zu benennen, verbalen und geschriebenen Kommandos zu folgen, spontan einen vollständigen Satz aufzuschreiben und eine komplexe Figur abzuzeichnen. Dieser zweite Abschnitt ist somit anspruchsvoller als der erste.

Die Testabschnitte haben keine zeitliche Begrenzung, es sind maximal 30 Punkte zu erreichen. Auch diese Testergebnisse werden nach Alter, Bildung und Geschlecht korrigiert. Im klinischen Alltag wird häufig jedoch der nicht korrigierte Wert verwendet.

Im ersten Teil wird zur Prüfung der Orientierung die Jahreszahl, die Jahreszeit, das genaue Datum inkl. Wochentag, das Land, das Bundesland, die Ortschaft, sowie die Adresse des Untersuchungsortes abgefragt.

Die Merkfähigkeit bzw. die Erinnerungsfähigkeit wird geprüft, indem der Patient aufgefordert wird, sich drei einfache, nicht miteinander in Zusammenhang stehende Begriffe zu merken und diese dann zu einem späteren Zeitpunkt abzurufen. Der Patient wird anschließend gebeten, entweder ein einfaches Wort, wie zum Beispiel „Preis“ oder „Radio“, vorwärts und rückwärts zu buchstabieren, oder aber von 100 an jeweils 7 abzuziehen, womit die Aufmerksamkeit und auch die Rechenfähigkeit überprüft werden können.

Im angesprochenen zweiten Teil werden die Sprache bzw. exekutive Funktionen überprüft, indem der Untersucher auf zwei Gegenstände, wie zum Beispiel Armbanduhr und Bleistift zeigt und den Patienten auffordert, diese zu benennen. Des Weiteren wird der Patient gebeten, einen einfachen Satz nachzusprechen („Sie leiht ihm kein Geld mehr“), drei verbale Kommandos zu befolgen („Nehmen Sie dieses Blatt in die rechte Hand“, „Falten Sie es in der Mitte“, „Legen Sie es auf Ihren Schoß“), ein niedergeschriebenes Kommando auszuführen, sowie einen vollständigen Satz aufzuschreiben. Zuletzt bekommt der Patient die Aufgabe, zwei ineinander verschlungene Fünfecke abzuzeichnen.

Nach Fillenbaum et al. dient dieser Untertest vor allem dazu, eine Differenzierung zwischen normaler, leicht eingeschränkter, mittelgradig eingeschränkter und stark eingeschränkter kognitiver Funktion zu erhalten. Die Items, die normale von leicht eingeschränkter Funktion am besten unterscheiden, sind die Fragen nach Tag, Datum und das Abrufen der 3 gelernten Worte [27].

Um leicht eingeschränkte Kognition von mittelgradiger Einschränkung zu differenzieren, sind die Fragen nach dem Monat, der Stadt/Ort, sowie das rückwärts Buchstabieren bzw. alternativ das Rechnen von Interesse. Mittelgradige und schwere Einschränkungen der Kognition lassen sich durch das Erfragen des Stockwerks des Untersuchungsortes, das Wortliste - Abfragen, sowie der Benennung von Gegenständen (beispielsweise der Uhr) und dem Befolgen von Aufforderungen (Papier in der Hälfte falten) voneinander unterscheiden.

Wortlisten Lernen [5], Abrufen [81], Wiedererkennen [67]

Bei diesem Untertest werden dem Patienten in einem ersten Schritt 10 Wörter nacheinander dargeboten. Der Patient soll sich die Wörter einprägen und direkt im Anschluss innerhalb von 90 Sekunden wiedergeben. Dieses Procedere wird in drei Durchgängen mit jeweils den gleichen Wörtern, jedoch in unterschiedlichen Reihenfolgen durchgeführt. Es können hierfür maximal 30 Punkte verteilt werden. In einem zweiten Schritt werden die gleichen Wörter nach einer gewissen Latenz (der Untertest Konstruktive Praxis wird inzwischen bearbeitet) nochmals abgefragt, wobei die Reihenfolge nicht von Bedeutung ist und 10 Punkte erreicht werden können.

In einem dritten Schritt wird dem Patienten eine Zusammenstellung aus 20 verschiedenen Wörtern dargeboten. Die Aufgabe des Patienten besteht in der Identifizierung der zuvor gelernten Wörter. Hier können 20 Punkte erreicht werden, wobei es auch Punkte für die richtige Identifikation von zuvor nicht gelernten Wörtern gibt. Dieser Testabschnitt prüft die Lernfähigkeit, sowie die Neugedächtnisbildung für sprachliche Informationen und findet sich in den Ergebnissen unter dem Begriff der Diskriminabilität wieder.

Nach Welsh et al. ist insbesondere der prozentuale Anteil gelernter Wörter dazu geeignet, zwischen normalem altersabhängigen Gedächtnisverlust und demenziellem Gedächtnisverlust zu unterscheiden [106].

Konstruktive Praxis, Abrufen [81]

Zur Prüfung visokonstruktiver Fähigkeiten, d.h. dem Vermögen, räumliche Eindrücke umzusetzen und in räumlichen Bezügen zu handeln, wird der Patient aufgefordert, vier geometrische Figuren in aufsteigender Schwierigkeit abzuzeichnen. Hierfür sind 11 Punkte je nach Genauigkeit der Zeichnung zu vergeben. Nach einer gewissen Latenz (Wortliste abrufen und wiedererkennen werden in der Zwischenzeit durchgeführt) sollen alle bis hierhin gezeichneten Figuren aus dem Gedächtnis erneut aufgezeichnet werden, wobei hierzu nicht die Fünfeck-Figur aus dem Mini-mental-state-Test hinzuzählt. Für alle abgerufenen Figuren sind 11 Punkte zu vergeben.

3.3.3 DemTect

Der DemTect ist ebenfalls ein Test zur Früherkennung kognitiver Leistungseinschränkungen und von Anfangsstadien der Demenz. Der Test ist in fünf Aufgabenbereiche unterteilt, die das verbale Gedächtnis, die Wortflüssigkeit, die intellektuelle Flexibilität und die Aufmerksamkeit prüfen.

Zur Prüfung des verbalen Gedächtnisses wird eine Wortliste mit 10 Wörtern zweimal gelernt und abgefragt, wobei auch hier die Reihenfolge der Wiedergabe nicht von Bedeutung ist.

Im Anschluss daran müssen Zahlen in Worten (beispielsweise „13“ → „dreizehn“) ausgeschrieben und umgekehrt Worte in Zahlen zurückübersetzt werden (beispielsweise „vierzehn“ → „14“), was einen Eindruck über die intellektuelle Flexibilität vermittelt. Schwierigkeiten in der Übersetzung von Zahlen sind typisch für Patienten in frühen Stadien der Demenz [47]. Häufige Fehler bestehen in lexikalischen und syntaktischen Verwechslungen (4 statt 3 oder 23 statt 32), außerdem existieren spezifische Fehler, die hauptsächlich bei Demenzpatienten und bei keiner anderen Art von Gehirnerkrankung beobachtet werden. Hierzu zählen sowohl die Demenz vom Alzheimer-Typ, die vaskuläre Demenz und der Morbus Parkinson mit Demenz [46]. Unter diese spezifischen Fehler fallen zum Beispiel die Phänomene „shift error“ [52] oder „intrusions error“ [99], wobei eine völlig falsche Zahlenkodierung verwendet wird, oder aber die ausgeschriebene Form und die als Ziffern geschriebene Form gemischt werden (z.B. wird aus „209“ in der ausgeschriebenen Version „2hundert9“). Insgesamt werden mit diesem Aufgabenteil die Sprach- und Zahlenverarbeitung, sowie exekutive Funktionen überprüft.

Die dritte Aufgabe prüft die verbale Flüssigkeit, indem so viele Gegenstände wie möglich, die in einem Supermarkt gekauft werden können, in einer Minute aufgezählt werden müssen. Diese Aufgabe deckt vor allem frühe Stadien der Demenz auf [17], da hier eine sehr komplexe Aufgabe zu lösen ist, bei der eine Vielzahl von unterschiedlichen Funktionen des Gehirns beteiligt sind, die jedoch schon zu Beginn einer demenziellen Erkrankung in ihrem Zusammenspiel nicht mehr funktionieren. Zum einen wird Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität, Phantasie und Sprache benötigt, zum anderen sind Problemlösungsstrategien (um Suchstrategien zu entwickeln), das

Arbeitsgedächtnis, das semantische Gedächtnis, sowie die Schnelligkeit des Denkens beurteilbar [51].

In einer weiteren Aufgabe wird der Patient aufgefordert, Zahlenfolgen rückwärts zu wiederholen, wobei in 5 Schritten die Anzahl der zu wiederholenden Zahlen zunimmt. Bei dieser Aufgabe sind das Kurzzeitgedächtnis und das Arbeitsgedächtnis involviert. Nach Baddeley et al. [6] ist ein defizitäres Arbeitsgedächtnis ein sehr frühes Zeichen für eine demenzielle Erkrankung.

Zum Schluss der Untersuchung wird der Patient nochmals die zu Beginn gelernte Wortliste abgefragt, womit abschließend das Gedächtnis beurteilt wird.

Die Auswertung des DemTect beinhaltet eine Korrektur nach Alter und Ausbildung, es können maximal 18 Punkte erreicht werden. Bei einer Punktzahl von 13-28 Punkten kann von einer altersgemäßen kognitiven Leistung ausgegangen werden. 9-12 Punkte legen eine leichte kognitive Beeinträchtigung nahe und eine Punktzahl von weniger als 8 lässt eine Demenz vermuten.

Dieser Test zur Früherkennung von Demenzen wurde in die Studie aufgenommen, da er besonders sensibel gegenüber leichten Einschränkungen der kognitiven Leistungen ist [86] und damit die CERAD-Testbatterie gut ergänzt.

3.4 Nuklearmedizinische Testung ¹²³I -MIBG-Szintigraphie

Zwischen 2002 und 2006 wurde bei allen Patienten unter stationären Bedingungen eine [¹²³I]- MIBG-Szintigraphie (Meta-IodoBenzyl-Guanidin) durchgeführt. Voraussetzung für diese Untersuchung ist die Nüchternheit des Patienten am Untersuchungstag. Die Patienten nahmen über einen Zeitraum von 7 Tagen (ab 3 Tage vor der Untersuchung, während des Untersuchungstages und bis 3 Tage nach der Untersuchung) Natriumperchlorat (Irenat[®])-Tropfen ein, um eine Aufnahme des radioaktiven ¹²³I in die Schilddrüse zu verhindern. Für die Untersuchung wurde dem Patienten intravenös [¹²³I]-MIBG (Amersham, Amersham Buchler, Braunschweig, Deutschland) mit einer spezifischen Aktivität von 259 - 370 MBq/mg verabreicht. Die injizierten Dosen des MIBG betragen zwischen 180 und 250 MBq.

Während der Applikation erfolgte ein ständiges Puls- und Blutdruckmonitoring. Vier Stunden nach MIBG-Applikation wurden planare Ganzkörper-Aufnahmen in einer 256 x 1024-Matrix angefertigt (Energiefenster $\pm 10\%$, Peak 159 keV, Pixelgröße 2.4 mm, FWHM der Kamera ≈ 8 mm im Abstand von 10 cm in Wasser). Das Zeitfenster von vier Stunden nach Substratgabe wird in diesem Zusammenhang auch als Spätaufnahme bezeichnet. Zur Aufnahme der Ganzkörper-Bilder diente eine Doppelkopf-Gamma-Kamera (Multispect, MS 2, Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland), die mit niederenergetischen hochauflösenden Kollimatoren ausgestattet ist.

Zur Auswertung der Aufnahmen erfolgte eine Konturierung des Myokards, um so eine „region of interest“ (ROI) festlegen zu können. Als Referenzregion diente das obere Mediastinum, in das eine rechtwinklige ROI gelegt wurde.

Für die Beurteilung der Daten wurde der Quotient aus der MIBG-Anreicherung im Myokard und der MIBG-Anreicherung in der Referenzregion Mediastinum (*Counts im Myokard / Counts im Mediastinum*) berechnet.

Eine intensive MIBG-Anreicherung im Bereich des Myokards führt somit zu einem höheren Quotienten, eine geringe MIBG-Anreicherung zu einem niedrigen Quotienten. Bezogen auf ein Normalkollektiv aus gesunden Probanden wurde der untere Grenzwert (Mittelwert – 2 Standardabweichungen) mit 1,79 berechnet [93].

Die nachfolgenden beiden Abbildungen stellen beispielhaft eine regelrechte und eine im Rahmen eines Morbus Parkinson pathologisch veränderte MIBG-Szintigraphie dar.



Abbildung 1: MIBG-Szintigraphie eines gesunden 64-jährigen Probanden mit intensiver MIBG-Aufnahme im Bereich des Myokards nach 4 Stunden in anterior-posteriorer Darstellung. Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. J. Spiegel
Quelle: Spiegel et al. 2010 [91]



Abbildung 2: MIBG-Szintigraphie eines 65 jährigen Patienten mit Morbus Parkinson vom akinetisch-rigiden Typ mit sehr geringer MIBG-Aufnahme im Bereich des Myokards nach 4 Stunden in anterior-posteriorer Darstellung.
Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. J. Spiegel
Quelle: Spiegel et al. 2010 [91]

Um eine myokardiale Minderperfusion auszuschließen, die die Aussagekraft der MIBG-Szintigraphie mindern könnte, wurde innerhalb eines Tages nach der MIBG-Szintigraphie eine Untersuchung der myokardialen Ruheperfusion mittels MIBI-Spect (Methoxy-Isopropyl-Isonitril-SPECT, [^{99m}Tc-Sestamibi; Cardiolite®, 500 MBq; Bristol Myers Squibb, N. Billerica, Massachusetts, USA) durchgeführt.

Die MIBG-Szintigraphie, die MIBI-Spect und die im gleichen Zeitraum durchgeführte klinische Testung (UPDRS) wurden von, gegenüber den jeweils anderen Tests, geblindeten Untersuchern durchgeführt.

3.5 Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit der Software „OriginPro“ (Version 8.0, OriginLab Corporation, Northampton USA), sowie der Software „Excel“ (Version 12.0, 2007, Microsoft Corporation, Redmond USA).

Aus der Auswertung der oben beschriebenen Tests wurden mit Hilfe von Excel Datensätze erstellt. Die Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie je Patient wurden ebenfalls mit Hilfe von Excel zu Datensätzen verarbeitet. Um eine Aussage über den Zusammenhang zwischen den klinischen Testungen und der MIBG-Szintigraphie zu erhalten, wurden die beiden Datensätze miteinander korreliert.

Zur Prüfung der Normalverteilung der Daten wurde der Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilks durchgeführt. Die UPDRS-Skala mit den einzelnen UPDRS-Items entspricht ordinalen Daten einer 4 Punkte-Skala, welche somit nicht normalverteilt sind. Auch die Daten des DemTect sind nicht normalverteilt. Die CERAD-Daten einschließlich Mini-mental-state-Test sind parametrisch und somit normalverteilt. Für die Berechnung von Korrelationen normalverteilter Daten wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet, für nicht normalverteilte Daten der Koeffizient nach Spearman.

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0.05$ gewählt, $p < 0,01$ galt als hochsignifikant.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der klinischen und apparativen Untersuchungen

4.1.1 Auswertung der UPDRS-Skala

Tabelle 3 stellt die Ergebnisse der einzelnen Untertests der UPDRS-Skala dar. In der linken Spalte sind die Testteile, sowie die maximal erreichbare Punktzahl aufgelistet, in der rechten Spalte sind jeweils der Mittelwert, die Standardabweichung, sowie die kleinste und die größte erreichte Punktzahl bzw. das Stadium angegeben. Die Höhe der Punktzahl korreliert mit der Schwere des klinischen Symptoms.

Ergebnisse UPDRS Teile I - VI zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung		Ergebnisse	
n=26		Mittelwert ± SD	(Min-Max)
UPDRS gesamt neu	(max. Punktzahl 199)	44,08 ± 21,18	(16-96)
UPDRS I neu	(max. Punktzahl 16)	2,46 ± 1,73	(0-7)
UPDRS II neu	(max. Punktzahl 52)	10,62 ± 6,65	(2-26)
UPDRS III neu	(max. Punktzahl 108)	28,73 ± 14,33	(11-63)
UPDRS IV neu	(max. Punktzahl 23)	2,15 ± 2,46	(0-8)
Hoehn & Yahr neu	(Stadium)	2,29 ± 0,78	(1-4)
Schwab & England neu	(Stadium)	0,8 ± 0,16	(0,3-1)
Ergebnisse UPDRS Kardinalsymptome zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung		Ergebnisse	
n=26		Mittelwert ± SD	(Min-Max)
Ruhetremor neu	(Punktzahl)	1,92 ± 2,94	(0-12)
Aktionstremor neu	(Punktzahl)	1,31 ± 1,67	(0-7)
Rigidität neu	(Punktzahl)	5,85 ± 3,90	(0-14)
Hypokinese neu	(Punktzahl)	8,31 ± 3,81	(4-17)

Ergebnisse UPDRS Teil III und Kardinalsymptome z. Z. der Eingangsuntersuchung		Ergebnisse	
n=26		Mittelwert ± SD	(Min-Max)
UPDRS III alt	(Punktzahl)	16,62 ± 8,57	(3-34)
Ruhetremor alt	(Punktzahl)	1,92 ± 2,02	(0-8)
Aktionstremor alt	(Punktzahl)	1,08 ± 1,41	(0-6)
Rigidität alt	(Punktzahl)	2,62 ± 2,36	(0-7,5)
Hypokinese alt	(Punktzahl)	4,75 ± 1,97	(0-10)
Ergebnisse Differenz UPDRS Teil III und Kardinalsymptome zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung		Ergebnisse	
n=26		Mittelwert ± SD	(Min-Max)
UPDRS III (Δ neu-alt)	(Punktzahl)	12,08 ± 13,88	(-8-42)
Ruhetremor (Δ neu-alt)	(Punktzahl)	2,67*10 ⁻¹⁷ ± 2,47	(-5-9)
Aktionstremor (Δ neu-alt)	(Punktzahl)	0,31 ± 1,72	(-2-6)
Rigidität (Δ neu-alt)	(Punktzahl)	3,23 ± 4,02	(-6-9)
Hypokinese (Δ neu-alt)	(Punktzahl)	3,56 ± 3,56	(-6-15)

Tabelle 3: Ergebnisse des UPDRS-Testes (n=26). Eine Punktzahl von 0 bedeutet Symptombefreiheit. Das Adjektiv „neu“ nach dem jeweiligen Symptom kennzeichnet Befunde, welche in der Nachuntersuchung erhoben wurden (neuere Befunde). Dementsprechend bedeutet das Adjektiv „alt“ nach dem jeweiligen Symptom, dass die Befunde in der Eingangsuntersuchung erhoben wurden (ältere Befunde).

4.1.2 Auswertung der CERAD - Testbatterie einschließlich Mini-mental-state-Test

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der CERAD - Testbatterie nach den jeweiligen Untertests aufgelistet. In der linken Spalte ist der betreffende Test einschließlich der maximal erreichbaren Punktzahl aufgelistet. Die mittlere Spalte stellt den in Kap. 3.3.2 beschriebenen z-Wert mit Mittelwert und Standardabweichung, sowie den minimal und maximal erreichten Wert dar. In der rechten Spalte ist das nicht nach Alter, Bildung und Geschlecht korrigierte Testergebnis (inkl. Mittelwert, SD, Minimum, Maximum) zu sehen. Insgesamt schnitten die untersuchten Patienten etwas - nicht signifikant - schlechter ab, als gleichaltrige Kontrollen.

CERAD z. Z. der Nachuntersuchung n=26	(Punktzahl)	Ergebnisse: z-Wert		unkorrigiertes Testergebnis	
		Mittelwert ± SD (Min-Max)		Mittelwert ± SD (Min-Max)	
Verbale Flüssigkeit	(max. ∞ P)	-0,42 ± 1,17	(-3,39-2,01)	20,85 ± 6,29	(8-34)
Boston-Naming-Test	(max. 15 P)	0,11 ± 1,03	(-2,67-1,02)	14,31 ± 1,23	(11-15)
Mini-mental-state-Test	(max. 30 P)	-1,01 ± 1,43	(-3,85-1,22)	28 ± 2,04	(22-30)
Wortliste lernen total	(max. 30 P)	-0,33 ± 1,19	(-2,51-2,06)	20,77 ± 3,50	(13-28)
Wortliste abrufen	(max. 10 P)	-0,70 ± 1,28	(-3,88-2,25)	6,35 ± 2,31	(0-10)
Wortliste Intrusionen	(max. ∞ P)	-0,33 ± 1,12	(-3,32-0,91)	1,08 ± 2,59	(0-13)
Savings Wortliste	(max. 1)	-0,71 ± 1,09	(-3,25-1,42)	0,75 ± 0,24	(0-1,14)
Diskriminabilität	(max. 1)	-0,05 ± 1,05	(-3,12-1,02)	0,98 ± 0,04	(0,8-1)
Figuren zeichnen	(max. 11 P)	-0,35 ± 1,50	(-3,89-1,74)	10 ± 1,63	(5-11)
Figuren abrufen	(max. 11 P)	-0,39 ± 1,36	(-3,1-1,15)	8,35 ± 3,24	(2-11)
Savings Figuren	(max. 1)	-0,32 ± 1,43	(-2,45-2,8)	0,83 ± 0,30	(0,2-1,38)

Tabelle 4: Ergebnisse CERAD-Testbatterie inkl. MMST, z-Wert ist das Testergebnis korrigiert nach Alter, Bildung und Geschlecht (s. Abschnitt 3.3.2 Material und Methodik), n=26.

4.1.3 Auswertung des DemTect

Im DemTect erreichten die Patienten $13,3 \pm 2,5$ Punkte (Mittelwert \pm Standardabweichung) bei einer interindividuellen Schwankungsbreite zwischen acht und 18 Punkten. Eine Punktzahl zwischen 13 und 18 Punkten gilt als altersgemäÙe kognitive Leistung, Punktwerte zwischen neun und 12 Punkten stellen einen grenzwertigen Befund dar. Bei Punktwerten unter acht besteht der dringende Verdacht auf eine Demenz. Das Patientenkollektiv erreicht im Schnitt eine noch altersentsprechende Punktezahl.

4.1.4 Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie

Wie in 3.4 beschrieben ist der Wert der MIBG-Szintigraphie eine dimensionslose GröÙe, welche sich aus dem Quotient myokardiale MIBG-Anreicherung / mediastinale MIBG-Anreicherung errechnet. Die mittlere myokardiale MIBG-Aufnahme lag mit $1,50 \pm 0,29$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) deutlich unter dem laborinternen Grenzwert von 1,79. Diese reduzierte myokardiale MIBG-Aufnahme ist ein typischer Befund beim Morbus Parkinson.

4.2 Korrelationen der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den klinischen Testergebnissen

4.2.1 Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der UPDRS-Skala

Mit dem Ergebnis der MIBG-Szintigraphie - erhoben in der Eingangsuntersuchung - werden im Folgenden über alle 26 Patienten die Befunde aus der UPDRS-Skala - erhoben in der Nachuntersuchung - korreliert. Eine signifikante Korrelation zwischen der initialen MIBG-Szintigraphie und dem jetzt erfassten klinischen Symptom würde eine prognostische Aussagekraft der MIBG-Szintigraphie für dieses klinische Symptom anzeigen. Für die Korrelation wurden die Punktzahlen aus den UPDRS-Unterskalen I-VI, als auch die Gesamtpunktzahl aus allen sechs Unterskalen (Gesamt-UPDRS-Wert) herangezogen.

Der Teil III (motorischer Teil) des UPDRS wurde nicht nur in der Nachuntersuchung, sondern auch in der Eingangsuntersuchung getestet. Dies ermöglicht, den Progress der klinischen Parkinsonsymptomatik zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung zu verfolgen. Um eine Information über die Aussagekraft der MIBG-Szintigraphie speziell auf die Progression der motorischen Verschlechterung zu erhalten, wurde daher die Differenz zwischen den Ergebnissen der Eingangs- und Nachuntersuchung korreliert. Darüber hinaus können mittels des UPDRS Teil III die motorischen Kardinalsymptome des Morbus Parkinson - Tremor, Rigor und Hypokinese - (wie in Kap. 3.3.1 beschrieben) genau quantifiziert werden.

Da es sich beim UPDRS um eine ordinale Skala handelt, wurde die Korrelation nach Spearman verwendet. Im Folgenden sind die Ergebnisse nach dem Zeitpunkt der klinischen Testung gegliedert (Eingangs- und Nachuntersuchung).

4.2.1.1 Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit der Klinik zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung

Hier zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der myokardialen MIBG-Anreicherung und dem Kardinalsymptom Hypokinese ($r=-0,45302$, $p=0,02012$, siehe Abbildung 3).

Dies bedeutet somit, dass ein niedriger Wert in der MIBG-Szintigraphie mit einem hohen (somit schlechten Wert) im Item Hypokinese zum gleichen Zeitpunkt korreliert. Patienten mit einer geringeren MIBG-Anreicherung geht es motorisch, in Bezug auf das Kardinalsymptom Hypokinese, zum gleichen Zeitpunkt schlechter als Patienten mit einer höheren MIBG-Anreicherung.

Für alle anderen Kardinalsymptome konnte keine Korrelation gefunden werden, siehe hierfür Tabelle 5.

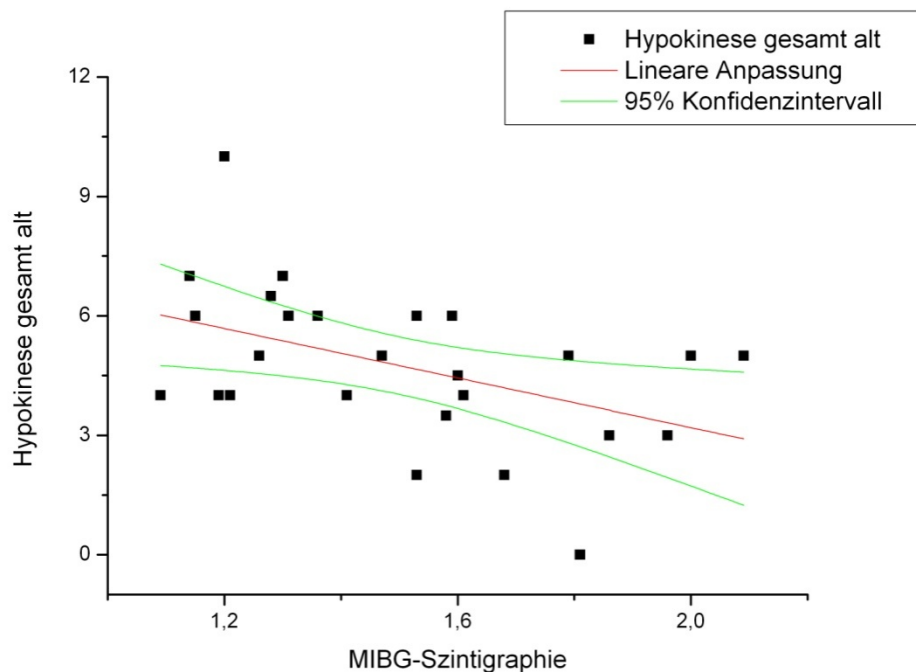


Abbildung 3: Korrelation des UPDRS-Items Hypokinese zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung mit den Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie. Korrelation nach Spearman mit signifikantem Ergebnis ($r=-0,45302$, $p=0,02012$, $n=26$..

Korrelation MIBG-Szintigraphie mit dem UPDRS Teil III gesamt und den Kardinalsymptomen z. Z. der Eingangsuntersuchung	Korrelationskoeffizient	p-Wert
MIBG - UPDRS III alt	-0,15856 (Spearman)	0,43913
MIBG - Ruhetremor alt	0,0871 (Spearman)	0,67223
MIBG - Aktionstremor alt	0,08096 (Spearman)	0,6942
MIBG - Rigidität alt	-0,2898 (Spearman)	0,15099
MIBG - Hypokinese alt	-0,45302 (Spearman)	0,02012

Tabelle 5: Korrelation der UPDRS-Items der Eingangsuntersuchung mit den Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie zum gleichen Zeitpunkt, n=26.

4.2.1.2 Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit der Klinik zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Weder die einzelnen Teile I - IV noch die Gesamtpunktzahl des UPDRS zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung korrelierten mit der MIBG-Anreicherung. Jedoch korreliert das UPDRS-Item Rigidität mit der initial gemessenen myokardialen MIBG-Anreicherung ($r=-0,40926$, $p=0,03788$; siehe Abbildung 4). Dies bedeutet, dass eine niedrige MIBG-Anreicherung mit einer hohen Punktzahl im Item Rigidität durchschnittlich 4 Jahre später korreliert. Einem Patient, der im Rahmen der Eingangsuntersuchung eine niedrige MIBG-Anreicherung aufwies, ging es durchschnittlich 4 Jahre später hinsichtlich des Kardinalsymptoms Rigor schlechter, als einem Patienten mit einer eingangs normalen bzw. höheren MIBG-Anreicherung.

Alle anderen Unterpunkte der UPDRS-Skala korrelierten nicht mit der Szintigraphie, hierfür siehe Tabelle 6.

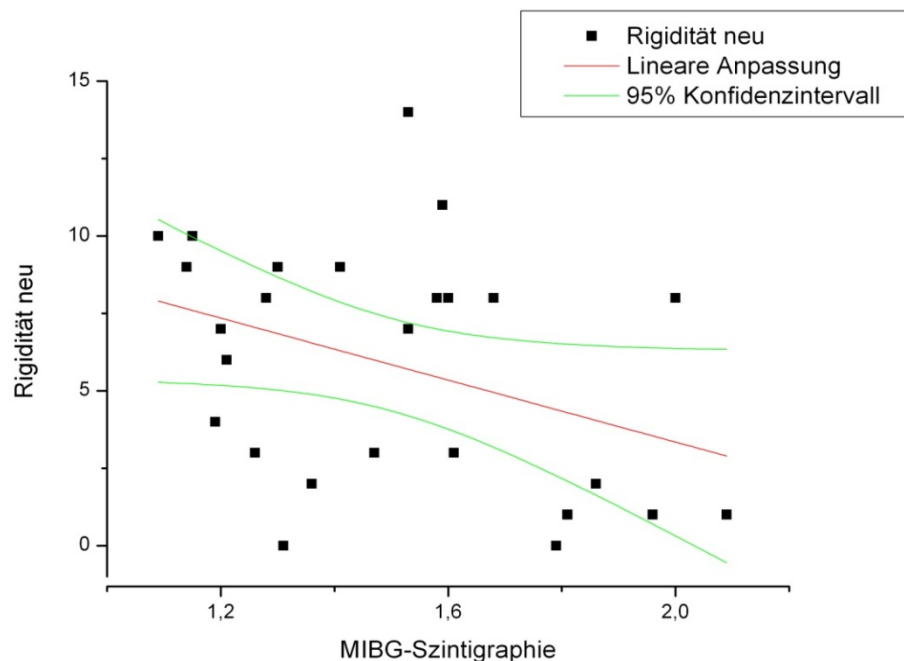


Abbildung 4: Korrelation des UPDRS-Items Rigidität zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mit den Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie. Korrelation nach Spearman mit signifikantem Ergebnis ($r=-0,40926$, $p=0,03788$), $n=26$.

Korrelation MIBG-Szintigraphie mit UPDRS gesamt und Teile I-VI z. Z. der Nachuntersuchung	Korrelationskoeffizient	p-Wert
MIBG - UPDRS gesamt neu	-0,2432 (Spearman)	0,23124
MIBG - UPDRS I neu	0,29896 (Spearman)	0,13791
MIBG - UPDRS II neu	-0,2401 (Spearman)	0,23743
MIBG - UPDRS III neu	-0,26083 (Spearman)	0,19811
MIBG - UPDRS IV neu	-0,06041 (Spearman)	0,7694
MIBG - Hoehn & Yahr neu	-0,30135 (Spearman)	0,13465
MIBG - Schwab & England neu	0,13748 (Pearson)	0,50304
Korrelation MIBG-Szintigraphie mit UPDRS Kardinalsymptome z. Z. der Nachuntersuchung	Korrelationskoeffizient	p-Wert
MIBG - Ruhetremor neu	-0,02763 (Spearman)	0,8934
MIBG - Aktionstremor neu	-0,12395 (Spearman)	0,54633
MIBG - Rigidität neu	-0,40926 (Spearman)	0,03788
MIBG - Hypokinese neu	-0,29495 (Spearman)	0,14353

Tabelle 6: Korrelation der Daten der MIBG-Szintigraphie mit den Testergebnissen der UPDRS-Skala zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, n=26.

4.2.1.3 Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit der klinischen Veränderung zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung

Die Differenz des UPDRS Teil III zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung (Δ UPDRS III) spiegelt die klinisch-motorische Veränderung der Patienten zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung wieder.

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der initialen MIBG-Szintigraphie und der Differenz Δ UPDRS III erhoben werden, weder in Bezug auf die einzelnen motorischen Kardinalsymptome noch auf die Gesamtpunktzahl des UPDRS Teil III (siehe Tabelle 7).

Untersuchung	Korrelationskoeffizient	p-Wert
MIBG - UPDRS III (Δ neu-alt)	-0,07467 (Spearman)	0,71696
MIBG - Ruhetremor (Δ neu-alt)	0,0589 (Spearman)	0,77504
MIBG - Aktionstremor (Δ neu-alt)	-0,05944 (Spearman)	0,77301
MIBG - Rigidität (Δ neu-alt)	-0,25116 (Spearman)	0,21585
MIBG - Hypokinese (Δ neu-alt)	-0,02889 (Spearman)	0,88858

Tabelle 7: Korrelation der Differenz aus Vor- und Nachuntersuchung mit der MIBG-Szintigraphie, n=26.

4.2.2 Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der CERAD-Testbatterie

Bei der hier errechneten Korrelation ist zu beachten, dass die Ergebnisse der CERAD-Untertests nach Alter, Bildung und Geschlecht korrigiert sind, indem sie in Bezug zum Normkollektiv des Tests gesetzt wurden.

In der Korrelation der myokardiale MIBG-Anreicherung in der initialen MIBG-Szintigraphie mit den Untertests der CERAD-Testbatterie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die MIBG-Szintigraphie keinen Schluss auf die kognitive Entwicklung eines Parkinsonpatienten durchschnittlich 4 Jahre später zulässt.

Die exakten Ergebnisse können Tabelle 8 entnommen werden.

Untersuchung	Korrelationskoeffizient	p-Wert
MIBG - Verbale Flüssigkeit	0,01524 (Pearson)	0,94109
MIBG - Boston Naming Test	-0,25475 (Pearson)	0,20915
MIBG - Minimental	-0,06603 (Pearson)	0,74862
MIBG - Wortliste lernen total	-0,12416 (Pearson)	0,54563
MIBG - Wortliste abrufen	-0,28345 (Pearson)	0,16056
MIBG - Wortliste Intrusionen	-0,3722 (Pearson)	0,06115
MIBG - Savings Wortliste	-0,30221 (Pearson)	0,13348
MIBG - Diskriminabilität	-0,0746 (Pearson)	0,71721
MIBG - Figuren zeichnen	-0,08678 (Pearson)	0,67337
MIBG - Figuren abrufen	-0,24189 (Pearson)	0,23384
MIBG - Savings Figuren	-0,32094 (Pearson)	0,10991

Tabelle 8: Ergebnisse der Korrelation der myokardialen MIBG-Anreicherung mit den Ergebnissen der CERAD-Untertests, n=26.

4.2.3 Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen des DemTect

Die erreichten Punktezahlen im DemTect-Test korrelierten nicht signifikant mit den Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie ($r=-0,02066$; $p=0,92019$). Eine niedrige MIBG-Anreicherung zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung korreliert somit nicht mit einer schlechteren kognitiv-mnestischen Funktion durchschnittlich 4 Jahre später.

Nach den bisher vorgestellten Ergebnissen korrelierte die initiale MIBG-Szintigraphie mit nur wenigen der erfassten klinischen Parameter. Diese fehlende Korrelation beruht möglicherweise auf einem zu kurzen Intervall zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung. Daher werden im Folgenden nur die Patienten berücksichtigt, deren Eingangsuntersuchung zwischen 2002 und 2004 stattfand und bei denen folglich zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung 4 - 6 Jahre lagen. Dabei handelt es sich um 18 Patienten, welche nachfolgend als „Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum“ bezeichnet werden. Für diese 18 Patienten wurden alle in den Kapiteln 4.1 und 4.2 erhobenen Statistiken noch einmal berechnet.

4.3 Ergebnisse der klinischen und apparativen Untersuchungen der Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum

4.3.1 Auswertung der UPDRS-Skala

Die Patienten mit einem längeren Beobachtungszeitraum von 4 - 6 Jahren wichen in ihren Punktzahlen in den einzelnen UPDRS-Items in der Eingangsuntersuchung nicht signifikant von den Patienten mit einem kürzeren Beobachtungszeitraum von 2 - 4 Jahren ab. Die Testergebnisse sind in Tabelle 9 und 10 zusammengefasst.

Ergebnisse UPDRS Teile I-VI zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung		Ergebnisse	
n=18		Mittelwert ± SD	(Min-Max)
UPDRS gesamt neu	(max. Punktzahl 209)	48,17 ± 21,27	(16-96)
UPDRS I neu	(max. Punktzahl 16)	2,28 ± 1,78	(0-7)
UPDRS II neu	(max. Punktzahl 52)	11,39± 7,21	(2-26)
UPDRS III neu	(max. Punktzahl 108)	31,89 ± 14,29	(11-63)
UPDRS IV neu	(max. Punktzahl 23)	2,61 ± 2,68	(0-8)
Hoehn & Yahr neu	(Stadium)	2,39 ± 0,82	(1,5-4)
Schwab & England neu	(Stadium)	0,78 ± 0,17	(0,3-1)
Ergebnisse UPDRS Kardinalsymptome zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung		Ergebnisse	
n=18		Mittelwert ± SD	(Min-Max)
Ruhetremor neu	(Punktzahl)	2,22 ± 3,30	(0-12)
Aktionstremor neu	(Punktzahl)	1,39 ± 1,82	(0-7)
Rigidität neu	(Punktzahl)	6,72± 3,89	(0-14)
Hypokinese neu	(Punktzahl)	9,00 ± 4,06	(4-17)

Tabelle 9: Ergebnisse des UPDRS-Testes, n=18 (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum).

Ergebnisse UPDRS Teil III und Kardinalsymptome z. Z. der Eingangsuntersuchung		Ergebnisse	
n=18		Mittelwert ± SD	(Min-Max)
UPDRS III alt	(Punktzahl)	15,44 ± 9,26	(3-34)
Ruhetremor alt	(Punktzahl)	1,67 ± 1,65	(0-5)
Aktionstremor alt	(Punktzahl)	1,22 ± 1,56	(0-6)
Rigidität alt	(Punktzahl)	2,5 ± 2,53	(0-7,5)
Hypokinese alt	(Punktzahl)	4,75 ± 2,30	(0-10)
Ergebnisse Differenz UPDRS Teil III und Kardinalsymptome zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung		Ergebnisse	
n=18		Mittelwert ± SD	(Min-Max)
UPDRS III (neu-alt)	(Punktzahl)	16,39 ± 12,68	(-3,5-42)
Ruhetremor (neu-alt)	(Punktzahl)	0,56 ± 2,57	(-3-9)
Aktionstremor (neu-alt)	(Punktzahl)	0,28 ± 1,99	(-2-6)
Rigidität (neu-alt)	(Punktzahl)	4,22 ± 4,06	(-6-9)
Hypokinese (neu-alt)	(Punktzahl)	4,25 ± 3,63	(0-15)

Tabelle 10: Ergebnisse des UPDRS-Testes, n=18 (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum).

4.3.2 Auswertung der CERAD - Testbatterie einschließlich des Mini-mental-state-Test

Auch im CERAD-Test einschließlich seiner Untertests fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit einem längeren Beobachtungszeitraum und den Patienten mit einem kürzeren Beobachtungszeitraum. Die Testergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

Ergebnisse CERAD-Testbatterie z.Z. der Nachuntersuchung		Ergebnisse: z-Wert		unkorrigiertes Testergebnis	
n=18	(Punktzahl)	Mittelwert ± SD (Min-Max)		Mittelwert ± SD (Min-Max)	
Verbale Flüssigkeit	(max. ∞ P.)	-0,39 ± 1,26	(-3,39-2,01)	21,11 ± 6,82	(8-34)
Boston-Naming-Test	(max. 15 P.)	0,32 ± 0,92	(-2,67-1,02)	14,56 ± 0,98	(11-15)
Mini-mental-state-Test	(max. 30 P.)	-1,02 ± 1,52	(-3,85-1,02)	27,89 ± 2,32	(22-30)
Wortliste lernen total	(max. 30 P.)	-0,40 ± 1,15	(-2,51-1,29)	20,28 ± 3,48	(13-25)
Wortliste abrufen	(max. 10 P.)	-0,65 ± 1,40	(-3,88-2,25)	6,28 ± 2,56	(0-10)
Wortliste Intrusionen	(max. ∞ P.)	-0,37 ± 1,17	(-3,32-0,91)	1,17 ± 3,03	(0-13)
Savings Wortliste	(max. 1)	-0,71 ± 1,21	(-3,25-1,42)	0,74 ± 0,27	(0-1,14)
Diskriminabilität	(max. 1)	0,08 ± 1,05	(-3,12-1,02)	0,98 ± 0,05	(0,8-1)
Figuren zeichnen	(max. 11 P.)	-0,14 ± 1,63	(-3,89-1,74)	10,22 ± 1,73	(5-11)
Figuren abrufen	(max. 11 P.)	-0,12 ± 1,23	(-3,1-1,15)	9,45 ± 2,94	(2-11)
Savings Figuren	(max. 1)	-0,04 ± 1,30	(-2,41-2,8)	0,92 ± 0,29	(0,2-1,38)

Tabelle 11: Ergebnisse CERAD-Testbatterie inkl. MMST, der z-Wert stellt das Testergebnis korrigiert nach Alter, Bildung und Geschlecht dar (s. Abschnitt 3.3.2 Material und Methodik), n=18 (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum).

4.3.3 Auswertung des DemTect

Auch bei der DemTect Testung bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit längerem und kürzerem Beobachtungszeitraum. Der Mittelwert der Ergebnisse liegt bei $13.94 \pm 2,24$, das Maximum bei 18 Punkten, das Minimum bei 8 Punkten.

4.3.4 Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie

Die myokardiale MIBG-Aufnahme betrug bei den Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum $1,49 \pm 0,27$ (Mittelwert \pm Standardabweichung), wobei der Minimalwert bei 1,09, der Maximalwert bei 2,00 lag.

4.4 Korrelationen der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den klinischen Testergebnissen der Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum

4.4.1 Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der UPDRS-Skala

4.4.1.1 Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit der Klinik zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung

Bei den Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum korrelierte sowohl das Ausmaß der Hypokinese ($r=-0,59347$; $p=0,00942$, siehe Abbildung 5) als auch das Ausmaß des Rigors ($r=-0,64149$; $p=0,00411$, siehe Abbildung 6) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung signifikant mit der zum gleichen Zeitpunkt verminderten myokardialen MIBG-Anreicherung. Mit anderen Worten: eine Minderanreicherung in der MIBG-Szintigraphie korreliert mit einer hohen Punktzahl bei den Kardinalsymptomen Rigor und Hypokinese zum gleichen Zeitpunkt. Somit spiegelt die MIBG-Szintigraphie eine klinisch schlechte Verfassung hinsichtlich dieser beiden Symptome wieder.

Für alle weiteren Items der UPDRS-Skala zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung ließen sich keine signifikanten Korrelationen mit der MIBG-Szintigraphie nachweisen (Tabelle 12).

Untersuchung	Korrelationskoeffizient	p-Wert
MIBG - UPDRS III alt	-0,37642 (Spearman)	0,12365
MIBG - Ruhetremor alt	0,07054 (Spearman)	0,78089
MIBG - Aktionstremor alt	-0,07384 (Spearman)	0,7709
MIBG - Rigidität alt	-0,64149 (Spearman)	0,00411
MIBG - Hypokinese alt	-0,59347 (Spearman)	0,00942

Tabelle 12: Ergebnisse der Korrelation von MIBG-Szintigraphie und UPDRS-Skala zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, n=18 (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum).

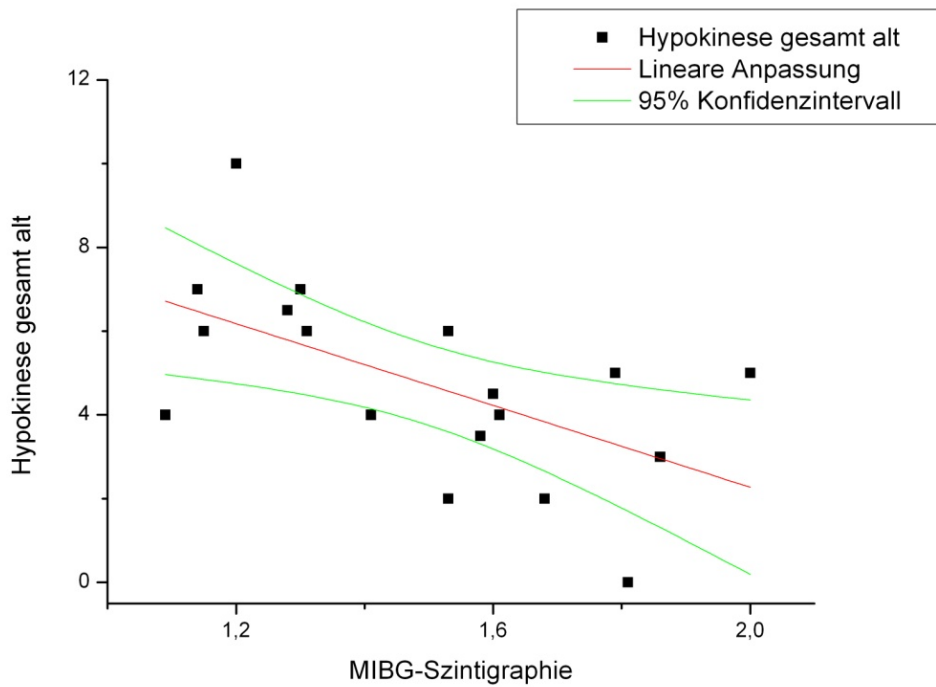


Abbildung 5: Korrelation des UPDRS-Items Hypokinese zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung mit den Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie. Korrelation nach Spearman mit hoch signifikantem Ergebnis ($r = -0,59347$; $p = 0,00942$), $n = 18$ (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum).

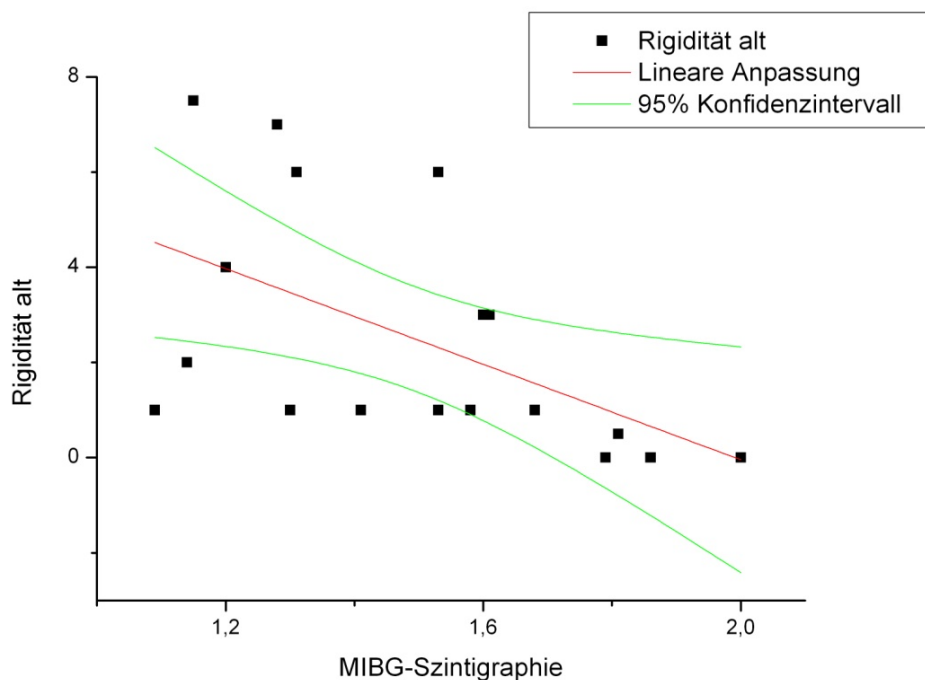


Abbildung 6: Korrelation des UPDRS-Items Rigidität zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung mit den Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie. Korrelation nach Spearman mit hoch signifikantem Ergebnis ($r = -0,64149$; $p = 0,00411$), $n = 18$ (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum).

4.4.1.2 Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit der Klinik zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Die Korrelation der Ergebnisse von MIBG-Szintigraphie und UPDRS-Skala des Unterkollektivs zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bestätigte das Ergebnis des Gesamtkollektivs, da auch hier das Kardinalsymptom Rigor ($r=-0,54822$; $p=0,01849$, siehe Abbildung 7) signifikant mit der initialen myokardialen MIBG-Anreicherung korrelierte, sich hinsichtlich der anderen motorischen Symptome aber keine weiteren signifikanten Korrelationen abzeichneten.

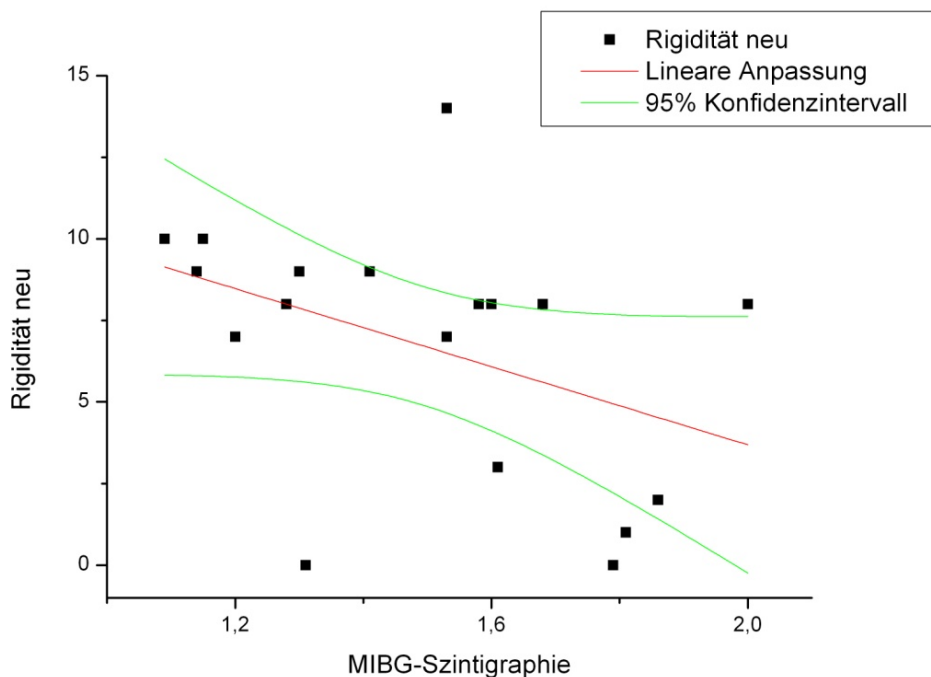


Abbildung 7: Korrelation des UPDRS-Items Rigidity zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mit den Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie. Korrelation nach Spearman mit signifikantem Ergebnis ($r= -0,54822$; $p=0,01849$), $n=18$ (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum).

Alle weiteren Items korrelierten wie auch zuvor im Gesamtkollektiv nicht signifikant bzw. nicht sinnvoll im Sinne der Fragestellung und können in Tabelle 13 eingesehen werden.

Untersuchung	Korrelationskoeffizient	p-Wert
MIBG - UPDRS gesamt neu	-0,18792 (Spearman)	0,45523
MIBG - UPDRS I neu	0,52675 (Spearman)	0,02471
MIBG - UPDRS II neu	-0,06017 (Spearman)	0,81254
MIBG - UPDRS III neu	-0,22119 (Spearman)	0,37775
MIBG - UPDRS IV neu	-0,13542 (Spearman)	0,59213
MIBG - Hoehn & Yahr neu	-0,17288 (Spearman)	0,49271
MIBG - Schwab & England neu	0,08918 (Pearson)	0,72492
MIBG - Ruhetremor neu	0,12153 (Spearman)	0,63095
MIBG - Aktionstremor neu	-0,15523 (Spearman)	0,53852
MIBG - Rigidität neu	-0,54822 (Spearman)	0,01849
MIBG - Hypokinese neu	-0,2725 (Spearman)	0,27396

Tabelle 13: Ergebnisse der Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der UPDRS-Skala zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, n=18 (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum).

4.4.1.3 Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit der klinischen Veränderung zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung

Wie auch im Gesamtkollektiv lässt sich auch bei den Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum kein Zusammenhang zwischen der Progression der klinischen Verschlechterung und der initialen myokardialen MIBG-Anreicherung beobachten (siehe Tabelle 14).

Untersuchung	Korrelationskoeffizient	p-Wert
MIBG - UPDRS III (neu-alt)	0,02386 (Spearman)	0,92513
MIBG - Ruhetremor (neu- alt)	0,21577 (Spearman)	0,38984
MIBG - Aktionstremor (neu-alt)	0,08251 (Spearman)	0,7448
MIBG - Rigidität (neu-alt)	-0,23986 (Spearman)	0,33772
MIBG - Hypokinese (neu-alt)	0,04576 (Spearman)	0,85691

Tabelle 14: Ergebnisse der Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit der Differenz der UPDRS-Ergebnisse von Eingangs-und Nachuntersuchung, n=18 (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum).

4.4.2 Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der CERAD-Testbatterie

Der fehlende Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der CERAD-Testbatterie und der MIBG-Szintigraphie ist ebenfalls nicht von der Latenz zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung abhängig. Es konnte wie auch im Gesamtkollektiv kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Die Ergebnisse stellt Tabelle 15 dar.

Untersuchung	Korrelationskoeffizient	p-Wert
MIBG - Verbale Flüssigkeit	-0,05867 (Pearson)	0,81713
MIBG - Boston Naming Test	-0,06634 (Pearson)	0,79367
MIBG - Mini-mental-state-Test	-0,21664 (Pearson)	0,38787
MIBG - Wortliste lernen total	-0,37517 (Pearson)	0,125
MIBG - Wortliste abrufen	-0,31524 (Pearson)	0,20258
MIBG - Savings Wortliste	-0,25357 (Pearson)	0,30997
MIBG - Diskriminabilität	-0,18888 (Pearson)	0,45288
MIBG - Wortliste Intrusionen	-0,18896 (Pearson)	0,45269
MIBG - Figuren zeichnen	-0,05457 (Pearson)	0,82971
MIBG - Figuren abrufen	-0,06572 (Pearson)	0,79555
MIBG - Savings Figuren	-0,20415 (Pearson)	0,41647

Tabelle 15: Ergebnisse der Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der CERAD-Testbatterie, n=18 (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum).

4.4.3 Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen des DemTect

Auch die Testergebnisse des DemTect der Patienten mit einem längeren Beobachtungszeitraum korrelierten nicht signifikant mit der myocardialen MIBG-Aufnahme ($r=-0,20418$; $p=0,4164$).

5. Diskussion

5.1 Kritische Wertung der Fragestellung

Bei Patienten mit Morbus Parkinson wurden verschiedene klinische Stigmata identifiziert, welche bei Diagnosestellung Rückschlüsse auf eine günstige oder ungünstige Prognose hinsichtlich des klinischen Verlaufs ermöglichen. So gelten ein niedriger UPDRS Teil III-Score, eine Demenz sowie ein Wert auf der Schwab und England-Skala >70% als prognostisch ungünstige Faktoren hinsichtlich der motorischen Symptomatik [77]. In Bezug auf den künftigen Behinderungsgrad erwiesen sich ein höheres Alter, eine ausgeprägte posturale Instabilität, der hypokinetisch-rigide Dominanztyp und das Vorhandensein einer Depression als prognostisch ungünstig [77].

Im vergangenen Jahrzehnt wurden zunehmend apparative Methoden zur Stützung der klinischen Diagnose eines Morbus Parkinson herangezogen. Die vorliegende Arbeit soll untersuchen, ob apparative Methoden ebenfalls eine prognostische Aussagekraft über den weiteren klinischen Krankheitsverlauf erlauben. Als apparative Methode wurde hier die MIBG-Szintigraphie in Betracht gezogen, welche seit mehreren Jahren mit hoher Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik des Morbus Parkinson eingesetzt wird [13, 82].

Die vorliegende Arbeit soll nicht – wie zahlreiche frühere Studien – erneut die Sensitivität oder Spezifität der MIBG-Szintigraphie in Bezug auf die Diagnostik des Morbus Parkinson belegen. Vielmehr soll die vorliegende Arbeit herausfinden, ob die MIBG-Szintigraphie neben der diagnostischen Aussagekraft auch eine prognostische Aussage hinsichtlich der motorischen und kognitiven Entwicklung zulässt. Im Folgenden werden zwar Studien zitiert, die eine Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit einer schlechten motorischen Funktionen nachweisen, jedoch ging es in diesen Studien stets um eine zeitgleiche Untersuchung von Motorik und nuklearmedizinischer Bildgebung. Diese Studien machen somit nur eine Aussage über den aktuellen Zeitpunkt, nicht aber über etwaige künftige Entwicklungen der motorischen Funktion [91, 92, 96]. Hinsichtlich der Korrelation zwischen MIBG-Minderanreicherung und kognitiver Defizite existiert eine publizierte Studie, die ebenfalls nur eine Aussage über die momentane Situation macht, aber keinerlei prognostische Aussagekraft evaluiert, da die Patienten nur einmal untersucht wurden [54]. Nach ausgiebiger Literaturrecher-

che sind wir deshalb zu dem Ergebnis gelangt, dass hierin eine interessante Lücke besteht, die durch die vorliegende Studie geschlossen werden soll.

Die Limitation der vorliegenden Studie liegt sicherlich in einer relativ geringen Fallzahl, was durch die vielen Ein-und Ausschlusskriterien bedingt ist, die sowohl für die klinische wie für die nuklearmedizinische Testung bestehen.

5.2 Kritische Wertung der Methodik

5.2.1 Patientenkollektiv

Um Patienten in die vorliegende Studie einschließen zu können, musste die Diagnose Morbus Parkinson gestellt sein. Diese Diagnose wurde nach den „United Kingdom Parkinson’s disease society brain bank clinical diagnostic criteria“ (kurz: „UK-Brain Bank-Kriterien“ [39]) gestellt. Diese Kriterien wurden anhand einer neuropathologischen Studie von Hughes et al. 1992 [40] erstellt, in der klinische Symptome zu Lebzeiten mit neuropathologischen Befunden post mortem, dem diagnostischen Goldstandard, verglichen wurden. Allerdings kann auch unter Verwendung obiger Kriterien keine hundertprozentige Spezifität erreicht werden. 1992 berichten Hughes et al. [40] und 1991 Rajput et al. [78] in verschiedenen Studien von einer Spezifität von 76%. 2001 kann in einer erneuten Evaluierung der klinischen Diagnosestellung diese Zahl von Hughes et al. [41] auf 90% erhöht werden, wobei hier von einer größeren Sensibilität der Untersucher gegenüber etwaigen Differenzialdiagnosen ausgegangen wird, da kurz zuvor verbesserte Leitlinien erschienen waren. Nach diesen Daten ist es durchaus möglich, dass in der hier vorliegenden Studie ein – wenn auch geringer – Anteil der Patienten nach neuropathologischen Gesichtspunkten nicht wirklich an einem „echten“ Morbus Parkinson erkrankt war. Um dieser Unsicherheit zu begegnen, wurden alle Patienten sowohl in der Eingangsuntersuchung als auch in der Nachuntersuchung von 2 unabhängigen Untersuchern klinisch anhand der UK-Brain-Bank-Kriterien untersucht. Zudem waren alle Patienten über den gesamten Zeitraum zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung in ständiger ambulanter Behandlung, womit eine zusätzliche Sicherheit der Diagnose Morbus Parkinson gewährleistet ist.

Weiterhin ist das Patientenkollektiv mit einem mittleren Alter von $58 \pm 8,06$ Jahren für eine Parkinsonpopulation relativ jung. Diese Selektion eher jüngerer Patienten hat den Vorteil, dass die Patienten weniger Begleiterkrankungen und eine daraus resultierende Begleitmedikation aufwiesen als in einem älteren Patientenkollektiv zu erwarten gewesen wäre. Durch diese Selektion wurden die Störgrößen *Begleiterkrankungen* und *Begleitmedikation* minimiert. Einige Begleiterkrankungen, beispielsweise zerebrovaskuläre Erkrankungen oder die koronare Herzkrankheit, sowie einige Begleitmedikamente, beispielsweise Neuroleptika, hätten den klinischen oder nuklearmedizinischen Befund erheblich beeinflusst.

5.2.2 Untersuchungsmethode der MIBG-Szintigraphie

Wie schon in der Einleitung erläutert, beschränkt sich die Lewy-Körperchen-Degeneration beim Morbus Parkinson nicht alleine auf zentrale Strukturen, sondern ist auch in peripheren Anteilen des Nervensystems zu finden. Im Besonderen ist an dieser Stelle das periphere autonome Nervensystem zu nennen.

Wakabayashi et al. [104] veröffentlichten 1997 eine Untersuchung an Parkinson Patienten, bei der Lewy-Körperchen im Hypothalamus und im sympathischen Nervensystem, hier vor allem im Nucleus intermediolateralis und dem Seitenhorn des Thorakalmarks, gefunden wurden. Zusätzlich fanden sich auch im parasympathischen Nervensystem, dem dorasalen Vagus Kern, sowie in sakralen parasympathischen Neuronen degenerative Veränderungen im Sinne von Lewy-Körperchen. Die Lewy-Körperchen-Degeneration fand sich in weiteren Studien jedoch auch in Plexus sympathischer und parasympathischer Neurone am Herz (vor allem im Sinusknoten [45, 72]), am Darm (Plexus myentericus) [24], am Magen und am Ösophagus [18], sowie im Bereich zahlreichen Beckenorgane [22, 65, 83]. Um die Lewy-Körperchen-Degenerationen intra-vitam nachweisen zu können, bietet sich ein Verfahren an, das die Neurotransmission an den postganglionären sympathischen Synapsen sichtbar macht. Diese Vorgänge können am leichtesten im autonomen Nervengeflecht des Herzens durch eine MIBG-Szintigraphie visualisiert werden [14, 66, 71, 73].

Durch die oben beschriebene Degeneration ist beim Morbus Parkinson die Aufnahme des ^{123}I -MIBG in die präsynaptischen sympathischen Nervenenden reduziert. Diese reduzierte MIBG-Aufnahme betrifft im Gegensatz zu verschiedenen ischämischen oder angeborenen Herzerkrankungen bzw. Kardiomyopathien homogen das gesamte Herz [71]. Die Sensitivität der MIBG-Szintigraphie in Bezug auf die Diagnose Morbus Parkinson beträgt nach einer Metaanalyse von Braune et al. 89,7% bei einer Spezifität von 94,6% [13].

Die myokardiale MIBG-Aufnahme ist auch bei Herzerkrankungen reduziert, im engeren Sinne sind dies vor allem Kardiomyopathien jedweder Art (dilatativ [97], restriktiv [63], hypertroph [70, 88]), weshalb Patienten mit solch einer anamnestisch erfragten Erkrankung von vorne herein aus der Studie ausgeschlossen wurden, um etwaige falsch positive Ergebnisse auszuschließen. Weiterhin sicherte die im Anschluss an

die MIBG-Szintigraphie durchgeführte MIBI-Szintigraphie das Fehlen einer myokardialen Minderperfusion, da auch hierdurch die MIBG-Aufnahme verfälscht werden könnte.

Eine weitere wichtige Möglichkeit, die die MIBG-Szintigraphie bietet, ist die Unterscheidung zwischen Multisystematrophie und Morbus Parkinson. Diese beiden Differentialdiagnosen lassen sich klinisch häufig nur schwer differenzieren. Die Multisystematrophie geht mit einer Degeneration ausschließlich der zentralen und präganglionären Abschnitte des autonomen Nervensystems einher, wohingegen der Morbus Parkinson den postganglionären Abschnitt betrifft, dessen Innervationsgrad und Integrität über die MIBG-Szintigraphie quantifiziert werden kann [15]. Dementsprechend ist die myokardiale MIBG-Aufnahme bei der Multisystematrophie regelrecht, beim Morbus Parkinson hingegen reduziert.

Die verwendete Substanz MIBG wird nicht durch die Monoaminoxidase (MAO) oder Catechol-O-Methyltransferase (COMT) verstoffwechselt [107], was den Vorteil hat, dass Hemmstoffe dieser Enzyme, die in der Parkinsontherapie standartmäßig Einsatz finden, keinen Einfluss auf das Untersuchungsergebnis haben und somit nicht abgesetzt werden müssen. Die Aufnahme des MIBG in die Synapsen wird jedoch durch eine Reihe anderer Medikamente vermindert, so zum Beispiel durch trizyklische Antidepressiva, Reserpin, Amiodaron, Metoprolol, Sympathomimetika, Antipsychotika vom Phenotiazin-Typ, Butyrophenone, Thioxanthene, Opioide, Kokain und Tramadol. Diese Medikamente sind daher vor und während einer MIBG-Szintigraphie kontraindiziert. Eine vermehrte MIBG-Aufnahme wird durch ACE-Hemmer und Calcium-Antagonisten verursacht, die somit ebenfalls vor und während einer MIBG-Szintigraphie kontraindiziert sind [11] und im Rahmen der Eingangsuntersuchung abgesetzt wurden.

5.2.3 Testmethode der UPDRS-Skala

Die UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)-Skala wurde verwendet, um in der vorliegenden Studie den klinischen Status während der Eingangs- und der Nachuntersuchung quantifizieren zu können. Jeder der 6 Teile (einschließlich Hoehn und Yahr-Stadium und Schwab und Englandskala) der UPDRS-Skala wurde getrennt bewertet, was aufgrund der unterschiedlichen Aussagekraft und Thematik der einzelnen Teile von großer Bedeutung für eine differenzierte Erfassung ist.

Die UPDRS-Skala stellt heute das anerkannteste Testverfahren mit der höchsten Reliabilität zur Quantifizierung klinischer Parkinsonsymptome dar [29, 61, 62, 103]. In die UPDRS-Skala wurde die mehrjährige Erfahrung mit unterschiedlichen Skalen eingearbeitet, darunter maßgeblich die Webster- und Columbia-Scores [23, 60]. In verschiedenen Studien konnte die UPDRS-Skala eine exzellente „Test-Retest“-Reliabilität [89] und „Interrater“-Reliabilität [80] zeigen, wobei jedoch Unterschiede zwischen den verschiedenen Teilen sichtbar wurden. So wurde die Test-Retest-Reliabilität der Gesamtpunktzahl (ICC= intraclass correlation coefficient; ICC= 0,92), des III. Teils (ICC= 0,9) und des II. Teils (ICC= 0,85) in einer Untersuchung von Siderowf et al. [89] an 404 Patienten (H & Y ≤ 3, Alter ≤ 35 Jahre) als exzellent eingestuft. Der Teil I. hingegen erzielte eine schlechtere Test-Retest-Reliabilität (ICC= 0,74), was nach Siderowf et al. an den wenig differenzierten Antwortmöglichkeiten der einzelnen Items liegt. Um diesen Unterschieden gerecht zu werden, haben wir in der vorliegenden Studie alle Teile der UPDRS-Skala einzeln korreliert und bewertet.

Weiterhin ist der III. Teil wesentlich häufiger untersucht und evaluiert [9, 94] und hat sich in der klinischen Testpraxis unter allen Untertests am besten bewährt. Aus diesem Grund spielt der III. Teil auch in der vorliegenden Arbeit eine wesentliche und zentrale Rolle. Dies äußert sich vor allem in der genaueren Aufschlüsselung der Kardinalsymptome.

5.2.4 Testmethode der CERAD-Testbatterie einschließlich Mini-mental-state-Test

Die Neuropsychologische Testbatterie CERAD prüft verschiedene kognitive und mnestiche Fähigkeiten. Die CERAD-Testbatterie stellt in ihrer Zusammenstellung ein gutes diagnostisches Instrument zur Aufdeckung und Quantifizierung einer Demenz dar und zählt zu den Standardtests eines Screenings auf kognitiv-mnestiche Defizite [105]. Die Testbatterie wurde in die vorliegende Studie aufgenommen, um einen differenzierten Überblick über die kognitiv-mnestiche Leistung der Patienten zu erhalten. Für die amerikanische Version wurde eine gute Auswertungsobjektivität, Test-Re-Test-Reliabilität und Validität nachgewiesen [69], was sich auch in neueren Studien für die deutsche Übersetzung mit einer diagnostischen Genauigkeit (arithmetisches Mittel von Sensitivität und Spezifität) von über 80% bestätigte [3]. Des Weiteren erfüllt die CERAD-Testbatterie alle geforderten Kriterien, denen ein Demenztest nach Zec et al. [109] genügen muss. Die CERAD-Testbatterie erfasst die zentralen kognitiven Funktionen, welche für eine Demenzdiagnose von Bedeutung sind, wobei dem Gedächtnis ein besonderer Stellenwert zugeschrieben wird. Weiterhin werden die Lernfähigkeit, das episodische Gedächtnis, sowie Wiedererkennungslleistungen überprüft.

Nach Welsh et al. [105] eignet sich der Untertest „Wortliste abrufen“ am besten dazu, eine Aussage über das Vorliegen einer Demenz zu machen. Alle anderen Untertests machen es schwieriger, eine Unterscheidung zwischen den dementiell erkrankten Patienten und den Patienten des Normkollektivs dieser Studie zu treffen. Monsch et al. [68] gelangten 1992 zu dem Ergebnis, dass neben dem Untertest „Wortliste abrufen“ auch der Untertest „verbale Flüssigkeit“ mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 92.5% sehr gut zwischen Patienten mit Demenz und ohne Demenz unterscheidet. Eine etwas neuere Studie von Salmon et al. [84] aus dem Jahre 2002 bestätigte dies nochmals.

Wie der Name CERAD schon sagt, liegt der Schwerpunkt dieses Testverfahrens in der Diagnostik der Demenz vom Alzheimer-Typ [3]. In der vorliegenden Studie ging es jedoch um eine Diagnostik kognitiver Einschränkungen im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild des Morbus Parkinson. In mehreren Studien, darunter eine von König et al. [56], wurde der CERAD-Testbatterie jedoch eine gute Reliabilität in der allgemeinen Demenzdiagnostik bzw. Screening nachgewiesen, womit ein Einsatz in

der vorliegenden Studie gerechtfertigt erscheint. Auch Aebi et al. [3] kamen im Jahr 2002 zu dem Schluss, dass die CERAD-Neuropsychologische Testbatterie nicht an diagnostischer Genauigkeit verliert, wenn die Testbatterie zur Differenzierung zwischen Kontrollpersonen und allgemein Patienten mit Demenz (vaskuläre Demenz, fronto-temporale Demenz, Lewy-Körperchen-Demenz, gemischte Demenz) verwendet wird. Ferner unterscheiden sich die Defizite bei der Alzheimer-Demenz nur unwesentlich von den bei der Parkinson-Demenz auftretenden Einschränkungen. So sind auch bei Parkinsonpatienten besonders die Gedächtnisfunktion und exekutiven Funktionen beeinträchtigt. Vornehmlich spiegelt sich dies, wie auch bei der Alzheimerschen Erkrankung, in der verbalen Flüssigkeit und beim Morbus Parkinson zusätzlich im Benennen von Bildern wieder [33]. Nach Raskin et al. [79] produzieren Parkinsonpatienten ohne Demenz deutlich weniger Wörter, wenn es darum geht, so viele Wörter wie möglich einer bestimmten Kategorie (analog zum Boston-Naming-Test) zu nennen. Nach Mahieux et al. [59] besteht aber genau in diesem Defizit ein Prädiktor für die Entwicklung einer späteren Demenz im Rahmen des Morbus Parkinson. Levy et al. [57] fanden 2002 einen ebensolchen Zusammenhang zwischen künftiger Demenz im Rahmen der Parkinsonerkrankung und Defiziten im Abrufen von Wortlisten und im verzögerten Abrufen solcher Wortlisten, wie sie in den Untertests „Wortliste lernen und abrufen“ in der CERAD-Testbatterie enthalten sind. Einzelnen Untertests des CERAD kann also eine prognostische Aussagekraft auf die Entwicklung einer Demenz im Rahmen des Morbus Parkinson zugeschrieben werden.

Bei dem zur Einordnung des Testergebnisses eingeführte z-Wert, der sich, wie in Kapitel 3.3.2 beschrieben, berechnet, besteht die Problematik, dass keine einheitliche Definition dahingehend existiert, ab wann eine über den z-Wert quantifizierte Testleistung als pathologisch einzustufen ist [3]. Nach den NINCDS-ARDA-Kriterien (= National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke und the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) zur neuropsychologischen Diagnostik im Rahmen der Demenzabklärung von 1984 ist ein Testergebnis unter dem 5%-Perzentil des Normkollektivs als unterdurchschnittlich anzusehen. Dies bedeutet in diesem Fall einen z-Wert von $< -1,65$ [64]. Jedoch kursieren in vielen empirischen Studien unterschiedliche Einordnungen. So stuft Chen et al. [19] in einer Studie zur Diagnostik kognitiver Funktionen bei präsymptomatischen Alzheimerpatienten eine Leistung unter dem 10%-Perzentil (entspricht einem z-Wert von $-1,28$) der Stichprobe als pathologisch ein. Welsh et al. [105] deklariert hingegen in

einer Studie über die Aussagekraft der einzelnen Untertests der CERAD-Testbatterie zur Einschätzung des Krankheitsgrades von Alzheimerpatienten Testergebnisse, die um mehr als 2 Standardabweichungen von den Normwerten nach unten hin abweichen, als pathologisch.

Die vorliegende Arbeit orientiert sich an den NINCDS-ARDA-Kriterien. Dies war allerdings im Hinblick auf die Fragestellung der Studie von untergeordnetem Interesse, da keine Selektion anhand des Testergebnisses erfolgte, sondern jedes Testergebnis mit dem nuklearmedizinischen Befund korreliert wurde. Zur Interpretation der einzelnen Testergebnisse sollte sich jedoch an oben genannten Werten orientiert werden.

Ein weiterer Aspekt der CERAD-Testbatterie ist hinsichtlich der Verwendung im Rahmen dieser Arbeit noch zu diskutieren. Die Testbatterie ist für Patienten eines Kollektivs im Alter von 50 bis 95 Jahren normiert. Das Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie weist jedoch einen Altersdurchschnitt von 58 ± 8 Jahren auf. Somit ist ein gewisser Anteil der untersuchten Patienten jünger als die für die CERAD-Testbatterie geforderten 50 Jahre. Der jüngste Patient war bei Einschluss in die Studie 47 Jahre alt. Aufgrund der geringen Differenz zwischen der Untergrenze des Tests und dem jüngsten Patienten haben wir einer dadurch entstandenen eventuellen Beeinflussung der Testergebnisse keine größere Bedeutung beigemessen.

5.2.5 Testmethode DemTect

Der DemTect ist besonders zum Screening nach leichten kognitiven Defiziten geeignet und ergänzt hierin die CERAD-Testbatterie, bzw. vor allem den Mini-Mental-State-Test und wurde aus diesem Grund in die vorliegende Arbeit mit aufgenommen. Nach einer aktuelleren Studie von Kohn et al. [55] im Jahr 2007 besitzt der DemTect eine höhere Spezifität (92,9%) und Sensitivität (97,6%) als der Mini-mental-state-Test (Spezifität 100%, Sensitivität 46,3%) unter Berücksichtigung der Cut-Off Werte (der Wert, ab dem von einer pathologischen Gedächtnisleistung ausgegangen wird) von 25 beim MMST und 13 beim DemTect.

Der DemTect deckt somit auch leichte Defizite, die im Verlauf des Morbus Parkinson entstehen, zuverlässig auf und schließt diese diagnostische Lücke der CERAD-Testbatterie. Als alleiniges Instrument zur Untersuchung der Kognition ist der DemTect jedoch nicht geeignet, da er eine nur ungenügende Differenzierung zwischen den einzelnen kognitiven Funktionen ermöglicht [86].

5.3 Kritische Wertung der Ergebnisse

In der Diskussion der Ergebnisse wird in besonderem Maße auf die Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit dem UPDRS-Teil III als Indikator für die motorische Beeinträchtigung, auf den UPDRS-Teil II als Indikator für die Einschränkungen des Patienten im Alltag und auf die CERAD-Testbatterie als Indikator für mögliche kognitiv-mnestische Defizite eingegangen.

5.3.1 Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen des UPDRS

5.3.1.1 Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen des UPDRS Teil III

Die Ergebnisse des UPDRS-Teil III zeigen eine Zunahme von 73% bei allen Patienten und sogar um 107% bei den Patienten mit einem längeren Beobachtungszeitraum (4-6Jahre). Somit besteht im untersuchten Kollektiv eine reale klinische Verschlechterung, die anhand der klinischen Testung durch den UPDRS nachgewiesen werden konnte. Diese relevante klinische Verschlechterung bereits in einem Intervall von 2 - 6 Jahren belegt, dass das Intervall ausreichend lang war, um die prognostische Aussagekraft der MIBG-Szintigraphie zu evaluieren.

Bei der Korrelation der Ergebnisse zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung mit der myokardialen MIBG-Aufnahme zum gleichen Zeitpunkt zeigte sich sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei expliziter Untersuchung der Patienten mit einem längeren Beobachtungszeitraum eine Korrelation des Symptoms Hypokinese. Hieraus lässt sich schließen, dass die MIBG-Szintigraphie eine Aussage über das Ausmaß der aktuell bestehenden Hypokinese erlaubt. Dieses Ergebnis wurde von Studien mit ähnlichem Studiendesign, jedoch deutlich größeren Patientenkollektiven, bestätigt [92, 96].

Im Patientenkollektiv der Patienten, die längere Zeit beobachtet wurden, zeigte sich zusätzlich eine Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit dem Kardinalsymptom Rigor zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung. Die signifikante Korrelation von Rigor und MIBG-Szintigraphie zeigte sich ebenfalls in einer Studie von Spiegel et al. [92] aus

dem Jahr 2007, wobei hier das Patientenkollektiv mit 102 Patienten deutlich größer war. Eine weitere Studie von Kim et al. [53] aus dem Jahr 2008 mit ähnlichem Studiendesign wies zwar keine signifikante Korrelation des Kardinalsymptoms Rigor mit der MIBG-Aufnahme nach, jedoch lassen die Ergebnisse eine Tendenz hierzu erkennen ($r = -0,136$, $p = 0,266$).

Bei der Korrelation der Ergebnisse zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mit der MIBG-Anreicherung korrelierte das Ausmaß des Rigors signifikant. Dies bedeutet also, dass eine verminderte MIBG-Anreicherung mit dem Ausmaß des Kardinalsymptoms Rigor ($6,72 \pm 3,89$ Punkte) durchschnittlich 4 Jahre später korreliert. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass die MIBG-Szintigraphie nicht nur eine Aussage über den aktuellen, sondern auch über den künftigen Status machen kann.

Neben der klinischen Symptomatik, isoliert zum Zeitpunkt der Eingangs- oder Nachuntersuchung, ist auch die Entwicklung der klinischen Symptomatik zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung (= Δ Nachuntersuchung – Eingangsuntersuchung) von großem Interesse. Der Teil III des UPDRS wurde jeweils bei der Eingangs- und Nachuntersuchung erhoben. Für den UPDRS Teil III besteht also die Möglichkeit, die Veränderung zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung (= Δ UPDRS Teil III = UPDRS Teil III [Nachuntersuchung] – UPDRS Teil III [Eingangsuntersuchung]) zu ermitteln. Dieser Δ UPDRS Teil III repräsentiert den klinischen Progress der motorischen Kardinalsymptome im Beobachtungszeitraum. Für keines der klinischen Kardinalsymptome Hypokinese, Rigor oder Tremor fand sich eine signifikante Korrelation zwischen Symptomprogress (Δ UPDRS Teil III) und initialer MIBG-Szintigraphie. Daraus lässt sich folgern, dass die MIBG-Szintigraphie keine Aussage über die Progression, die Geschwindigkeit, der klinischen Verschlechterung ermöglicht. Hinsichtlich der motorischen Verschlechterung beim Morbus Parkinson muss weiterhin auf eingangs erwähnte klinische Faktoren zurückgegriffen werden, deren Vorliegen Hinweise auf den weiteren Verlauf der Parkinsonerkrankung geben.

Die MIBG-Szintigraphie scheint keine geeignete apparative Methode zu sein, um eine klinische Prognoseabschätzungen vornehmen zu können.

5.3.1.2 Korrelation der Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen des UPDRS-Teil II

Um Hinweise über den künftigen Behinderungsgrad des Parkinsonpatienten zu erhalten ist hier nochmal genauer auf den UPDRS-Teil II eingegangen worden, da dieser die Behinderungen des Patienten im Alltag anamnestisch erfragt. Wie in den Ergebnissen dargestellt, konnte keine Korrelation zwischen der MIBG-Szintigraphie und dem UPDRS-Teil II zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung gefunden werden. Die MIBG-Szintigraphie erlaubt nach diesem Ergebnis keine Aussage über den künftigen Behinderungsgrad des Patienten.

Da hinsichtlich des Teils II keine Daten zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung erhoben wurden, kann mit der vorliegenden Studie keine Aussage über das Ausmaß der Verschlechterung gemacht werden. In künftigen Studien muss untersucht werden, ob die MIBG-Szintigraphie eine Aussage über den künftigen Behinderungsgrad, sowie den Grad der Verschlechterung machen kann.

5.3.2 Korrelation der Ergebnisse der kognitive Testung mit der MIBG-Szintigraphie

Der Morbus Parkinson ist eine Systemerkrankung mit einer Lewy-Körperchen Degeneration, die sowohl kranial, als auch extrakranial nachgewiesen werden konnte. Die kraniale nigrostriatale Degeneration korreliert signifikant mit der myokardialen Degeneration [93]. Es war daher von Interesse, ob zerebrale kognitive Funktionen auch mit der myokardialen Degeneration korrelieren.

Eine frühere Arbeit von Kim et al. [54] aus dem Jahr 2009 untersuchte bei 28 Patienten eine mögliche Aussagekraft der MIBG-Szintigraphie auf kognitive Defizite beim Morbus Parkinson und kam zu dem Ergebnis, dass die Szintigraphie sehr wohl eine Aussage über die aktuellen kognitiven Defizite machen kann. Es wurde jedoch keine mögliche prognostische Aussagekraft untersucht, da Szintigraphie und kognitive Testung zum gleichen Zeitpunkt erfolgten. Zur neuropsychologischen Testung wurden ebenfalls der Mini-mental-state-Test und eine umfangreiche Testbatterie, die der CERAD-Testbatterie in ihren Untertests sehr ähnelt, verwendet. Zusätzlich wurden die Patienten anhand der CDR (clinical dementia rating scale) grob hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungen eingeschätzt. Die Studie wies nach, dass bei Patienten, die kognitive Defizite in der Testung aufwiesen, die MIBG-Aufnahme signifikant erniedrigt war. Im Detail wurde eine Korrelation von verminderten frontalen Exekutivfunktionen sowie verminderten verbalen und non-verbalen Gedächtnisleistungen mit einer reduzierten MIBG-Anreicherung nachgewiesen. Da Kim et al. die neuropsychologische Testung zeitgleich mit der nuklearmedizinischen Diagnostik durchführte, wurde nur eine diagnostische Aussagekraft der MIBG-Szintigraphie über aktuelle kognitive Funktionen untersucht. Über die prognostische Aussagekraft der MIBG-Szintigraphie ließ diese Studie keine Aussage zu.

In der hier vorliegenden Studie wurde der Aspekt der prospektiven Aussagekraft herausgegriffen. Wie in den Methoden erläutert, wurde die MIBG-Szintigraphie im Rahmen der Eingangsuntersuchung durchgeführt, die kognitive Testung im Rahmen der Nachuntersuchung. Hinsichtlich der Fragestellung über eine etwaige prognostische Aussagekraft der MIBG-Szintigraphie auf die kognitive Verschlechterung der Parkinsonpatienten muss nach hier vorliegenden Ergebnissen davon ausgegangen werden, dass die MIBG-Szintigraphie keine prognostische Aussagekraft hat, da keine Korrelation gefunden werden konnte. Da die MIBG-Szintigraphie in deutschen Zen-

tren eine noch relativ neue Methode ist und auch die CERAD-Testbatterie noch nicht lange zur Standarddiagnostik gehört, kann in künftigen Studien auf ein weitaus größeres Patientenkollektiv zurückgegriffen werden, die solche retrospektiven Analysen aussagekräftiger machen. Weitere Studien müssen an größeren Fallzahlen die von Kim et al. nachgewiesene diagnostische Aussagekraft belegen und sollten nach einem gewissen Intervall die künftige kognitive Entwicklung in einer Nachuntersuchung quantifizieren. Wünschenswert wären auch hier wieder eine Messung der Veränderung zwischen Eingangs- und Nachuntersuchung.

6. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse legen keine prognostische Aussagekraft der MIBG-Szintigraphie auf die motorische Entwicklung nahe. Zwar korreliert die Szintigraphie mit dem Kardinalsymptom Rigor zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, jedoch lässt sich keine Aussage über den Grad der Verschlechterung machen, was hinsichtlich der Prognose ein wichtiger Aspekt ist. Alle anderen durch den UPDRS untersuchten Parameter lassen sich anhand der MIBG-Szintigraphie nicht prognostizieren. Die MIBG-Szintigraphie stellt somit nicht die geeignete apparative Methode der Wahl dar, um nähere Auskünfte über den Verlauf der Parkinson Erkrankung zu erhalten. Klinische Parameter sind für diese Art von Vorhersage immer noch das Mittel der Wahl.

Auch für eine Prognose hinsichtlich der kognitiven Entwicklung der Parkinsonpatienten ist nach obigen Ergebnissen die MIBG-Szintigraphie nicht die geeignete Methode. Hier sind die etablierten klinischen Testmethoden, im Sinne neuropsychologischer Testbatterien, der MIBG-Szintigraphie überlegen.

Zur Untermauerung der vorliegenden Ergebnisse sind sicherlich weitere Studien sinnvoll.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. (2003) Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 60: 387-392
- [2] Aarsland D, Beyer MK, Kurz MW (2008) Dementia in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 21: 676-682
- [3] Aebi C (2002) Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: Eine Multi-Center Studie. Dissertation, Universität Basel, Basel
- [4] Aita J. F. (1982) Why patients with Parkinson's disease fall. *JAMA* 247: 515-516
- [5] Atkinson RC, Shiffrin RM (1971) The control of short-term memory. *Sci Am* 225: 82-90
- [6] Baddeley AD, Baddeley HA, Bucks RS, et al. (2001) Attentional control in Alzheimer's disease. *Brain* 124: 1492-1508
- [7] Becker G (2003) Methods for the early diagnosis of Parkinson's disease. *Nervenarzt* 74 Suppl 1: S7-11
- [8] Becker G, Muller A, Braune S, et al. (2002) Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 249 Suppl 3: III/40-48
- [9] Bennett DA, Shannon KM, Beckett LA, et al. (1997) Metric properties of nurses' ratings of parkinsonian signs with a modified Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Neurology* 49: 1580-1587
- [10] Berres M, Monsch AU, Bernasconi F, et al. (2000) Normal ranges of neuropsychological tests for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Stud Health Technol Inform* 77: 195-199

- [11] Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, et al. (2003) 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: BP132-139
- [12] Bortz J (1999) *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Springer-Verlag GmbH & Co., Berlin, Heidelberg
- [13] Braune S (2001) The role of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Clin Auton Res* 11: 351-355
- [14] Braune S, Reinhardt M, Bathmann J, et al. (1998) Impaired cardiac uptake of meta-[123I]iodobenzylguanidine in Parkinson's disease with autonomic failure. *Acta Neurol Scand* 97: 307-314
- [15] Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, et al. (1999) Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 53: 1020-1025
- [16] Brown P, Steiger MJ (1996) Basal ganglia gait disorders. In: Bronstein AM, Brandt T, Woollacott MH (ed) *Clinical Disorders of Balance, Posture and Gait*. Arnold, London, Sydney, Auckland, p 156–167
- [17] Cerhan JH, Ivnik R. J, Smith GE, et al. (2002) Diagnostic utility of letter fluency, category fluency, and fluency difference scores in Alzheimer's disease. *Clin Neuropsychol* 16: 35-42
- [18] Cersosimo MG, Benarroch EE (2008) Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord* 23: 1065-1075
- [19] Chen P, Ratcliff G, Belle SH, et al. (2001) Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry* 58: 853-858

- [20] Courbon F, Brefel-Courbon C, Thalamas C, et al. (2003) Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 18: 890-897
- [21] de Lau LM, Schipper CM, Hofman A, et al. (2005) Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 62: 1265-1269
- [22] Dickson DW, Fujishiro H, Orr C, et al. (2009) Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 15 Suppl 3: S1-5
- [23] Duvoisin RC (1971) The evaluation of extrapyramidal disease. In: de Ajuriaguerra G (ed) *Monoamines, noyaux gris centraux et syndrome de Parkinson*. Symposium Bel-Air. IV, p 313-325
- [24] Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF (1992) Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology* 42: 726-732
- [25] Fahn S, Elton R, Marsden CD, et al. (1987) *Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol 2*. Florham Park, NJ
- [26] Farahati J, Bier D, Scheubeck M, et al. (1997) Effect of specific activity on cardiac uptake of iodine-123-MIBG. *J Nucl Med* 38: 447-451
- [27] Fillenbaum GG, Wilkinson WE, Welsh KA, et al. (1994) Discrimination between stages of Alzheimer's disease with subsets of Mini-Mental State Examination items. An analysis of Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease data. *Arch Neurol* 51: 916-921
- [28] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198

- [29] Forjaz MJ, Martinez-Martin P (2006) Metric attributes of the unified Parkinson's disease rating scale 3.0 battery: part II, construct and content validity. *Mov Disord* 21: 1892-1898
- [30] Gasnier B, Roisin MP, Scherman D, et al. (1986) Uptake of meta-iodobenzylguanidine by bovine chromaffin granule membranes. *Mol Pharmacol* 29: 275-280
- [31] Glowniak JV, Kilty JE, Amara SG, et al. (1993) Evaluation of metaiodobenzylguanidine uptake by the norepinephrine, dopamine and serotonin transporters. *J Nucl Med* 34: 1140-1146
- [32] Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. (2007) Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 22: 41-47
- [33] Gurd JM, Ward CD (1989) Retrieval from semantic and letter-initial categories in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 27: 743-746
- [34] Hamada K, Hirayama M, Watanabe H, et al. (2003) Onset age and severity of motor impairment are associated with reduction of myocardial 123I-MIBG uptake in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 423-426
- [35] Hely MA, Morris JG, Reid WG, et al. (2005) Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 20: 190-199
- [36] Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. (2008) The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 23: 837-844
- [37] Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17: 427-442

- [38] Hufschmidt A, Lücking CH (2009) Neurologie compact. Thieme, Stuttgart
- [39] Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, et al. (2002) The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 125: 861-870
- [40] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 181-184
- [41] Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ (2001) Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 57: 1497-1499
- [42] Hughes TA, Ross HF, Musa S, et al. (2000) A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 54: 1596-1602
- [43] Isaacs B, Kennie AT (1973) The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry* 123: 467-470
- [44] Ivemeyer D, Zerfaß R (2002) Demenztests in der Praxis. Urban & Fischer, München Jena
- [45] Iwanaga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M, et al. (1999) Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. *Neurology* 52: 1269-1271
- [46] Kalbe E, Brand M, Kessler J (2000) Acalculia in Alzheimer's disease and other dementias—patterns of deterioration. *Neurobiol. Aging* 23:1
- [47] Kalbe E, Kessler J (2002) [Number processing and acalculia in dementia]. *Z Gerontol Geriatr* 35: 88-101

- [48] Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, et al. (2004) DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 19: 136-143
- [49] Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S (1976) Boston Diagnostic Aphasia Examination: Boston Naming Test. Lippincott Williams and Wilkins, Boston
- [50] Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, et al. (2004) Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 63: 1093-1095
- [51] Kessler J, Bley M, Mielke R (1997) Strategies and structures in verbal fluency tasks in patients with Alzheimer's disease. *Behav. Neurology* 10: 133–135
- [52] Kessler J, Kalbe E (1996) Written numeral transcoding in patients with Alzheimer's disease. *Cortex* 32: 755-761
- [53] Kim JS, Lee KS, Song IU, et al. (2008) Cardiac sympathetic denervation is correlated with Parkinsonian midline motor symptoms. *J Neurol Sci* 270: 122-126
- [54] Kim JS, Shim YS, Song IU, et al. (2009) Cardiac sympathetic denervation and its association with cognitive deficits in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 15: 706-708
- [55] Kohn N, Kalbe E, Georg H, et al. (2007) Vergleich MMST und DemTect: Spezifität und Sensitivität bei primär kognitiven Störungen. *Aktuelle Neurologie* 34: DOI: 10.1055/s-2007-987943
- [56] König G, Kaldune A, Stief V, et al. (2007) [CERAD and NOSGER. Comparing predictive scales for dementia in a Swiss gerontopsychiatric patient population]. *Nervenarzt* 78: 314, 316-321

- [57] Levy G, Jacobs DM, Tang MX, et al. (2002) Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17: 1221-1226
- [58] Levy G, Schupf N, Tang MX, et al. (2002) Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 51: 722-729
- [59] Mahieux F, Fenelon G, Flahault A, et al. (1998) Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 178-183
- [60] Martilla RJ, Rinne UK (1977) Disability and progression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 56: 159 - 169
- [61] Martinez-Martin P, Forjaz MJ (2006) Metric attributes of the unified Parkinson's disease rating scale 3.0 battery: Part I, feasibility, scaling assumptions, reliability, and precision. *Mov Disord* 21: 1182-1188
- [62] Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Gracia LM, et al. (1994) Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord* 9: 76-83
- [63] Matsuo S, Nakae I, Takada M, et al. (2002) Noninvasive identification of myocardial sympathetic and metabolic abnormalities in a patient with restrictive cardiomyopathy--in comparison with perfusion imaging. *Ann Nucl Med* 16: 569-572
- [64] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34: 939-944
- [65] Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, et al. (2003) Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 24 Suppl 1: S32-34

- [66] Mitsui J, Saito Y, Momose T, et al. (2006) Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 243: 101-104
- [67] Mohs RC, Kim Y, John CA, et al. (1987) Assessing change in Alzheimer's disease: memory and language tests. In: Poon LW (ed) *Handbook for Clinical Memory Assessment of Older Adults*. Amer Psychological Assn, Washington, p 149-155
- [68] Monsch AU, Bondi MW, Butters N, et al. (1992) Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 49: 1253-1258
- [69] Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. (1989) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39: 1159-1165
- [70] Nakajima K, Bunko H, Taki J, et al. (1990) Quantitative analysis of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 119: 1329-1337
- [71] Nakajima K, Yoshita M, Matsuo S, et al. (2008) Iodine-123-MIBG sympathetic imaging in Lewy-body diseases and related movement disorders. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 52: 378-387
- [72] Okada Y, Ito Y, Aida J, et al. (2004) Lewy bodies in the sinoatrial nodal ganglion: clinicopathological studies. *Pathol Int* 54: 682-687
- [73] Orimo S (2008) [Clinical and pathological study on early diagnosis of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies]. *Rinsho Shinkeigaku* 48: 11-24

- [74] Parkinson J (1817) *Essay on the Shaking Palsy*. Sherwood Neely and Jones, London
- [75] Poeck K ,Hacke W (2006) *Neurologie*. Springer, Heidelberg
- [76] Poewe W. H.,Wenning G. K. (1996) The natural history of Parkinson's disease. *Neurology* 47: S146-152
- [77] Post B, Merkus MP, de Haan RJ, et al. (2007) Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 22: 1839-1851; quiz 1988
- [78] Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A (1991) Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism--a prospective study. *Can J Neurol Sci* 18: 275-278
- [79] Raskin SA, Sliwinski M, Borod JC (1992) Clustering strategies on tasks of verbal fluency in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 30: 95-99
- [80] Richards M, Marder K, Cote L, et al. (1994) Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination. *Mov Disord* 9: 89-91
- [81] Rosen WG, Mohs RC, Davis KL (1984) A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 141: 1356-1364
- [82] Saiki S, Hirose G, Sakai K, et al. (2004) Cardiac 123I-MIBG scintigraphy can assess the disease severity and phenotype of PD. *J Neurol Sci* 220: 105-111
- [83] Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, et al. (2008) Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 115: 443-460
- [84] Salmon DP, Thomas RG, Pay MM, et al. (2002) Alzheimer's disease can be accurately diagnosed in very mildly impaired individuals. *Neurology* 59: 1022-1028

- [85] Satzger W., Hampel H., Padberg F., et al. (2001) [Practical application of the CERAD test battery as a neuropsychological dementia screening test]. *Nervenarzt* 72: 196-203
- [86] Scheurich A, Muller MJ, Siessmeier T, et al. (2005) Validating the DemTect with 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography as a sensitive neuropsychological screening test for early alzheimer disease in patients of a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20: 271-277
- [87] Schwab RS, England AC (1958) Parkinson's disease. *J Chronic Dis* 8: 488-509
- [88] Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, et al. (2002) Heterogeneity of cardiac sympathetic nerve activity and systolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 43: 15-20
- [89] Siderowf A, McDermott M, Kieburtz K, et al. (2002) Test-retest reliability of the unified Parkinson's disease rating scale in patients with early Parkinson's disease: results from a multicenter clinical trial. *Mov Disord* 17: 758-763
- [90] Solanki KK, Bomanji J, Moyes J, et al. (1992) A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun* 13: 513-521
- [91] Spiegel J (2010) Diagnostic and Pathophysiological Impact of Myocardial MIBG Scintigraphy in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis* 2010: 295346
- [92] Spiegel J, Hellwig D, Farmakis G, et al. (2007) Myocardial sympathetic degeneration correlates with clinical phenotype of Parkinson's disease. *Mov Disord* 22: 1004-1008
- [93] Spiegel J, Mollers MO, Jost WH, et al. (2005) FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 20: 552-561
- [94] Stebbins GT, Goetz CG (1998) Factor structure of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale: Motor Examination section. *Mov Disord* 13: 633-636

- [95] Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, et al. (2006) Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 66: 968-975
- [96] Suzuki M, Urashima M, Oka H, et al. (2007) Cardiac sympathetic denervation in bradykinesia-dominant Parkinson's disease. *Neuroreport* 18: 1867-1870
- [97] Suzuki Y, Toyama T, Kanda T, et al. (1995) [Prognostic significance of 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in dilated cardiomyopathy]. *Kaku Igaku* 32: 1207-1215
- [98] Taki J, Yoshita M, Yamada M, et al. (2004) Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: it can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med* 18: 453-461
- [99] Tegner R, Nyback H (1990) "To hundred and twentyfour": a study of transcoding in dementia. *Acta Neurol Scand* 81: 177-178
- [100] Thalmann B, Monsch AU, Schneitter M, Ermini-Fünfschilling D, Spiegel R, Stählin HB (1998) Die CERAD Neuropsychologische Testbatterie. Ein gemeinsames minimales Instrumentarium zur Demenzabklärung. *Memory Clinic, Geriatriische Universitätsklinik Basel, Basel*. 'Available from:' http://www.memoryclinic.ch/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=11&Itemid=16
- [101] Turner B (1968) Pathology of paralysis agitans. In: Vinken PJ, Bruyn GW (ed) *Handbook of Clinical Neurology: Parkinson's disease*. North-Holland Publishing Company, John Wiley & Sons Inc, Amsterdam, New York p212 - 217
- [102] Uc EY, McDermott MP, Marder KS, et al. (2009) Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. *Neurology* 73: 1469-1477

- [103] van Hilten JJ, van der Zwan AD , Zwinderman AH , et al. (1994) Rating impairment and disability in Parkinson's disease: evaluation of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Mov Disord* 9(1): 84-88
- [104] Wakabayashi K, Takahashi H (1997) Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 38 Suppl 2: 2-7
- [105] Welsh K, Butters N, Hughes J, et al. (1991) Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol* 48: 278-281
- [106] Welsh KA, Butters N, Mohs RC, et al. (1994) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology* 44: 609-614
- [107] Wieland DM, Brown LE, Rogers WL, et al. (1981) Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nucl Med* 22: 22-31
- [108] Yoshita M, Hayashi M, Hirai S (1998) Decreased myocardial accumulation of ¹²³I-meta-iodobenzyl guanidine in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun* 19: 137-142
- [109] Zec RF (1993) Neuropsychological functioning in Alzheimer's disease. In: Parks RW, Zec RF, Wilson RS (ed) *Neuropsychology in Alzheimer's disease and other dementias*. Oxford University Press, New York, p 3-80

8. Abkürzungsverzeichnis

CDR	<u>C</u> linical <u>D</u> emential <u>R</u> ating Scale
CERAD	the <u>C</u> onsortium to <u>E</u> stablish a <u>R</u> egistry for <u>A</u> lzheimer's <u>D</u> isease
H & Y	Hoehn und Yahr Stadium
ICC	Intraclass correlation coefficient
inkl.	inklusive
Kap.	Kapitel
MMST	<u>M</u> ini- <u>m</u> ental- <u>s</u> tate- <u>T</u> est
M. Parkinson	Morbus Parkinson
NINCDS-ARDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's' Disease and Related Disorders Association
PD	<u>P</u> arkinson <u>D</u> isease
S & E	Schwab und England Skala
UPDRS	<u>U</u> nified <u>P</u> arkinson`s <u>D</u> isease <u>R</u> ating <u>S</u> cale

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Epidemiologische Patientendaten	12
Tabelle 2:	Patientenspezifische Werte; H&Y = Hoehn und Yahr Stadium [37] zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.....	13
Tabelle 3:	Ergebnisse des UPDRS-Testes (n=26). Eine Punktzahl von 0 bedeutet Symptombfreiheit.....	30
Tabelle 4:	Ergebnisse CERAD-Testbatterie inkl. MMST, z-Wert ist das Testergebnis korrigiert nach Alter, Bildung und Geschlecht (s. Abschnitt 3.3.2 Material und Methodik), n=26.	31
Tabelle 5:	Korrelation der UPDRS-Items der Eingangsuntersuchung mit den Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie zum gleichen Zeitpunkt, n=26...	35
Tabelle 6:	Korrelation der Daten der MIBG-Szintigraphie mit den Testergebnissen der UPDRS-Skala zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, n=26.	37
Tabelle 7:	Korrelation der Differenz aus Vor- und Nachuntersuchung mit der MIBG-Szintigraphie, n=26.	38
Tabelle 8:	Ergebnisse der Korrelation der myokardialen MIBG-Anreicherung mit den Ergebnissen der CERAD-Untertests, n=26.	39
Tabelle 9:	Ergebnisse des UPDRS-Testes, n=18 (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum).....	41
Tabelle 10:	Ergebnisse des UPDRS-Testes, n=18 (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum).....	42

Tabelle 11: Ergebnisse CERAD-Testbatterie inkl. MMST, der z-Wert stellt das Testergebnis korrigiert nach Alter, Bildung und Geschlecht dar (s. Abschnitt 3.3.2 Material und Methodik), n=18 (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum).....	43
Tabelle 12: Ergebnisse der Korrelation von MIBG-Szintigraphie und UPDRS-Skala zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, n=18 (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum).....	45
Tabelle 13: Ergebnisse der Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der UPDRS-Skala zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, n=18 (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum).....	48
Tabelle 14: Ergebnisse der Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit der Differenz der UPDRS-Ergebnisse von Eingangs- und Nachuntersuchung, n=18 (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum).....	49
Tabelle 15: Ergebnisse der Korrelation der MIBG-Szintigraphie mit den Ergebnissen der CERAD-Testbatterie, n=18 (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum).....	50

10. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: MIBG-Szintigraphie eines gesunden 64 jährigen Probanden mit intensiver MIBG-Aufnahme im Bereich des Myokards nach 4 Stunden in anterior-posteriorer Darstellung. Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. J. Spiegel Quelle: Spiegel et al. 2010 [91]. 25
- Abbildung 2: MIBG-Szintigraphie eines 65 jährigen Patienten mit Morbus Parkinson vom akinetisch-rigiden Typ mit sehr geringer MIBG-Aufnahme im Bereich des Myokards nach 4 Stunden in anterior-posteriorer Darstellung. Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. J. Spiegel Quelle: Spiegel et al. 2010 [91]..... 26
- Abbildung 3: Korrelation des UPDRS-Items Hypokinese zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung mit den Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie. Korrelation nach Spearman mit signifikantem Ergebnis ($r=-0,45302$, $p=0,02012$), $n=26$ 34
- Abbildung 4: Korrelation des UPDRS-Items Rigidität zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mit den Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie. Korrelation nach Spearman mit signifikantem Ergebnis ($r=-0,40926$, $p=0,03788$), $n=26$ 36
- Abbildung 5: Korrelation des UPDRS-Items Hypokinese zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung mit den Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie. Korrelation nach Spearman mit hoch signifikantem Ergebnis ($r= -0,59347$; $p=0,00942$), $n=18$ (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum)..... 46
- Abbildung 6: Korrelation des UPDRS-Items Rigidität zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung mit den Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie. Korrelation nach Spearman mit hoch signifikantem Ergebnis ($r= -0,64149$; $p=0,00411$), $n=18$ (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum)..... 46

Abbildung 7: Korrelation des UPDRS-Items Rigidität zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mit den Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie. Korrelation nach Spearman mit signifikantem Ergebnis ($r = -0,54822$; $p = 0,01849$), $n = 18$ (Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum)... 47

11. Publikation

Die vorliegende Arbeit wurde in Ausschnitten in der Medline-geindexte Zeitschrift „Parkinsonism & Related Disorders“ publiziert:

Dorschner J., Farmakis G., Behnke S., et al. (2011) Myocardial MIBG scintigraphy may predict the course of motor symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 17: 372-375

12. Anhang

12.1 Klinisch-diagnostische Kriterien der UK (United Kingdom) Parkinson's Disease Society Brain Bank

1. Schritt: Diagnose des Parkinsonsyndroms

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

2. Schritt: Ausschlusskriterien für einen Morbus Parkinson

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

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

3. Schritt: Supportive positive Kriterien für einen Morbus Parkinson

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

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

12.2 Unified Parkinson`s disease rating scale (UPDRS)

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

Name: _____
Datum: _____

I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

1. Intellektuelle Einschränkung:

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

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

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

3. Depression:

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

4. Motivation/Initiative:

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

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

5. Sprache:

on off

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

6. Speichelsekretion:

on off

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

7. Schlucken:

on off

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

8. Handschrift:

on off

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

9. Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen:

on off

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

10. Anziehen:

on off

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

11. Hygiene:

on off

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

12. Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen:

on off

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

13. Fallen (unabhängig von Starre):

on off

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

14. Erstarren beim Gehen:

on off

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

15. Laufen:

on off

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

16. Tremor:

on off

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

17. Sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus:

on off

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

III. Motorische Untersuchung

18. Sprache:

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

19. Gesichtsausdruck:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R L

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

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

R L

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

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

R L

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

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

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

28. Haltung:

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

29. Gang:

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

30. Haltungstabilität: (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten, der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet)

- 0 – Normal.
- 1 – Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.
- 2 – Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.
- 3 – Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.
- 4 – Kann nicht ohne Unterstützung stehen.

31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers: (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

- 0 – Keine.
- 1 – Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.
- 2 – Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude.
- 3 – Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.
- 4 – Ausgeprägte Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.

IV. Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)

A. Dyskinesien

32. Dauer: Zu welcher Tageszeit treten die Dyskinesien auf? (Anamnestische Angaben)

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

33. Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien? (Anamnestische Angaben; können durch Untersuchung in der Sprechstunde modifiziert werden)

- 0 – Keine Behinderung.
- 1 – Leichte Behinderung.
- 2 – Mäßige Behinderung.
- 3 – Starke Behinderung.
- 4 – Vollständige Behinderung.

34. Schmerzhaftes Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?

- 0 – Keine schmerzhaften Dyskinesien.
- 1 – Leicht.
- 2 – Mäßig.
- 3 – Stark.
- 4 – Ausgeprägt.

35. Auftreten von Dystonie am frühen Morgen: (Anamnestische Angaben)

- 0 – Nein.
- 1 – Ja.

B. Klinische Fluktuationen

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

- 0 – Nein.
 1 – Ja.

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

- 0 – Nein.
 1 – Ja.

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

- 0 – Nein.
 1 – Ja.

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

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

C. Anderweitige Komplikationen

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

- 0 – Nein.
 1 – Ja.

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

- 0 – Nein.
 1 – Ja.

42. Hat der Patient orthostatische Symptome?

- 0 – Nein.
 1 – Ja.

Blutdruck – RR _____ / _____ mmHg

Pulsfrequenz _____ min⁻¹

Körpergewicht _____ kg

V. Modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr

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

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

on off

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

12.3 DemTect

DemTect

1. Wortliste

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

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

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

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

Richtig erinnerte Begriffe (max. 20) _____

2. Zahlen-Umwandeln

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

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

209 =	
4054 =	
sechshunderteinundachtzig =	
zweitausendsiebenundzwanzig =	

Richtige Antworten (max. 4) _____

3) Supermarktaufgabe

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

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

Genannte Begriffe (max. 30) _____

4) Zahlenfolge rückwärts

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

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

Längste richtige rückwärts wiederholte Zahlenfolge (max. 6) _____

5) Erneute Abfrage der Wortliste

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

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

Richtig erinnerte Begriffe (max. 10) _____

13. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Jörg Spiegel für die Überlassung des Themas, sowie die engagierte und ausdauernde Betreuung der Dissertation.

Mein großer Dank gilt daneben meinen Eltern, die mir mein Medizinstudium ermöglichten und mich über sämtliche Semester des Studiums in jeglicher Hinsicht unterstützten und mir zur Seite standen.

Florian Raber danke ich für seine unermüdliche Bereitschaft immer und immer wieder bestimmte Aspekte mit mir zu diskutieren und manches Problem zu lösen.