

Aus der Klinik für Neurologie  
- Direktor: Prof. Dr. med. G. Deuschl -  
im Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität Kiel

**Untersuchung zur Validität verschiedener Depressionsskalen bezüglich der  
Subsyndromalen Depression bei M. Parkinson**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**ROBERT BRETERNITZ**

aus Bremen

Kiel 2013

Referent	Prof. Dr. Witt, Klinik für Neurologie
Korreferent	Priv.-Doz. Dr. Hanewinkel, Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie
Tag der mündlichen Prüfung	09.09.2013
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	_____

gez.:  
(Ausschussvorsitzender)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	MORBUS PARKINSON .....	1
1.1.1	Pathomechanismen des M. Parkinson .....	1
1.1.2	Klinik des M. Parkinson .....	2
1.1.2.1	Motorische Symptome .....	2
1.1.2.2	Nicht-motorische Symptome .....	3
1.1.3	Therapie des M. Parkinson .....	7
1.1.3.1	Pharmakotherapie .....	7
1.1.3.2	Nicht-medikamentöse Therapie .....	8
1.2	DEPRESSION BEI M. PARKINSON .....	9
1.2.1	Äthiologie und Pathogenese der Depression bei M. Parkinson .....	10
1.2.2	Klinik und Diagnose der Depression bei M. Parkinson .....	11
1.2.3	Therapie der Depression bei M. Parkinson .....	13
1.3	SUBSYNDROMALE DEPRESSION BEI M. PARKINSON .....	15
1.4	FRAGESTELLUNG .....	18
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>19</b>
2.1	PATIENTENAUSWAHL .....	19
2.2	VERSUCHSABLAUF .....	20
2.2.1	Anamnese .....	20
2.2.2	Neurologisch-motorische Untersuchung .....	20
2.2.2.1	Unified Parkinson´s Disease Rating Skale (UPDRS, Part III) .....	20
2.2.2.2	Hoehn und Yahr .....	22
2.2.2.3	Dopa-Äquivalenzdosis .....	22
2.2.3	Fragebogen zur Lebensqualität (PDQ-39) .....	23

2.2.4	Psychiatrische Untersuchung .....	23
2.2.4.1	Psychiatrisches Interview gemäß DSM-IV-Kriterien und MINI.....	23
2.2.4.2	Psychiatrische Selbst- und Fremdbeurteilung .....	25
	Beck Depressions Inventar (BDI) .....	25
	Hamilton Depressions Skala (HAM-D) .....	26
	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS).....	27
	Beck Angst Inventar (BAI).....	27
	Hamilton Angst Skala (HAM-A).....	27
2.2.5	Neuropsychologische Untersuchung .....	28
2.2.5.1	Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) .....	28
2.2.5.2	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test (MWT-B).....	28
2.3	STATISTISCHE ANALYSEN.....	29
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
3.1	STUDIENPOPULATION .....	30
3.2	PSYCHIATRISCHE TESTUNG.....	31
3.3	DIAGNOSEKRITERIEN ZUR KLASSIFIKATION EINER DEPRESSION .....	32
3.4	DISKRIMINIERUNG DER DEPRESSION DURCH EIGEN- UND .....	33
	FREMDBEURTEILUNGSSKALEN	
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>37</b>
4.1	PROFIL DEPRESSIVER SYMPTOME EINER SUBSYNDROMALEN DEPRESSION (SDD) .....	37
	BEI PARKINSONPATIENTEN	
4.2	DEPRESSIONSSKALEN BEI PARKINSONPATIENTEN MIT SUBSYNDROMALER .....	39
	DEPRESSION (SDD)	
4.3	STUDIENDESIGN - EINSCHRÄNKUNGEN UND AUSBLICK .....	40
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>43</b>

---

<b>6</b>	<b>Publikation .....</b>	<b>45</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>46</b>
<b>8</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>59</b>
	Hoehn und Yahr .....	59
	Unified Parkinson Rating Scale (Part III) .....	59
	Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS).....	62
	Fragebogen zur Lebensqualität / Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) .....	64
	Beck Angst Inventar (BAI).....	66
	Beck Depressions Inventar .....	67
	Mattis Demenz Skala (MDRS) .....	69
	Hamilton Depression Scale (HAM-D) .....	75
	Mehrfach-Wahl-Wortschatztest (MWT-B).....	77
	Hamilton Angst Skala (HAM-A).....	79
	The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), Auszug des Teil A.....	80
	UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria .....	83
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>84</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>85</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	PDQ-39-Subscores für die Gruppen ndPD, sdPD und dPD	31
Abbildung 2:	Ergebnisse der Beurteilungsskalen BDI, HAM-D, MADRS, BAI und HAM-A in den Gruppen ndPD, sdPD, dPD	33
Abbildung 3a:	Grenzwertoptimierungskurven mit AUC-Wert für den optimalen Oberen- bzw. Unteren-Cut-Off-Wert von BDI, MADRS und HAM-D - Trennung der Gruppe ndPD von sdPD und dPD	36
Abbildung 3b:	Grenzwertoptimierungskurven mit AUC-Wert für den optimalen Oberen- bzw. Unteren-Cut-Off-Wert von BDI, MADRS und HAM-D - Trennung der Gruppe ndPD und sdPD von dPD	36

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Soziodemographische und klinische Basisdaten	30
Tabelle 2:	Diagnosekriterien zur Klassifikation einer Depression - Häufigkeit der Depressionskriterien in den Gruppen ndPD, sdPD und dPD	32
Tabelle 3:	Grenzwertoptimierungsanalyse unter Trennung der Gruppe ndPD von den Gruppen sdPD und dPD - psychometrische Eigenschaften von BDI, MADRS und HAM-D	34
Tabelle 4:	Grenzwertoptimierungsanalyse unter Trennung der Gruppen ndPD und sdPD von der Gruppe dPD - psychometrische Eigenschaften von BDI, MADRS und HAM-D	35

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	anterior cingulate cortex
AUC	area under curve
APA	American Psychiatric Association
BAI	Beck Anxiety Inventory, Beck Angst Inventar
BDI	Beck Depression Inventory, Beck Depressions Inventar
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
DBS	deep brain stimulation, Tiefenhirnstimulation
dPD	depressive Parkinsonpatienten (Gruppierung)
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ED	Erstdiagnose der Parkinsonerkrankung
EPS	Extrapyramidalmotorisches System
GPi	Globus pallidus internus
H&Y	Hoehn und Yahr scale
HAM-A	Hamilton Angst Skala
HAM-D	Hamilton Depressions Skala
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MAO (-B)	Monoaminoxidas (-B)
MDD	major depressive disorder
mDD	minor depressive disorder
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
MMST	Mini-Mental Status-Test
MWT (-B)	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (-B)
ndPD	nicht-depressive Parkinsonpatienten (Gruppierung)
NMS	Non-Motor Symptoms; nicht-motorische Störungen
NSRI	Non Selective Monoamine Reuptake Inhibitor
PD	Parkinson's Disease; M. Parkinson; Parkinsonkrankheit
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire – 39
PS	Parkinsonsyndrom
ROC (-C)	Receiver Operating Characteristics (-Curve)
SCID	Structured Clinical Interview for DSM Disorders
SDD	subsyndromal depressive disorder; Subthreshold Depression
sdPD	subsyndromal-depressive Parkinsonpatienten (Gruppierung)

SNc	Substantia nigra pars compacta
(S)NARI	(Selective) Noradrenalin Reuptake Inhibitor
SSNRI	Selective Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor
(S)SRI	(Selective) Serotonin Reuptake Inhibitor
STN	Subthalamic nucleus; Nucleus subthalamicus
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale



# 1 Einleitung

## 1.1 Morbus Parkinson

Die Parkinsonkrankheit (Morbus Parkinson, engl.: Parkinson's disease, PD), früher auch als Paralysis agitans („Schüttel-/Zitterlähmung“) bezeichnet, stellt eine neurodegenerative Erkrankung des Extrapyramidalmotorischen Systems (EPS) dar. Der englische Arzt James Parkinson beschrieb die Erkrankung 1817 erstmals und wies schon damals auf den langsam fortschreitenden Progress der Erkrankung hin (Parkinson 2002). Sie ist eine der häufigsten Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die Prävalenz im nord- und mitteleuropäischen Raum wird derzeit mit etwa 180/100.000 beschrieben (de Rijk et al. 2000), weltweit zeichnet sich ein Nord-Süd-Gefälle ab (Zhang und Roman 1993). Auf Grund unterschiedlicher Faktoren wie Umwelt, Genetik, demographischem Wandel und Studiendesign ist eine genaue Angabe jedoch schwierig. Eine 2005 erhobene Auswertung von 39 Studien für den gesamteuropäischen Raum zeigt eine deutliche Varianz hinsichtlich Prävalenz (65-12.500/100.000) und Inzidenz (5-346/100.000) (von Campenhausen et al. 2005). Der demographische Wandel wird in den nächsten Jahren zu einem Anstieg der Patientenzahl führen (Driver et al. 2008). Bei der Geschlechterverteilung zeigt sich eine Überzahl an männlichen Erkrankten, das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

Der Oberbegriff Parkinsonsyndrom (PS) fasst Erkrankungen mit den unten aufgeführten Leitsymptomen in vier Gruppen zusammen. Mit etwa 80 % umfasst das idiopathische Parkinsonsyndrom den größten Teil. Der Rest wird dem familiären (genetisch) PS, dem symptomatischen (sekundär) PS (medikamentös / toxisch induziert, metabolisch, vaskulär etc.) und dem atypischen PS (im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen wie Multisystematrophie, Progressive supranukleäre Blickparese etc.) zugeordnet.

### 1.1.1 Pathomechanismen des Morbus Parkinson

Morphologisches Zeichen ist neben dem Verlust dopaminerger Neurone der Nachweis von proteinhaltigen, zytoplasmatischen Einschlusskörperchen, sog. Lewy-Körperchen, in betroffenen Zellen (Trojanowski und Lee 1998). Ein wesentlicher Bestandteil dieser Körperchen ist das alpha-Synuclein. Die Ursache der Degeneration dieser Zellen bleibt unbekannt (Nielsen et al. 2009), es werden sowohl genetische, toxische als auch neurochemische Ursachen diskutiert. Histopathologisch wird die Parkinsonkrankheit nach einem im Ncl. dorsalis Nervus vagii beginnenden, aszendierenden Degenerationsmuster dopaminerger Neurone klassifiziert (Braak et al. 1995). Zuletzt kommt es auch zu einem

Abbau von Kortexneuronen (Braak et al. 2003). Zu den betroffenen Regionen zählt die ventrale tegmentale Area, welche durch ihre Projektion zum Nucleus accumbens, der Amygdala, dem entorhinalen Kortex und dem anterioren cingulären Kortex (ACC) mit dem limbischen System in Verbindung steht (Damier et al. 1999) und somit eine wichtige Rolle für die Regulation von Emotionen spielt. Durch komplexe Verschaltungsmechanismen dienen die Basalganglien als „Filter“ innerhalb einer Regelschleife zwischen Kortex und Thalamus. Unter anatomischen und funktionellen Gesichtspunkten werden ihnen das Striatum (Nucleus caudatus und Putamen), das Pallidum, die Substantia nigra und der Nucleus subthalamicus (STN) zugeordnet. Von entscheidender Bedeutung ist die Degeneration der im Mittelhirn lokalisierten Pars compacta-Region der Substantia nigra (SNc), insbesondere ihrer ventrolateralen Schicht (Gibb und Lees 1991). Hieraus resultiert eine verminderte dopaminerge Innervation der Basalganglien (Matsui und Takahashi 2009) und damit eine Dysfunktion in den motorischen Anteilen des kortiko-subkortikalen Schleifensystems (Alexander et al. 1990). Durch die Basalganglien verlaufen drei Schleifen - die assoziative Schleife zum orbitofrontalen und dorsolateralen präfrontalen Kortex, die limbische Schleife zum ACC und die motorische Schleife, welche auf den motorischen (M1) und den supplementärmotorischen Kortex projiziert (Parent und Hazrati 1995). Eine Störung dieser Schleifen durch die Degeneration dopaminerger Zellen führt zu einer Überaktivierung des STN und damit zu einer verstärkten Aktivierung der inhibitorischen Ausflussbahn der Pars interna des Pallidum (Bergman et al. 1990). Somit resultiert eine pathologische Inhibition des Thalamus mit verminderter Aktivität der exzitatorischen thalamo-kortikalen Bahn.

### **1.1.2 Klinik des M. Parkinson**

Symptomatik, Verlauf und Schweregrad der Parkinsonerkrankung sind komplex und variieren von Patient zu Patient. Typischerweise beginnt die Erkrankung schleichend und mit Betonung einer Körperseite. Die motorischen Störungen stehen im Vordergrund. Nicht-motorische Beschwerden wie Nackenschmerzen oder depressive Verstimmung gehen diesen zwar oft voraus, werden jedoch auf Grund ihrer geringen Spezifität in der Frühphase häufig fehlinterpretiert. Zeitlebens besteht ein progredienter Verlauf.

#### **1.1.2.1 Motorische Symptome**

Als Ursache wird die oben beschriebene Störung der motorischen Schleife mit reduzierter kortikaler Stimulation angesehen (Benazzouz et al. 2000, Braak et al. 1996). Da die Symptome beim einzelnen Erkrankten in unterschiedlicher Ausprägung auftreten können, unterscheidet man verschiedene Verlaufsformen des idiopathischen Parkinsonsyndroms. Den „akinetisch-rigiden Typ“, den „tremordominanten Typ“ und den „Äquivalenz-Typ“.

Die vier Kardinalsymptome sind:

- Akinese, beziehungsweise Hypo- / Bradykinese (Bewegungsarmut)
- (Ruhe-) Tremor (Zittern)
- Rigor (Muskeltonuserhöhung)
- Posturale Instabilität (Störung der Stell- und Haltungsreflexe)

Die Akinese beschreibt eine Bewegungsarmut oder gar -starre und ist Voraussetzung für die Diagnose eines Parkinsonsyndroms. Im Verlauf tritt eine zunehmende Verlangsamung sämtlicher willkürlicher Bewegungen ein. So zeigt sich ein häufig als Maskengesicht beschriebener Verlust der Mimik (Hypomimie). Weitere Manifestationsformen sind unter anderem Hypo- und Dysarthrophonie, Mikrographie, ein kleinschrittiges Gangbild und Störungen der Feinmotorik. Der Tremor ist in der Regel ein Ruhetremor mit einer Frequenz von 4 - 6 Hz. Häufig kommt es bei Willkürbewegungen zu einer Verringerung und bei emotionaler Anspannung zu einer Verstärkung der Symptomatik. Gelegentlich kann auch ein Halt- oder Aktionstremor beobachtet werden. Als Rigor wird eine permanente Steigerung des Muskeltonus mit entsprechender Muskelsteifheit beschrieben. Durch die Störung der reziproken Innervation kommt es bei passiver Bewegung zu einem ruckartigen Nachgeben des Muskeltonus, auch als „Zahnradphänomen“ bezeichnet. Die posturale Instabilität beschreibt eine mangelnde Stabilität der aufrechten Körperhaltung. Durch Verzögerung reflektorischer Ausgleichbewegungen kommt es zu Gang- und Standunsicherheit. Das Gangbild ist durch kurze, abgehackte Schritte gekennzeichnet und es besteht eine erhöhte Fallneigung (M. Gerlach 2007).

### **1.1.2.2 Nicht-motorische Symptome**

Nicht-motorische Symptome (engl.: non-motor symptoms, NMSs) sind ein wesentlicher Bestandteil der Parkinsonerkrankung, und ihnen wird eine zunehmend größere Bedeutung zugewiesen (Chaudhuri et al. 2006, Shulman et al. 2002). Obwohl sie Hinweis auf einen rascheren sowie ausgeprägten Krankheitsverlauf sein können und zu einer Reduktion der Lebensqualität führen, bleiben sie häufig unerkant und unbehandelt. Die hierunter fallenden Symptome können neuropsychiatrisch (Depressionen, kognitive Dysfunktionen, Halluzinationen, Angststörungen, psychotische Störungen), vegetativ (orthostatische Hypotension, Miktionsstörungen, Schweißneigung, erektile Dysfunktion) oder sensorisch (Schmerzen, Parästhesien, visuelle und olfaktorische Störungen) bedingt sein. Gastrointestinale Symptome (Dysphagie, Ageusie, Übelkeit/Erbrechen, Obstipation) und Schlafstörungen (Restless-Legs-Syndrom, Schlaflosigkeit, REM-Schlaf-Verhaltensstörung, lebhaftere Träume) werden gesondert betrachtet.

Im Wesentlichen handelt es sich dabei um Depressionen, Angst-, Schlaf- und Verhaltensstörungen, psychotische Störungen, dementielle Prozesse und autonome sowie sensorische Dysfunktionen.

Die Diagnose einer Depression ist dadurch erschwert, dass motorische Symptome wie Bradykinese und Hypomimie die depressiven Symptome maskieren können und häufig gleichzeitig andere neuropsychiatrische Zustände wie kognitive Beeinträchtigung und Ängstlichkeit bestehen. Somit ist die genaue Beurteilung des Symptomprofils der Depression bei Parkinsonpatienten von entscheidender Bedeutung. Symptome wie Angst, Pessimismus, Irrationalität und Suizidgedanken (jedoch ohne suizidales Verhalten) sind verstärkt, Schuldgefühle und Selbstvorwürfe hingegen geringer ausgeprägt (Cummings 1992, Richard et al. 1996, Slaughter et al. 2001). Die Major Depression (MDD) stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz dar. Gleichzeitig haben Parkinsonpatienten mit kognitiven Einschränkungen ein erhöhtes Risiko der Major Depression (Tandberg et al. 1997). Depression bei Parkinsonpatienten geht häufig mit Angst (11 %), Panikstörungen (30 %) (Nuti et al. 2004) und Apathie (17 - 33 %) (Aarsland et al. 1999, Bronnick et al. 2005, Levy et al. 1998) einher.

Angststörungen betreffen nahezu 40 % aller Parkinsonpatienten und gehen den motorischen Symptomen oft um Jahre voraus (Richard 2005). Häufig stehen sie mit einer zugrunde liegenden Depression in Verbindung. Wie auch bei der Depression scheint daher die Neurodegeneration ursächlich. Die Ausprägung ist während der Off-Phasen verstärkt. Am häufigsten mit der Parkinsonkrankheit vergesellschaftete Angststörungen sind Panikattacken, generalisierte Angststörungen und Phobien. Als Risikofaktoren werden höherer Krankheitsgrad, posturale Instabilität, Gangstörungen in Form von „freezing“, Dyskinesien und verstärkte On/Off-Fluktuationen beschrieben (Dissanayaka et al. 2010).

Halluzinationen und Illusionen sind mit einer Prävalenz von 15 - 40 % (Fenelon et al. 2000) die häufigsten psychotischen Symptome bei Parkinsonpatienten und einer der wesentlichen Faktoren, die die Lebensqualität negativ beeinflussen. Häufig handelt es sich dabei um visuelle, eher weniger komplexe Halluzinationen, und es wurde ein vor allem nächtliches Auftreten beschrieben. Therapeutische Möglichkeiten sind oft begrenzt, so dass die Beschwerden über einen längeren Zeitraum persistieren (Factor et al. 2003). Die Genese scheint multifaktoriell. Visuelle Halluzinationen werden mit einer Überstimulation von D3- und D4-Rezeptoren in Verbindung gebracht. So scheinen der Beginn und die Steigerung einer dopaminergen Medikation Halluzinationen auszulösen bzw. eine Herabsetzung der dopaminergen Medikation deren Auftreten zu verringern (Friedman und Sienkiewicz 1991, Horstink et al. 2006). Da Halluzinationen jedoch auch unabhängig von der medikamentösen

Parkinsonbehandlung auftreten (Dotchin et al. 2009, Fenelon et al. 2006), scheinen weitere Faktoren an deren Entstehung beteiligt. So ist die Demenz ein Risikofaktor für Halluzinationen (Papapetropoulos et al. 2005). Auch wurden direkte visuelle Verarbeitungsstörungen im okulären, retinalen und zentralen Bereich beschrieben. REM-Schlaf-Verhaltensstörungen könnten eine Rolle spielen (Pacchetti et al. 2005). Die Therapie der psychotischen Störungen basiert zunächst auf der Reduktion der Parkinsonmedikation, erst als zweiter Schritt wäre die Hinzunahme atypischer Neuroleptika zu erwägen (Horstink et al. 2006). Gering ausgeprägte Halluzinationen setzen den Therapeuten dabei vor besondere Schwierigkeiten. Einerseits neigen sie bei ausbleibender Behandlung zu Persistenz und Progredienz (Goetz et al. 2006), andererseits könnten die motorischen Symptome unter der Behandlung zunehmen.

Parkinsonpatienten haben ein erhöhtes Risiko, an Demenz zu erkranken, und die Inzidenz der Demenz ist mit 10 % etwa fünf- bis sechsfach höher als bei Patienten ohne Parkinsonerkrankung (Aarsland et al. 2001). Die Prävalenz wird in dieser Gruppe mit etwa 20 - 30 % angegeben (Aarsland et al. 2005a). Durchschnittlich wird zehn Jahre nach Diagnosestellung der PD eine Demenz diagnostiziert (Cummings 1988). Neuropathologisches Korrelat der Parkinsondemenz könnten sowohl Veränderungen im Sinne einer Alzheimerdemenz (Kraybill et al. 2005) als auch einer Levy-Körper-Demenz (Aarsland et al. 2005b) sein. In beiden Fällen bestehen Assoziationen mit cholinergen Defiziten, was den therapeutischen Nutzen von Cholinesterasehemmern begründet. Die Parkinsondemenz ist durch einen schleichenden Beginn und eine langsame Progredienz der im Sinne eines Frontalhirnsyndroms (Syn.: Dysexekutives Syndrom) entstehenden kognitiven Störungen gekennzeichnet (Muslimovic et al. 2005). Betroffen sind vor allem Aufmerksamkeit, visuell-räumliche Funktionen und Exekutivfunktionen, bei Letzterem typischerweise sowohl phonematische als auch semantische Wortflüssigkeit in den frühen und mittleren Stadien der PD (Aarsland et al. 2003, Cahn-Weiner et al. 2002). Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Apathie und Stimmungsschwankungen sind oft Begleiterscheinungen. Im Vergleich zu der Alzheimerdemenz ist das Kurzzeitgedächtnis häufig weniger betroffen und die Sprachfunktionen bleiben erhalten. Die Levy-Körper-Demenz zeigt einen wesentlich rascheren Progress der kognitiven Störungen (McKeith et al. 2005), außerdem sind die Exekutivfunktionen stärker betroffen und es kommt häufiger zu psychotischen Symptomen (Aarsland et al. 2003). Therapeutisch stehen der Cholinesterasehemmer Rivastigmin oder der NMDA-Rezeptor Antagonist Memantine zur Verfügung (Emre 2009, Emre et al. 2004). Bei nur leichter Verschlechterung der motorischen Symptome führen sie zu einer signifikanten Besserung der kognitiven Funktionen (Aarsland et al. 2002, Poewe et al. 2006).

Schlafstörungen sind ein wesentlicher Bestandteil der PD und zeigen eine Prävalenz von 75 - 98 % (Lees et al. 1988, Olanow et al. 2001). Als ursächlich für die REM-Schlaf-Verhaltensstörungen und die starke Tagesschläfrigkeit werden die neurodegenerativen Prozesse der PD im Bereich cholinerg, serotonerg und noradrenerg Regionen gesehen (Boeve et al. 2007). Schlafragmentation, die häufigste Art der Schlafstörungen, könnte auch mit den motorischen Symptomen sowie den Blasenentleerungsstörungen zusammenhängen. Mehr als die Hälfte der PD-Patienten leidet an starker Tagesschläfrigkeit (Hobson et al. 2002). Dazu beitragende Faktoren sind höhergradige motorische Behinderung sowie Beeinflussungen des Wachheitsgrades durch die Parkinsonerkrankung, aber auch das Vorliegen von Depressionen und Demenz (Simuni 2004). Eine Korrelation mit der Beeinträchtigung des nächtlichen Schlafes scheint hingegen nicht zu bestehen (Rye et al. 2000). Vermehrt treten ebenfalls das Restless-Legs-Syndrom und vermutlich auch Schlaf-Apnoe auf. Deren Diagnose und Therapie, zum Beispiel mit CPAP-Beatmung, sind neben der optimalen Einstellung der motorischen PD-Symptomatik wichtige Behandlungsbausteine.

Bei den Verhaltensstörungen kommen Impulskontrollstörungen mit einer Prävalenz von 6 - 25 % bei den PD-Patienten am häufigsten vor. Sie bezeichnen das Unvermögen, wiederholte Handlungen, die nicht durch vernünftige Motivation gekennzeichnet sind und meist die Interessen des betroffenen Patienten oder anderer Menschen schädigen, zu kontrollieren. Das impulsive Verhalten wird dranghaft, oft automatisch ausgeführt. Es wird zwar bewusst erlebt, kann aber willentlich nicht oder nur schwer verhindert werden. Dazu zählen zum Beispiel Spielsucht, Kaufsucht, Hypersexualität und Essstörungen in Form von Fressattacken. Prädisponierende Faktoren sind männliches Geschlecht, längere Krankheitsdauer, früher Krankheitsbeginn beziehungsweise junges Erkrankungsalter sowie eigen- und familienanamnestische Alkoholstörungen. Stärkster Risikofaktor ist jedoch eine Medikation mit einem Dopaminagonisten (Weintraub et al. 2006). Weitere Verhaltensstörungen sind Punding, eine als angenehm empfundene, schwer unterbrechbare, spezifische, komplexe, stereotyp wiederholte Tätigkeit ohne Zielorientierung und das dopaminerge Dysregulationssyndroms. Therapeutisch ist die Modifikation der dopaminergen Medikation mit dem Ziel der niedrigsten möglichen Dosis von größter Bedeutung. Zusätzlich sollten Verhaltenstherapie und, jedoch unter strenger Indikationsstellung, psychoaktive Medikamente eingesetzt werden.

Die Prävalenz autonomer Dysregulationen liegt zwischen 14 % und 80 % (Jost 2003). Beschwerden wie Obstipation, Nykturie und orthostatische Hypotension führen zu einer signifikanten Reduktion der Lebensqualität (Chaudhuri et al. 2006). Die autonomen Symptome des PD betreffen die Thermoregulation (Hyperhidrose) sowie das kardiovaskuläre (orthostatische Hypotension), gastrointestinale (Obstipation, Magenentleerungsstörungen,

Dysphagie, Übelkeit, Hypersalivation) und urogenitale (Blasenentleerungsstörungen, erektile Dysfunktion) System (Chaudhuri 2001).

Riechstörungen sind stark mit der PD assoziiert (Sommer et al. 2004), hierfür besteht eine Prävalenz von 70 - 100 %. Eine Hyposmie tritt oft schon vor motorischen Symptomen auf. Störungen der Farbwahrnehmung und visuellen Kontrastempfindlichkeit beruhen vermutlich auf dopaminergen Störungen der Retina und des visuellen Kortex. Ein häufiges, aber unterbewertetes Symptom ist Schmerz. Über 80 % der PD-Patienten geben im Verlaufe eines Tages schmerzhafte Symptome an (Beiske et al. 2009), gleichzeitig hat dieses einen hohen Einfluss auf die Lebensqualität (Barone et al. 2009). Mit einer Prävalenz von 70 % beziehungsweise 40 % sind muskuloskeletale und dystonische Schmerzen am häufigsten. Seltener treten radikuläre Neuropathien und zentrale Schmerzen auf.

### **1.1.3 Therapie des M. Parkinson**

Der Beginn einer Parkinsontherapie wird kontrovers diskutiert. Entscheidend ist der Leidensdruck beziehungsweise die funktionelle Beeinträchtigung des einzelnen Patienten, so dass eine individuelle Therapie erfolgen muss. Ein früher Beginn der Therapie führt neben der Symptomreduktion auch nachweislich zu einer Lebensverlängerung (Diamond et al. 1987). Die Erkrankung ist zwar weiterhin nicht heilbar, bei optimaler Therapie entspricht die Mortalität der Parkinson-Patienten jedoch in etwa der der Normalbevölkerung (Chan 2003). Die medikamentöse Basis besteht aus der Dopaminsubstitution, es kommen jedoch multiple weitere Stoffklassen zum Einsatz. Konservative Möglichkeiten bestehen aus Physiotherapie, Psychotherapie und sozialer Betreuung. Neuerdings erfolgt auch immer häufiger eine so genannte Tiefenhirnstimulation.

#### **1.1.3.1 Pharmakotherapie**

Da das beim Morbus Parkinson verringerte Dopamin nicht bluthirnschrankengängig ist, muss die Substitution durch dessen Vorstufe L-Dopa (linksdrehende Form von Dihydroxyphenylalanin) erfolgen. L-Dopa wird durch das Enzym Decarboxylase in Dopamin umgewandelt und erhöht so dessen Konzentration an den Rezeptoren. Dieses führt zu einer Verbesserung der nigrostriatalen Erregungsüberleitung. Da L-Dopa jedoch zu einem Teil bereits vor Passage der Bluthirnschranke in Dopamin umgewandelt wird, treten peripher-neurologische Nebenwirkungen auf. Um dieses zu vermeiden, erfolgt heute immer die Kombination mit einem nicht-liquorgängigen Decarboxylasehemmer (Carbidopa oder Benserazid). Parallel eingesetzt werden Dopaminagonisten (z.B. Cabergolin oder Ropinirol), also Medikamente, welche die Dopamin-Rezeptoren direkt stimulieren und somit eine dem Dopamin analoge Wirkung besitzen. Das Auftreten von Dyskinesien und Fluktuationen kann

reduziert werden, häufig kommt es jedoch zu verstärkten gastrointestinalen Beschwerden und hypotonen Kreislaufstörungen. COMT-Hemmer (z.B. Entacapon) werden immer in Kombination mit L-Dopa eingesetzt. Sie verringern den Abbau von Dopamin und L-Dopa durch Hemmung des Enzyms Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT). Dadurch kann die Bioverfügbarkeit verbessert und die Wirkfluktuation verringert werden. Ebenfalls zu einer Erhöhung der Dopaminkonzentration führen Medikamente, welche die Monoaminoxidase-B (MAO-B) hemmen, zum Beispiel Selegilin oder Rasagilin. Dopamin wird in dopaminergen Neuronen durch das Enzym Monoaminoxidase abgebaut. Dieser Substanzklasse wird eine mögliche neuroprotektive Wirkung zugesprochen (Olanow et al. 1995). Durch den Dopaminmangel kommt es zu einem relativen Überschuss der Neurotransmitter Acetylcholin und Glutamat. Heutzutage werden synthetische Anticholinergika (z.B. Biperiden) vor allem bei nicht beherrschbaren Symptomen wie Tremor und Speichelfluss eingesetzt. Glutamatantagonisten (z.B. Amantadin) führen vor allem zu einer Verbesserung der Akinese und werden wegen ihrer guten parenteralen Verfügbarkeit bei akinetischen Krisen eingesetzt.

### **1.1.3.2 Nicht-medikamentöse Therapie**

Um die allmähliche Verminderung der körperlichen Mobilität hinauszuzögern, ist eine physiotherapeutische Betreuung von großer Bedeutung. Diese umfasst sowohl aktive (rhythmische Gymnastik, Gleichgewichts- und Koordinationsübungen, Schwung- und Lockerungsbewegungen, Atemgymnastik, logopädische Übungen) als auch passive (Massagen, Ultraschall, Hydrotherapie, Wärmeanwendungen) Maßnahmen. Der zunehmenden Selbstunsicherheit und häufig reaktiven depressiven Grundstimmung kann mit Psychotherapien, Selbsthilfegruppen und Ergotherapie entgegengewirkt werden und so der soziale Rückzug oft vermieden werden.

Im Bereich der Neurochirurgie wurden die läsionellen Verfahren (Thalamotomie bzw. Pallidotomie) durch die Tiefenhirnstimulation (engl.: deep brain stimulation, DBS) abgelöst. Einsatz findet sie vor allem in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien mit starken medikamentösen Nebenwirkungen wie Dyskinesien und On/Off-Fluktuationen. Bereits in den neunziger Jahren erfolgte erstmalig die Implantation stereotaktischer Elektroden in den Nucleus subthalamicus (STN) (Limousin et al. 1995) und Globus pallidus internus (GPi) (Siegfried et al. 1999) bei Parkinsonpatienten. Die Stimulation der Elektroden erfolgt durch einen infraclaviculär implantierten Schrittmacher (Impulsgenerator). Aufgrund der lokalen Wirkung handelt es sich um ein reversibles, seitenbezogenes und individuelles Läsionsmodell. In verschiedenen Untersuchungen wurden Standardparameter eruiert (Volkman et al. 2002), der entscheidende Vorteil liegt jedoch in der Möglichkeit einer



individuellen Anpassung und Veränderung der Stimulation gemäß dem Krankheitsverlauf. Der Wirkmechanismus der STN-DBS wird durch die Antagonisierung der pathologischen Hemmfunktion des STN erklärt. Mit der Überaktivität des STN wird somit auch die inhibitorische Aktivität des GPi gesenkt und dadurch die exzitatorische thalamo-cortikale Bahn aktiviert (Limousin et al. 1997, Davis et al. 1997). Die STN-DBS bessert die motorischen Symptome der Parkinsonkrankheit in einem vergleichbaren Umfang wie die Gabe von L-Dopa, meist ist eine deutliche Reduktion der Medikation möglich (Volkman et al. 2001). Die bilaterale STN-DBS scheint der unilateralen STN-DBS vor allem in Bezug auf Akinese und Rigor überlegen (Kumar et al. 1999).

## 1.2 Depression bei M. Parkinson

Neben den schon erwähnten motorischen Symptomen wird der Krankheitsverlauf der Parkinsonkrankheit auch von nicht-motorischen Symptomen wie Depressionen, Angst- und Schlafstörungen, Psychosen und kognitiven Störungen stark beeinflusst (Miyoshi et al. 1996, Meara und Hobson 1998). Bei mehr als 60 % der Parkinsonpatienten treten ein oder mehrere dieser Symptome auf (Aarsland et al. 1999), davon Depressionen am häufigsten (Allain et al. 2000). Die Prävalenz der Depression bei Parkinsonpatienten beträgt ungefähr 31 % (Slaughter et al. 2001), etwa 40 % erleiden im Verlauf eine depressive Episode (Cummings 1992). In der Literatur werden Prävalenzzahlen zwischen 2,7 % und über 90 % angegeben (Cummings 1992, Hantz et al. 1994, Marsh 2000), diese Varianz liegt vermutlich an unterschiedlichen Definitionen einer Depression sowie der Verwendung verschiedener Stichproben- und Beurteilungsverfahren. Depressive Störungen können bereits mehrere Jahre vor den motorischen Symptomen auftreten (Shiba et al. 2000) und haben negative Auswirkungen auf die Lebensqualität, die motorischen Funktionen und den Grad der Behinderung bei Parkinsonpatienten (Papapetropoulos et al. 2006, Schrag et al. 2000, Weintraub et al. 2004). Inwiefern sich depressive Störung und motorische Einschränkung bei Parkinsonpatienten gegenseitig beeinflussen, ist unklar. Einige Studien sahen einen Zusammenhang (Brown et al. 1988, Weintraub et al. 2004), andere wiederum nicht (Starkstein et al. 1990b). Es ist jedoch bewiesen, dass Depressionen den Hauptfaktor für die Minderung der Lebensqualität darstellen (Schrag et al. 2000). Follow-up-Studien lassen vermuten, dass depressive Parkinsonpatienten ein schnelleres Fortschreiten der Erkrankung erleiden (Starkstein et al. 1992). Der Stellenwert von Diagnose und Therapie einer Depression im Rahmen der Parkinsonerkrankung wird daher immer wichtiger. Es zeigte sich jedoch, dass bei rein neurologischen Untersuchungen in mehr als der Hälfte aller Fälle eine bestehende Depression übersehen wird (Shulman et al. 2002). Etwa zwei Drittel der die Kriterien einer Depression erfüllenden Patienten werden diesbezüglich nicht behandelt (Weintraub et al. 2003).

### 1.2.1 Ätiologie und Pathogenese der Depression bei M. Parkinson

Bis heute ist die Pathophysiologie der Depression bei Parkinsonpatienten nicht vollkommen geklärt. Bereits James Parkinson erkannte das Auftreten depressiver Verstimmungen mit der Diagnose der Parkinsonerkrankung (Parkinson 2002). Dieser Zusammenhang wurde auch später beschrieben und als psychologisch verständliche Reaktion auf eine chronische und fortschreitend verschlechternde Erkrankung erklärt (Brown und Jahanshahi 1995). Die hohe Prävalenz von Depressionen, vor allem bei Patienten mit einem frühen Erkrankungsalter, wurde als Ausdruck des negativen Einflusses der Parkinsonerkrankung auf berufliche und wirtschaftliche Sicherheit sowie den Verlust von Lebensqualität gesehen (Taylor und Saint-Cyr 1990). Es gibt jedoch Ergebnisse, die gegen die Theorie einer reaktiven Depression sprechen. So können nicht-motorische Symptome zu jedem Zeitpunkt der Parkinsonerkrankung auftreten (Chaudhuri et al. 2006, Chaudhuri und Naidu 2008, Martinez-Martin und Damian 2010), und bereits vor Auftreten erster motorischer Symptome wurde bei etwa einem Drittel der Parkinsonpatienten eine depressive Störung festgestellt (Starkstein et al. 1990b). Bei dem Vergleich verschiedener chronischer Erkrankungen mit ähnlichem Behinderungsgrad zeigten Parkinsonpatienten ein signifikant erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Depression (Nilsson et al. 2002). Gleichzeitig war diese stärker ausgeprägt (Ehmann et al. 1990), ohne dass jedoch ein Zusammenhang zwischen Schwere der Parkinsonerkrankung und Schwere der Depression bestand (Robins 1976). Des Weiteren bleibt auch bei Verbesserung der motorischen Symptome die depressive Symptomatik unverändert (Starkstein et al. 1992). Die Depression bei Parkinsonpatienten scheint daher ebenfalls mit dem zugrunde liegenden neurodegenerativen Prozess und den daraus resultierenden biochemischen Veränderungen zusammenzuhängen. Vor allem den Veränderungen der serotonergen, dopaminergen und noradrenergen Neurotransmittersysteme kommt hierbei eine große Bedeutung zu (Burn 2002).

Bei an Depressionen leidenden Parkinsonpatienten wurden niedrige Spiegel des Serotonin-Metaboliten 5-Hydroxyindolacetat (5-HIAA) im Liquor nachgewiesen (Mayeux et al. 1984). Des Weiteren zeigte sich ein verstärkter Untergang serotonerger Neuronen im dorsalen Raphe-Kern (Paulus und Jellinger 1991), bei Postmortem-Untersuchungen ebenfalls im medianen Raphe-Kern (Halliday et al. 1990). Die Rolle von Noradrenalin bei der Entwicklung der idiopathischen Depression ist bereits bekannt. Bei depressiven Parkinsonpatienten zeigte der Locus caeruleus als eine der wesentlichen noradrenergen Strukturen eine verstärkte Degeneration (Chan-Palay 1993). PET-Untersuchungen bestätigten eine verringerte Katecholamin-Aktivität im Locus caeruleus und Teilen des limbischen Systems (Remy et al. 2005). Auch der Untergang mesolimbischer und mesokortikaler dopaminergere Projektionen wird mit der hohen Inzidenz einer Depression bei Parkinsonpatienten in

Verbindung gebracht (Fibiger 1984). Im Rahmen der Parkinsonerkrankung kommt es zu einem Verlust dopaminerger Neurone im Bereich der Area tegmentalis ventralis (Barili et al. 1998). Dieses führt zu einer Störung der Projektionen zum für die Regulation emotionaler Prozesse entscheidenden limbischen System und präfrontalen Kortex. Parkinsonpatienten mit Depression zeigen einen verstärkten kognitiven Leistungsabbau im Vergleich zu nicht depressiven Parkinsonpatienten (Starkstein et al. 1990c). Gleichzeitig scheint die Degeneration cholinerg Neurotransmittersysteme eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer kognitiven Störung zu spielen (Bohnen et al. 2003). Bei einer PET-Studie konnte der Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und einer kortikalen cholinergen Denervierung bestätigt werden (Bohnen et al. 2007). Es gibt einzelne Hinweise, dass der Einsatz von Tiefenhirnstimulationen bei Parkinsonpatienten neben Halluzinationen, kognitiven Störungen und Verhaltensänderungen auch reversible Depressionen auslösen kann (Appleby et al. 2007). Dieses bleibt jedoch derzeit unklar, da nicht in jedem Fall zweifelsfrei der STN stimuliert wurde und benachbarte Strukturen ebenfalls diese Effekte hervorrufen könnten.

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression bei Parkinsonpatienten werden weibliches Geschlecht (Miyoshi et al. 1996), schwere körperliche Beeinträchtigung (Tandberg et al. 1997), akinetisch-rigider Parkinsontyp (Starkstein et al. 1998), das Vorliegen von Psychosen und Angststörungen (Menza et al. 1993) sowie herabgesetzte kognitive Leistungsfähigkeit und frühes Erkrankungsalter (unter 55 Lebensjahre) (Starkstein et al. 1989) beschrieben. Zusätzlich scheinen vor allem linkshirnige strukturelle und biochemische Veränderungen der Basalganglien bei der Entstehung einer Depression von Bedeutung zu sein. So waren Verletzungen der linken Hemisphäre häufiger mit Depressionen assoziiert als Verletzungen der rechten Hemisphäre (Starkstein et al. 1988). Patienten mit rechtsseitigem Hemiparkinsonismus erkrankten signifikant häufiger und schwerer an Depressionen als Patienten mit linksseitigen Symptomen (Cole et al. 1996, Starkstein et al. 1990b). Daher wird dieser Erkrankungstyp ebenfalls als Risikofaktor geführt.

### **1.2.2 Klinik und Diagnose der Depression bei M. Parkinson**

Die Diagnose einer Depression erfolgt gewöhnlich anhand der DSM IV- beziehungsweise ICD-10-Kriterien. Darin klassifiziert sind die Major Depression (engl.: major depressive disorder, MDD), Minor Depression (engl.: minor depressive disorder, mDD) und Dysthymie. Dieses ist jedoch nur möglich, solange die depressiven Symptome nicht auf einer anderweitig beeinträchtigenden Erkrankung beruhen. Speziell bei der Parkinsonerkrankung ist der genaue Ursprung vieler Symptome noch nicht geklärt. Selbst wenn ein Patient noch keine depressive Verstimmung angibt, finden sich bereits viele Symptome wie

Schlaflosigkeit, Gewichtsverlust, psychomotorische Retardierung und Leistungsminderung, die als „depressive Symptome“ bei Parkinsonpatienten interpretiert werden können (Starkstein et al. 1990a).

Es wurden verschiedenste Studien durchgeführt, um Unterschiede von Form und Ausprägung einer Depression bei Parkinsonpatienten und nicht an Parkinson erkrankten Patienten darzulegen. Die der Depression bei Parkinsonpatienten zugrunde liegenden Störungen der Neurotransmittersysteme unterscheiden sich in Lokalisation, Verteilung und Schweregrad von denen der idiopathischen Depression (Mayeux et al. 1988), es wird daher ein spezifischer Symptomkomplex vermutet. Die klassischen Symptome wie Schuldgefühl und Suizidgedanken seien geringer ausgeprägt, verstärkt hingegen träten somatische Symptome wie Angst, Schlaf- und Konzentrationsstörungen auf. So zeigten sich in einer Studie Interessensverlust und Konzentrationsschwäche als charakteristische Symptome einer Depression bei Parkinsonpatienten (Brown und MacCarthy 1990), welche jedoch auch als Symptome einer Apathie aufgefasst werden könnten. Bei einer weiteren Studie bestand eine geringere Ausprägung von Schuldgefühlen, Selbstvorwürfen, Wahnvorstellungen und Halluzinationen (Brown et al. 1988). Häufige nicht-motorische Begleiterkrankungen der Depression bei Parkinsonpatienten sind kognitive Beeinträchtigungen, Demenz, Ängstlichkeit, Psychosen, Apathie und Störungen des Schlaf- und Sexualverhaltens. Depressive Parkinsonpatienten erzielten beim Mini-Mental-Status-Test (MMST) niedrigere Werte als nicht depressive Patienten (Starkstein et al. 1990b). Weiterhin stieg bei einem MMST-Wert < 24 die Wahrscheinlichkeit, an einer Depression zu erkranken, um mehr als das Sechsfache (Tandberg et al. 1997).

Psychiatrische Eigen- und Fremdbeurteilungsskalen sind geeignet zum Screening hinsichtlich einer depressiven Störung sowie der Beurteilung deren Ausprägung. Mehrere Studien haben die Validität und Reliabilität gebräuchlicher Depressionsskalen wie des Beck Depressions Inventar (BDI), der Hamilton Depressionsskala (HAM-D) und der Montgomery-Asberg Depressionsskala (MADRS) bei Parkinsonpatienten untersucht und bestätigt (Leentjens et al. 2000b, Leentjens et al. 2000a, Schrag et al. 2007). Die Tatsache, dass sich Symptome der Depression und der Parkinsonerkrankung jedoch teilweise überschneiden, stellt die Aussagekraft der Depressionsdiagnostik anhand reiner Fremd- oder Eigenbeurteilungen bei Parkinsonpatienten in Frage (Hoogendijk et al. 1998). Bisher gibt es keine Richtlinie, welche Symptome bei der Diagnose ein- bzw. ausgeschlossen werden. Vor allem somatische Symptome wie Schlafstörungen und Unruhe sind mehrdeutig. Diesbezüglich müssen die Diagnosekriterien erweitert werden. Eine Beurteilung unter vornehmlichem Einschluss überlappender Symptome würde die Zuverlässigkeit erhöhen und die notwendige Zuordnung der Symptome ersparen. Wichtig ist auch die Berücksichtigung

der zunehmend an Bedeutung gewinnenden unterschweligen oder auch subsyndromalen Depression (engl.: subthreshold depression disorder, SDD).

### 1.2.3 Therapie der Depression bei M. Parkinson

Es gibt viele Methoden der Behandlung einer Depression. Die Wirksamkeit von Psychotherapie, Pharmakotherapie sowie Elektrokonvulsiver Therapie wurde in verschiedensten Studien belegt. Über die spezifische Behandlung der Depression bei Parkinsonpatienten ist jedoch bisher nur wenig bekannt. Man geht davon aus, dass depressive Parkinsonpatienten unterversorgt sind und nur 20 - 25 % eine notwendige antidepressive Therapie erhalten (Richard und Kurlan 1997, Weintraub et al. 2003). Es wurden bisher unterschiedlichste Therapiealgorithmen veröffentlicht (Lieberman 1998, Poewe und Luginger 1999). Basis dieser Behandlungsschemata ist zum einen die optimale Einstellung der Patienten hinsichtlich ihrer Parkinsonerkrankung (Brown et al. 1988). Erst nach Ausschöpfung aller medikamentösen und nicht-medikamentösen Optionen sollte eine spezifische antidepressive Therapie hinzugezogen werden.

Bedenkt man die hohe Prävalenz der an Depressionen leidenden Parkinsonpatienten, so ist es erstaunlich, dass bisher nur wenige Studien den Einfluss einer antidepressiven Medikation bei diesen untersuchten. Zur Anwendung kommen im Wesentlichen Trizyklische Antidepressiva (TCA; NSMRI = Non Selective Monoamino Reuptake Inhibitor), (Selektive) Serotonin-Wiederaufnahmehemmer ((S)SRI = (Selective) Serotonin Reuptake Inhibitor) und Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI = NorAdrenalin-Reuptake-Inhibitor). TCA haben sich bereits bei der Therapie einer idiopathischen Depression bewährt. Bei Parkinsonpatienten erfolgt ihre Anwendung unter der Annahme, dass die anticholinergen Eigenschaften zusätzlich zu einer Reduktion der Parkinsonsymptome beitragen. Es zeigt sich jedoch, dass diese Medikamente aufgrund verstärkter Nebenwirkungen wie orthostatischer Dysregulation, Mundtrockenheit und Obstipation wenig toleriert werden. Zusätzlich können die anticholinergen Nebeneffekte zu Gedächtnisstörungen und deliranten Zuständen führen (Drevets 1994). Aufgrund des erhöhten Demenz-Risikos stellt dieses bei Parkinsonpatienten eine wichtige Nebenwirkung dar. Der Serotonin-Spiegel im Liquor depressiver Parkinsonpatienten ist erniedrigt (Mayeux et al. 1984), daher ist der Einsatz von SRI bei etwa der Hälfte dieser Patienten als Erstmedikation (Richard und Kurlan 1997) nicht verwunderlich. Hinzu kommt ein deutlich niedrigeres Nebenwirkungspotenzial, insbesondere bestehen kaum anticholinerge Eigenschaften. Es gibt Berichte, die bei gleichzeitiger Einnahme mit Selegilin vor der Entwicklung eines so genannten Serotonin-Syndroms warnen (Olanow 1996), dieses Risiko wurde jedoch in einer anschließenden Studie als sehr gering beurteilt (Richard et al. 1997). Selegilin (MAO-B-Hemmer) führt zu einer irreversiblen Hemmung des Enzyms Monoaminoxidase B und ist Bestandteil der medikamentösen

Parkinsontherapie. Es konnte jedoch auch ein positiver Behandlungseffekt auf depressive Symptome bei Parkinsonpatienten nachgewiesen werden (Allain et al. 1993). Über einen positiven Effekt der Dopamin-Substitution auf die depressive Symptomatik bei Parkinsonpatienten gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Bei einigen Studien wurde nach Beginn einer L-Dopa-Behandlung eine Abnahme der depressiven Symptomatik beschrieben (Brown und Jahanshahi 1995, Weintraub et al. 2003), andere wiederum konnten dieses nicht belegen (Davis et al. 1997, Taylor und Saint-Cyr 1990). Hier scheint die optimale Einstellung der Parkinsontherapie vorrangig zu sein, insbesondere zur Vermeidung von On-Off-Phasen. Studien zeigten einen Stimmungsanstieg bei dem Übergang von Off-Phasen zu On-Phasen (Maricle et al. 1995, Menza et al. 1990). Dopaminagonisten hingegen scheinen eine Reduktion depressiver Symptomatik zu erreichen. Hierbei muss jedoch zwischen den D1/D2-Agonisten (Pergolid) und D2/D3-Agonisten (Pramipexol) unterschieden werden. Während die D2-Rezeptor-Modulation der nigrostriatalen Schaltkreise den Effekt auf die motorischen Symptome erklärt, wird die antidepressive Wirkung durch die Stimulation von D3-Rezeptoren des mesolimbischen Systems erklärt. Für Pramipexol konnte eine signifikante Reduktion depressiver Symptome nachgewiesen werden (Barone et al. 2010), die Wirksamkeit scheint etwa der von SSRIs zu entsprechen (Corrigan et al. 2000). Über den Einsatz von Selektiven Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSNRI) bei der Behandlung depressiver Parkinsonpatienten gibt es nur wenige Studienergebnisse. Ein Vorteil der SSNRI gegenüber den SSRIs ist wahrscheinlich.

Psychotherapie und Soziotherapie scheinen eine sinnvolle Ergänzung, vor allem bei jüngeren Patienten. Verhaltenstherapien helfen dem Patienten bei der Verarbeitung und Anpassung der durch die chronische Erkrankung entstehenden Veränderungen. Es erfolgten bisher zwar keine speziell auf Parkinsonpatienten ausgerichteten Studien, man geht jedoch davon aus, dass die bei Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen festgestellten positiven Ergebnisse auf diese Gruppe übertragbar sind (Cole und Vaughan 2005, Frisina et al. 2008).

Die Elektrokonvulsive Therapie reduziert die depressive Symptomatik bei Parkinsonpatienten zwar nachgewiesenermaßen (Fenelon et al. 2006), es besteht jedoch die Möglichkeit passagerer deliranter Zustände, und der positive Effekt ist häufig nur kurzweilig. Empfohlen wird sie daher nur bei Patienten, bei denen die medikamentöse Therapie keinen ausreichenden Effekt zeigt oder eindeutige Suizidgedanken bestehen. Experimentell besteht die Möglichkeit einer wiederholten transkraniellen Magnetstimulation. Diese Methode hat möglicherweise einen Nutzen hinsichtlich der Parkinson- als auch der Depressionssymptomatik, es ist aber anzuzweifeln, ob durch repetitive Stimulation wirklich ein Langzeiteffekt erzielt wird. Das Nebenwirkungspotenzial ist als niedrig einzustufen (Starkstein et al. 1992).

### 1.3 Subsyndromale Depression bei M. Parkinson

Depressive Verstimmungen, die die Kriterien einer MDD, mDD oder Dysthymie nach den heutigen Klassifikationssystemen nicht vollständig erfüllen, wurden häufig als vorübergehende Phänomene ohne den Bedarf einer Therapie angesehen. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die betroffenen Patienten unter den depressiven Symptomen, auch wenn diese noch nicht die Kriterien zur Diagnose einer Depression erfüllen, leiden und eine erhöhte Morbidität aufweisen (Broadhead et al. 1990, Coulehan et al. 1990, Johnson et al. 1992, Wells et al. 1989). Heute wird ein solcher Zustand als unterschwellige oder subsyndromale Depression (engl.: subthreshold depressive disorder, SDD) bezeichnet, und man vermutet, dass die Häufigkeit etwa der einer klassischen Depression entspricht (Lyness et al. 2007). Das Vorkommen bei Parkinsonpatienten ist hingegen bislang unzureichend untersucht. Eine Studie fand bei einer retrospektiven Analyse der EXPRESS-Studie eine Prävalenz von 20 % bei dementen Parkinsonpatienten (Ehrt et al. 2007). Der Hintergrund dieser Erkrankung ist nicht eindeutig geklärt. Möglich wäre eine sekundäre Genese im Rahmen anderer psychiatrischer oder physischer Erkrankungen. Es könnte sich jedoch auch um eine primäre affektive Störung in Form einer eher somatisch beeinträchtigenden Depression, der partiellen Remission einer vorangegangenen depressiven Episode oder einer in der Entwicklung befindlichen Depression handeln. Für eine gemeinsame Ätiologie der SDD und MDD spricht die genetische Assoziation beider Erkrankungen zu dem Serotonin-Transport-Gen (Gonda et al. 2005) und das ähnliche Ansprechen auf eine antidepressive Therapie (Rapaport und Judd 1998). Teils wird die SDD als Vorläufer beziehungsweise als residuales Stadium einer höhergradigen depressiven Störung angesehen (Forsell 2007).

Die SDD beschreibt im Allgemeinen eine depressive Symptomatik, die weder den Kriterien einer MDD, mDD noch einer Dysthymie in Bezug auf Dauer, Frequenz, Intensität und Art der vorliegenden Symptome entspricht (Pincus et al. 1999). Sie wird als Risikofaktor hinsichtlich der Entwicklung des Vollbildes einer Depression gesehen (Chopra et al. 2005). In einer Langzeitstudie entwickelten etwa ein Viertel der SDD-Patienten innerhalb von zwei Jahren eine MDD (Sherbourne et al. 1994). Weiterhin zeigte sich, dass der wichtigste Faktor für die Entwicklung einer MDD aus einer SDD das Vorliegen einer chronischen Erkrankung darstellt (Cuijpers et al. 2005). Einheitliche Kriterien bestehen bis heute nicht. Nach dem DSM-IV der American Psychiatric Association kann eine mDD anhand der gleichen Kriterien einer MDD diagnostiziert werden. Hierzu müssen lediglich ein bis maximal drei der Nebensymptome einer MDD (Gewichtsverlust oder -zunahme, Appetitverlust oder -steigerung, Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf, psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung, Müdigkeit, Gefühl der Wertlosigkeit, Schuldgefühle, kognitive Defizite, Konzentrationsstörungen, verringerte

Entscheidungsfähigkeit, suizidale Gedanken) sowie eines der Hauptsymptome einer MDD (depressive Verstimmung, Interessensverlust oder Freudlosigkeit) während eines Zeitraums von zwei Wochen nahezu täglich und die meiste Zeit des Tages auftreten und dadurch eine Veränderung des früheren Funktionsniveaus bewirken. Die Dysthymie unterscheidet sich von der MDD und mDD wiederum in Schweregrad, Dauer und Chronizität. So muss die depressive Stimmung hierbei mehr als die Hälfte der Zeit über einen Zeitraum von zwei Jahren hinweg bestehen.

Um nun eine klare Abgrenzung zu ermöglichen, definierten Judd et al. bereits 1994 die SDD als das über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen gleichzeitige Vorliegen von zwei oder mehr depressiven Symptomen und daraus resultierender sozialer Dysfunktion. Gleichzeitig dürfen die Kriterien einer mDD und MDD sowie einer Dysthymie nicht erfüllt sein (Judd et al. 1994). Bei älteren Patienten kann es im Rahmen vermehrter Begleiterkrankungen zu einem Anstieg somatischer Symptome einer Depression kommen. Vor allem bei Parkinsonpatienten kann es durch die starke Überlappung somatischer Symptome einer Depression und neurologischer Symptome im Rahmen der Parkinsonerkrankung zu einer falsch niedrigen Rate der Diagnose einer SDD kommen (Lyness et al. 1999). Lyness et al. schlugen daher eine für diese Bevölkerungsgruppe abweichende Definition vor (Lyness et al. 2007). Unter Berücksichtigung der Depressionsskalen HAM-D beziehungsweise BDI werden die Symptome in „überschwellig“ (eindeutig vorliegend) und „unterschwellig“ (vermutlich vorliegend) unterschieden. So müssen entweder zwei oder mehr Symptome im BDI-item-score mit  $\geq 2$  Punkten („überschwellig“) bewertet werden, oder nur eines, dann jedoch in Kombination mit der Bewertung von  $\geq 1$  Punkt („unterschwellig“) bei den Symptomen Traurigkeit oder Anhedonie. Auch hier dürfen die Kriterien einer mDD beziehungsweise MDD nicht erfüllt sein.

Nation et al. (Nation et al. 2009) stellten fest, dass Parkinsonpatienten mit SDD im Vergleich jünger sind als Patienten ohne depressive Verstimmung. Diese wurde schon in einer vorangegangenen Studie beschrieben, als ursächlich scheint die häufig gleichzeitig früher eingetretene Parkinsonerkrankung (Ehrt et al. 2007). Die Tatsache, dass depressive Parkinsonpatienten ein niedrigeres Bildungsniveau aufweisen als nicht depressive, ist ebenfalls bekannt (Cohen et al. 2007). Da das Bildungsniveau der Parkinsonpatienten mit SDD jedoch etwa dem der nicht unter depressiven Symptomen leidenden Patienten entspricht (Nation et al. 2009), könnte ein niedriges Bildungsniveau als Risikofaktor für die Entwicklung einer MDD beziehungsweise den Übergang einer SDD in eine MDD sein. Die große Schwierigkeit der Diagnose einer Depression bei Parkinsonpatienten besteht in der starken Überschneidung der Symptomatik beider Erkrankungen (Shulman et al. 2002), im Besonderen wenn die depressive Symptomatik wie bei der SDD geringer ausgeprägt ist.



Hierbei werden depressive Symptome wie Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Ess- und Schlafstörungen von den Patienten als eher der Parkinsonerkrankung zugehörig angesehen. Die Möglichkeit, dass diese Symptome tatsächlich eher der eigentlichen Parkinsonsymptomatik zugeordnet werden müssten, wird dadurch bekräftigt, dass genau diese Symptome auch von nicht als depressiv eingestuften Parkinsonpatienten angegeben werden. Die Depression bei Parkinsonpatienten könnte direkt mit dem neurodegenerativen Prozess assoziiert sein (Cummings 1992, Lemke 2008). Einige Autoren gehen davon aus, dass die Überlappung der Symptome auf der Überschneidung der pathophysiologischen Prozesse bei der Depression und der Parkinsonerkrankung beruht und somit die Depression als Teil der Parkinsonerkrankung angesehen werden muss (Frisina et al. 2009, Mayberg und Solomon 1995). Verschiedenste Studien zeigten Unterschiede in Struktur und Funktion des monoaminergen Systems beim Vergleich zwischen depressiven und nicht depressiven Parkinsonpatienten. Die nachgewiesenen Veränderungen im Bereich des Locus caeruleus (Frisina et al. 2009) und dem dorsalen Raphe-Kern (Paulus und Jellinger 1991) führen zu Störungen frontal-subkortikaler Schaltkreise. Dieses wiederum wird mit der Entstehung einer Depression, auch bei nicht neurodegenerativ erkrankten Patienten, in Verbindung gebracht (Konarski et al. 2008). Zusätzlich ist die Depression mit dem Grad der Substantia nigra-Degeneration, der Ausprägung motorischer und nicht-motorischer Symptome (Reijnders et al. 2009) und einem rasch progredienten Verlauf der Parkinsonerkrankung (Post et al. 2007) assoziiert. Es könnte also sein, dass spezifische Arten von Essstörungen (Inappetenz) und Schlafstörungen (morgendliche Schlaflosigkeit) der Depression bei Parkinsonpatienten zugeordnet werden können (Leentjens et al. 2003). Bei Parkinsonpatienten mit MD und SDD ist das depressive Symptom Anhedonie häufig vertreten, wohingegen Suizidalität sehr selten angegeben wird. Da das möglicherweise eher der Parkinsonerkrankung zuzusprechende Symptom Apathie ebenfalls sehr häufig vertreten ist, ist die Unterscheidung der Symptome Anhedonie und Apathie bei Parkinsonpatienten schwierig.

Therapeutisch zeigte die SDD bei Patienten ohne Parkinsonerkrankung ein gutes Ansprechen auf SSRI. Bei mildem Nebenwirkungsprofil bildeten sich unter einer Therapie mit Fluvoxamin bei etwa 30 % der Probanden mit mDD oder SDD die depressiven Symptome vollständig zurück (Rapaport und Judd 1998). Bei einer Studie von Nation et al. bestand innerhalb des Gruppenvergleichs depressiver, subsyndromal depressiver und nicht-depressiver Parkinsonpatienten jedoch kein Unterschied hinsichtlich der Behandlung mit Antidepressiva (Nation et al. 2009). Daraus zogen diese den Schluss, dass eine SDD nicht gänzlich und eine MDD nur partiell durch eine antidepressive Medikation behandelt werden kann. Häufig erhalten auch nicht-depressive Patienten eine antidepressive Therapie. Dieses wird darauf zurückgeführt, dass Parkinsonsymptome, wie zum Beispiel Apathie,

fälschlicherweise als depressive Symptome angesehen werden. Außerdem bezieht sich die Therapie teilweise nicht direkt auf die die Stimmung betreffenden Symptome, sondern zum Beispiel auf Schlaflosigkeit.

## **1.4 Fragestellung**

Der Einfluss einer Depression auf die Lebensqualität (Schrag et al. 2000, Slawek et al. 2005) und motorischen Funktionen (Papapetropoulos et al. 2006) wurde bereits in verschiedensten Studien dargestellt. Die meisten dieser Studien beziehen sich jedoch auf die eindeutig als MDD definierte Form der Depression. Die Prävalenz von mittelgradigen bis schweren Depressionen, welche die Kriterien einer MDD erfüllen, liegt mit unter 10 % jedoch bedeutend niedriger als früher angenommen. Bei etwa 45 % der Betroffenen besteht lediglich eine leichtgradige depressive Symptomatik (Bader und Hell 1998). Deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität an M. Parkinson erkrankter Patienten wurde bisher kaum untersucht. Eindeutig durch Klassifikationssysteme wie DSM und ICD definierte, geringer ausgeprägte depressive Erkrankungen sind mDD und Dysthymie. In den letzten Jahren hat sich jedoch gezeigt, dass neben diesen auch eine weitere, erstmalig von Judd et al. (Judd et al. 1994) als subsyndromale beziehungsweise von Sherbourne et al. (Sherbourne et al. 1994) als unterschwellige (engl.: subthreshold) Depression bezeichnete Form der Stimmungsstörung von Bedeutung ist.

Die vorliegende Arbeit behandelt die Schwierigkeit der Differenzierung einzelner Diagnosekriterien einer SDD bei Parkinsonpatienten:

Welchen Stellenwert haben nicht-motorische Symptome bei der Unterscheidung zwischen nicht-depressiven, unterschwellig depressiven und eindeutig depressiven Parkinsonpatienten?

Wo besteht der Zusammenhang zwischen neuropsychiatrischen nicht-motorischen Symptomen und Kriterien einer SDD?

Können Screening-Instrumente, wie zum Beispiel Depressionsskalen, bei unterschwellig depressiven Patienten angewendet werden?

Und wenn ja, welche Grenzwerte sind praktikabel, um eine valide Einschätzung treffen zu können?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenauswahl

Zur Auswahl geeigneter Patienten beziehungsweise Probanden wurden während des Studienzeitraums alle Parkinsonpatienten der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (Campus Kiel) herangezogen. Dieses umfasste neben stationären Patienten auch die ambulanten Patienten der internen Sprechstunde für Bewegungsstörungen. Eine ärztliche Betreuung und Beobachtung bezüglich der Parkinsonerkrankung musste seit mindestens einem Jahr bestehen.

Nach sowohl mündlicher als auch schriftlicher Aufklärung über den Inhalt und Ablauf der Studie gaben alle in der Studie eingeschlossenen Patienten ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Vor Beginn der Studie lag ein positives Votum der Ethik-Kommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel für diese Untersuchung vor (Aktenzeichen B 228/09).

Grundlegendes Einschlusskriterium war das Vorliegen einer bestehenden Diagnose eines idiopathischen Morbus Parkinson nach den Brain-Bank-Kriterien (Hughes et al. 1992) der UK Parkinson's disease Society. Demnach muss neben einer Bradykinese mindestens ein weiteres der Symptome Rigor, 3 - 6 Hz-Ruhetremor und/oder posturale Instabilität vorliegen.

Weitere Diagnosekriterien waren:

- Einseitiger Beginn und andauernde Seitenbetonung der initial betroffenen Seite
- Voranschreitende Erkrankung
- Gutes Ansprechen auf Levodopa

Ausschlusskriterien für diese Studie waren:

- Vorhandensein einer Demenz (nach DSM-IV-Kriterien und/oder Mattis Demenz Skala Wert  $\leq 130$  (Mattis 1988))
- andere psychische Erkrankungen (Angststörungen, bipolare Störungen, Psychosen, Manien, Wahn) außer Depressionen
- andere neurologische Erkrankungen außer PD
- andere metabolische oder systemische Erkrankungen, die mit organischen affektiven Störungen einhergehen (z.B. Autoimmunerkrankungen, Karzinome, andere neurodegenerative Erkrankungen)
- andere zentralnervöse Therapien außer Anti-Parkinson-Mitteln und Antidepressiva
- unzureichende Deutschkenntnisse und eine ausgeprägte Störung der Sprache bei Parkinsonpatienten, so dass eine Anamneseerhebung oder vollständige Testung nicht möglich war

## 2.2 Versuchsablauf

Auf Grund der tageszeitlich fluktuierenden Symptomatik wurden die Studienteilnehmer in ihrem bestmöglichen Zustand (On-Phase) untersucht, eine Einflussnahme auf die medikamentöse Therapie erfolgte nicht. Da der Schweregrad des PD und der depressiven Störung starken individuellen Unterschieden unterlag, wurde die maximale Testdauer auf zweieinhalb Stunden begrenzt. Sämtliche Untersuchungen wurden in allgemein gültiger, standardisierter Form und zuvor klar festgelegter Reihenfolge durchgeführt. Hierzu wurden die Räume der Ambulanz der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, genutzt. Somit konnte der identische Versuchsablauf gewährleistet werden:

Anamnese

Neurologisch-Motorische Untersuchung

Fragebogen zur Lebensqualität

Psychiatrische Untersuchung (OÄ Frau Dr. J. Reiff, Zentrum für Integrative Psychiatrie, Kiel)

Neuropsychologische Untersuchung

### 2.2.1 Anamnese

Folgende Informationen wurden erfragt: Alter, Erstdiagnose des M. Parkinson, Dauer und Art der Parkinson-Medikation, Besonderheiten bei der Medikation, bisheriger und momentaner Gebrauch von Antidepressiva (Art, Dosierung und Dauer der Anwendung), Einnahme von Psychopharmaka, vorherige Krankenhausaufenthalte, behandelnde Ärzte. Alle Informationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien wurden erfragt.

### 2.2.2 Neurologisch-motorische Untersuchung

#### 2.2.2.1 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, Part III)

Die Patienten wurden unter Anwendung der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), einer multidimensionalen Fremdbeurteilungsskala zur Charakterisierung der Parkinsonsymptome, untersucht. Die Messskala wurde bereits 1987 entwickelt (Fahn S. et al. 1987) und gliedert sich in vier Teilabschnitte. Die Abschnitte I (kognitive Funktion, Verhalten und Stimmung), II (Aktivitäten des täglichen Lebens) und IV (Behandlungskomplikationen) kamen bei dieser Untersuchung nicht zum Einsatz.

Der hier verwendete Abschnitt III (motorischer Teil) der UPDRS wurde in Vorstudien validiert (Martinez-Martin et al. 1994) und gilt heute bei wissenschaftlichen Arbeiten und im klinischen Gebrauch als Standard zur Beurteilung der motorischen Störungen beim PD. Eine Seitendifferenzierung der rechten und linken Körperhälfte wird berücksichtigt. Zur

Einschätzung des Schweregrades in den einzelnen Items wird eine Fünf-Punkte-Skala mit Bewertungen zwischen 0 (normal bzw. nicht vorhanden) und 4 (schwere Einschränkung bzw. nicht durchführbar) verwendet. Maximal kann ein Wert von 108 erreicht werden.

Folgende Messpunkte wurden beim UPDRS III beurteilt:

<u>Nummer</u>	<u>Item</u>
18	Sprache
19	Gesichtsausdruck
20	Ruhetremor (rechter und linker Arm, rechtes und linkes Bein, Kopf)
21	Aktions- und Haltetremor (rechter und linker Arm)
22	Rigidität (rechter und linker Arm, rechtes und linkes Bein, Kopf)
23	Fingertippen (rechts / links)
24	Handbewegungen (rechts/ links)
25	Rasche Wendebewegung der Hände (rechts / links)
26	Beinbeweglichkeit (rechts / links)
27	Aufstehen vom Stuhl
28	Haltung
29	Gang
30	Haltungsstabilität
31	Bradykinese und Hypokinese des Körpers

Zur genaueren Untersuchung einzelner Komponenten der klinischen Symptomatik wurden folgende Items zusammengefasst:

Rechts	Rechte Teilkomponenten der Items 20 - 26 (max. 36 Punkte)
Links	Linke Teilkomponenten der Items 20 - 26 (max. 36 Punkte)
Axial	Items 18, 19, 27 - 31 und Teilkomponenten für den Kopf (Item 20, 22) (max. 36 Punkte)
Tremor	Item 20, 21 (max. 28 Punkte)
Rigor	Item 22 (max. 20 Punkte)
Akinese	Item 19, 23 - 26 (max. 36 Punkte)
Bradykinese	Item 31 (max. 4 Punkte)

Posturale Stabilität      Item 27 - 30 (max. 16 Punkte)

Das Verhältnis von Tremor (Item 20 und 21) zu Akinese (Item 19, 23 - 26) diente der Untergliederung in einen Tremor-dominanten (Verhältnis  $> 0,5$ ) und einen akinetisch-rigiden (Verhältnis  $\leq 0,5$ ) Subtyp des M. Parkinson. Unterschieden sich die Werte der rechten Körperseite um mehr als zwei Punkte von der linken, so wurde von einem rechtsseitig betonten Parkinsonismus ausgegangen. Umgekehrt entsprechend von einem linksseitig betonten Parkinsonismus.

### 2.2.2.2 Hoehn und Yahr

Krankheitsstadium und Grad der Behinderung wurden mittels der Skala nach Hoehn und Yahr eingeteilt (Hoehn und Yahr 1967). Es erfolgt eine relativ grobe Einteilung in fünf Hauptstadien, diese unterscheiden jedoch gut die wichtigsten Stadien und ermöglichen eine Beurteilung der Schwere der Erkrankung. Die Skala ist heute als Standardscore in der klinischen Routine etabliert (Goetz et al. 2004). Zur Anwendung kam eine modifizierte Form mit Hinzunahme von Unterstadien. Der Ergebnisbereich umfasst:

- Stadium 0      =    keine Anzeichen der Erkrankung
- Stadium 1      =    unilaterale Erkrankung
- Stadium 1,5    =    unilaterale plus axiale Beteiligung
- Stadium 2      =    Beidseitige Erkrankung ohne Beeinträchtigung des Gleichgewichts
- Stadium 2,5    =    Leichte beidseitige Erkrankung, mit dem Nachweis posturaler Störungen
- Stadium 3      =    leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung
- Stadium 4      =    Schwere Behinderung
- Stadium 5      =    Ohne Hilfe auf den Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig

### 2.2.2.3 Dopa-Äquivalenzdosis

Um eine Vergleichbarkeit der dopaminergen Patientenmedikation zu erlangen, erfolgte durch Umrechnung der aktuellen Medikation die Ermittlung der täglichen Dopa- Äquivalenzdosis für jeden Patienten (Wenzelburger et al. 2002):

- Levodopa mit Decarboxylaseinhibitor (mg) x 0,7
- Levodopa mit Decarboxylase und COMT-Inhibitor (mg) x 1,3
- Dihydroergocryptin (mg) x 5
- Bromocriptin und Apomorphin (mg) x 10
- Ropinirol (mg) x 20
- Lisurid, Pergolid, Pramipexol und Cabergolin (mg) x 100

### 2.2.3 Fragebogen zur Lebensqualität (PDQ-39)

Als krankheitsspezifischer Lebensqualitätsfragebogen für Parkinsonpatienten wurde der 1995 von Peto et al. in England entwickelte Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) eingesetzt (Peto et al. 1995). Für die Entwicklung wurden Patienten in Interviews dazu aufgefordert, den Einfluss der Parkinsonerkrankung auf die unterschiedlichen Lebensbereiche zu beschreiben. Danach erfolgte eine Selektionierung der am stärksten betroffenen und damit die Lebensqualität am meisten beeinflussenden Bereiche.

Dieser Selbstbeurteilungstest beinhaltet insgesamt 39 Fragen mit fünf unterschiedlichen Antwortmöglichkeiten (nie = 0, gelegentlich = 1, manchmal = 2, oft = 3, immer = 4). Die Patienten sollen die ihrer Beeinträchtigung entsprechende Antwort wählen. Jede Frage wird einer von acht Untergruppen zugeordnet.

- Mobilität (10 Fragen)
- Aktivitäten des täglichen Lebens (6 Fragen)
- Emotionales Wohlbefinden (6 Fragen)
- Stigmatisierung (4 Fragen)
- Soziale Unterstützung (3 Fragen)
- Kognition (4 Fragen)
- Kommunikation (3 Fragen)
- körperliches Wohlbefinden (3 Fragen)

Es wird ein Gesamt-Indexwert gebildet, dieser liegt zwischen null und 156 Punkten. Für die acht Unterpunkte kann ebenfalls der Parkinson's disease summary index (PDSI) errechnet werden (Jenkinson et al. 1997). Je höher die Punktzahl, desto schlechter die krankheitsspezifische Lebensqualität.

### 2.2.4 Psychiatrische Untersuchung

#### 2.2.4.1 Psychiatrisches Interview gemäß DSM-IV-Kriterien und MINI

Das DSM (Diagnostic and statistical manual of mental disorders) wurde erstmalig 1952 von der American Psychiatric Association (APA) erarbeitet und liegt seit 1994 in der vierten Version vor (DSM-IV) (American Psychiatric Association 1994). Es definiert nahezu 300 psychische Syndrome und Störungen, welche nach dem klinischen Erscheinungsbild eingeordnet und klassifiziert werden. Es werden fünf Achsen unterschieden:

1. Klinische Störungen
2. Persönlichkeitsstörungen
3. Medizinische Krankheitsfaktoren

4. Psychosoziale oder Umgebungsbedingte Probleme
5. Globale Beurteilung des Funktionsniveaus

Mit Hilfe strukturierter klinischer Interviews zur Diagnose (SCID) (First M.B. 1995) von DSM-IV-Störungen erfolgt die Erfassung und Diagnosestellung der entsprechenden Störungen. Eine Major Depression (MDD) wird der Achse 1 zugeordnet und umfasst nach DSM folgende Symptome:

#### Hauptsymptome

- Depressive Verstimmung an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages
- Deutlich vermindertes Interesse oder Freude an (fast) allen Aktivitäten, an fast allen Tagen

#### Nebensymptome

- deutlicher Gewichts- / Appetitverlust oder Gewichtszunahme/Appetitsteigerung
- Schlaflosigkeit/vermehrter Schlaf an fast allen Tagen
- Psychomotorische Unruhe / Verlangsamung an fast allen Tagen
- Müdigkeit/Energieverlust an fast allen Tagen
- Gefühl von Wertlosigkeit / Schuld an fast allen Tagen
- Konzentrations- und Entscheidungsprobleme an fast allen Tagen
- wiederkehrende Gedanken an den Tod, wiederkehrende Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung des Suizids

Bestehen mindestens fünf der genannten Symptome, wovon zwingend eines der Hauptsymptome vorliegen muss, während derselben Zwei-Wochen-Periode und stellen dadurch eine Änderung gegenüber der vorher bestehenden Leistungsfähigkeit dar, so kann die Diagnose einer MDD gestellt werden. Außerdem müssen die Symptome einen klinisch bedeutsamen Leidensdruck hervorrufen und dürfen weder besser durch einfache Trauer erklärbar sein, noch die Kriterien einer gemischten bipolaren Störung erfüllen. Auszuschließen sind Symptome, die eindeutig durch einen medizinischen Krankheitsfaktor, die direkte körperliche Wirkung einer Substanz, stimmungsinkongruenten Wahn oder Halluzinationen bedingt sind.

Für die Studie wurden sämtliche Parkinsonpatienten gruppiert in „nicht-depressiv“ (ndPD), „subsyndromal-depressiv“ (unterschwellig-depressiv, sdPD) und „depressiv“ (dPD). Für unsere Zwecke wurden die einer MDD, mDD und Dysthymie zugeordneten Parkinsonpatienten als depressiv zusammengefasst.

Es wurde eine gekürzte Version des SCID verwendet, das Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al. 1998). Dieses wurde 1990 als kurzes strukturiertes Interview konzipiert, die Durchführung bei geübten Untersuchern dauert etwa



15 bis 20 Minuten. Gleichzeitig besteht Kompatibilität zu den Internationalen Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM IV. Das MINI wurde in viele Sprachen übersetzt und kommt weltweit zur psychiatrischen Evaluation bei Studien und Versuchen zur Anwendung. Insgesamt umfasst das MINI 16 Module (A - P), wobei Modul A auf die Diagnose einer MDD ausgerichtet ist. In insgesamt neun Fragen wird jedes der entsprechenden DSM IV-Symptome abgefragt. Werden mindestens ein Hauptsymptom und vier Nebensymptome mit „Ja“ beantwortet, so kann mit dem MINI eine MDD diagnostiziert werden. Nach den weiter oben beschriebenen Kriterien konnte ebenfalls die Diagnose einer mDD und Dysthymie gestellt werden.

Die SDD wird als ein Zustand mit depressiven Symptomen beschrieben, ohne jedoch die Kriterien einer MDD, mDD oder Dysthymie bezüglich Dauer, Frequenz, Intensität und Symptomkomplex zu erfüllen (Nation et al. 2009). Unter Berücksichtigung der Kriterien nach Judd et al. (Judd et al. 1997) wurde ebenfalls das Modul A des MINI verwendet um eine SDD zu diagnostizieren. Hiernach müssen zwei bis vier Fragen mit „Ja“ beantwortet werden.

#### **2.2.4.2 Psychiatrische Selbst - und Fremdbeurteilung**

Nachdem anhand des psychiatrischen Interviews die Einteilung in die entsprechenden Gruppen erfolgte, wurden hinsichtlich der Erfassung depressiver Symptome, deren Intensität und einer möglichen dementiellen Entwicklung weitere Selbst- und Fremdbeurteilungsverfahren eingesetzt.

#### **Beck Depressions Inventar (BDI)**

Das Beck Depressions Inventar (BDI) (Beck et al. 1961) wurde 1961 eingeführt und ist eines der am häufigsten eingesetzten Selbstbeurteilungsverfahren. Es dient einerseits der Erfassung des Schweregrades einer Depression bei Patienten mit entsprechender Diagnose sowie andererseits dem Screening möglicher Depressionen in der Normalbevölkerung. Die Diagnose einer Depression allein durch den BDI erfolgt nicht. Die Messeigenschaften des BDI sind gut untersucht (Beck et al. 1988a, Schrag et al. 2007), auch speziell bei Parkinsonpatienten wurde die gute Validität bezüglich Screening und Diagnostik einer Depression bestätigt (Leentjens et al. 2000a).

Grundlage des BDI waren klinische Beobachtungen depressiver Patienten. Mit 21 Items werden die häufigsten depressiven Symptome erfragt. Nach Endler et al. (Endler et al. 1999) lassen sich diese in zwölf kognitiv-affektive (psychologische) Symptome (Traurigkeit, Pessimismus, Versagensgefühle, Verlust von Freude, Schuldgefühle, Bestrafungsgefühle, Selbstablehnung, Selbstvorwürfe, Selbstmordgedanken, Entschlussunfähigkeit, Gefühl der Unattraktivität, Antriebslosigkeit) und neun somatische (physiologische) Symptome (Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug, Veränderungen der Schlafgewohnheiten, Ermüdung oder

Erschöpfung, Veränderungen des Appetits, Gewichtsverlust, Gesundheitsvorsorge, Verlust an sexuellem Interesse) einteilen. Jedem Item sind vier Antwortmöglichkeiten vorgegeben, hinsichtlich der Schwere der Symptomatik in ansteigender Reihenfolge. Die Patienten werden gebeten, die jeweils am besten zutreffende Aussage zu wählen. Diese muss sich auf den zeitlichen Rahmen „der letzten zwei Wochen, einschließlich des Untersuchungstages“ beziehen. Die Auswertung erfolgt durch die Addition der Werte der markierten Aussagen. Jedes Item wird mit einer Vier-Punkt-Skala bewertet, die von 0 (keine Symptomatik) bis 3 (maximal ausgeprägte Symptomatik) reicht. Hat eine Testperson bei einem Item mehrere Markierungen gemacht, zählt diejenige mit dem höchsten Wert. Der Maximalwert beträgt demnach 63 Punkte. Etabliert haben sich Richtwerte, bei denen Personen mit einem BDI-Wert zwischen 0 - 9 Punkten als nicht depressiv, 10 - 18 als mild depressiv, 19 - 29 als mittel schwer depressiv und > 29 als schwer depressiv gelten (Beck et al. 1961). Bei Parkinsonpatienten empfehlen neuere Studien jedoch höhere Cut-Off-Werte, so wurde in einer Studie von Leentjens (Leentjens et al. 2000a) die größtmögliche Diskriminierung bei Cut-Off-Werten von 13 / 14 erreicht.

### **Hamilton Depressions Skala (HAM-D)**

Die Hamilton Depressions Skala (HAM-D) wurde 1960 von Max Hamilton eingeführt (Hamilton 1960) und stellt eine der am weitesten verbreiteten Skalen zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression dar. Die Validität hinsichtlich der Anwendung zum Screening und der Diagnose einer Depression bei Patienten mit M. Parkinson wurde belegt (Leentjens et al. 2000b). Da es sich um eine Fremdbeurteilungsskala handelt, ist ein erfahrener sowie in Durchführung und Bewertung geübter Untersucher nötig. Im Laufe der Jahre erfolgte eine mehrfache Überarbeitung der Skala. Bei der von hier verwendeten Form besteht das Interview aus insgesamt 21 Fragen, wobei jede Bezug auf einen unterschiedlichen depressionsrelevanten Bereich (depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Arbeit und sonstige Tätigkeiten, depressive Hemmung, Erregung, psychische Angst, somatische Angst, gastrointestinale Symptome, allgemeine körperliche Symptome, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, paranoide Symptome, Zwangssymptome) nimmt. Der Untersucher muss die Beurteilung anhand drei oder fünf vorgegebener Antwortmöglichkeiten vornehmen. Je nach Schwere der Symptomatik können so pro Frage zwischen null bis zwei und null bis vier Punkte vergeben werden. 66 ist die höchste erreichbare und null die niedrigste erreichbare Punktzahl. Ab einem Wert > 13 liegt eine Depression vor (Leentjens et al. 2000b).

### **Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)**

Die Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS) (Asberg et al. 1978) stellte die Grundlage der 1979 entwickelten Montgomery-Åsberg Depressions-Skala (MADRS) dar (Montgomery und Asberg 1979). Die Entwicklung erfolgte als Ergänzung zum HAM-D mit dem Ziel einer höheren Sensitivität bezüglich des Effektes einer antidepressiven Therapie. Heute gehört diese Fremdbeurteilungsskala zu den am meisten in der Depressionsforschung eingesetzten Skalen. Die Anwendbarkeit bei Patienten mit M. Parkinson wurde untersucht und als valide angegeben. Um eine MDD bei Parkinsonpatienten zu diagnostizieren, wird ein Cut-Off-Wert von 14 / 15 empfohlen (Leentjens et al. 2000b).

Auf Grundlage eines psychiatrischen Interviews werden zehn veränderungssensitive Items (sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken, Selbstmordgedanken) abgefragt und von dem Untersucher mit einer Ausprägung von null bis sechs dem Schweregrad des jeweiligen Symptoms entsprechend eingestuft.

### **Beck Angst Inventar (BAI)**

Das Beck Angst Inventar ist eine Selbstbeurteilungsskala, die der Erfassung klinisch relevanter Angst sowohl in Patientengruppen als auch in der Allgemeinbevölkerung dient (Beck et al. 1988b). Das BAI hat zum Ziel, das Ausmaß von klinisch relevanter Angst möglichst ohne Konfundierung durch eine eventuell vorliegende Depressionssymptomatik zu erfassen. Das Verfahren ist sowohl an klinischen als auch an repräsentativen Bevölkerungsstichproben erfolgreich überprüft worden. Der Test besteht aus 21 Items, wovon jedes einer Empfindung entspricht, die auftreten kann, wenn man ängstlich ist. Es handelt sich dabei weitestgehend um somatische Korrelate der Angst, ein kleinerer Teil bezieht sich auf kognitive Symptome. Der Patient muss eigenständig beurteilen, wie sehr er sich von diesen Empfindungen innerhalb der letzten sieben Tage vor dem Untersuchungszeitpunkt, einschließlich des Untersuchungstages, belastet fühlte. Dabei stehen vier Antwortmöglichkeiten mit entsprechendem Punktwert zur Auswahl (0 = gar nicht, 1 = wenig („stört mich nicht sehr“), 2 = mittel („es war sehr unangenehm, aber ich konnte es aushalten“) und 3 = stark („ich konnte es kaum aushalten“)). Der Gesamtsummenwert liegt somit zwischen null bis 63 Punkten.

### **Hamilton Angst Skala (HAM-A)**

Die Hamilton Angst Skala dient der Diagnostik, Verlaufsbeschreibung und Therapiekontrolle von Angststörungen. Es handelt sich um eine 14 Fragen umfassende Fremdbeurteilungsskala zur Erfassung der Schwere von Angstsymptomen (Hamilton 1969). Jeweils sieben Items beziehen sich auf psychische Angstsymptome (z.B. Furcht,

Schlaflosigkeit, ängstliche Stimmung) oder somatische Komponenten einer Angststörung (z.B. kardio-vaskuläre oder gastro-intestinale Symptome). Anhand einer fünfstufigen Skala (0 = nicht vorhanden, 1 = gering, 2 = mittel, 3 = stark, 4 = sehr stark) werden diese durch einen erfahrenen Untersucher hinsichtlich ihrer Ausprägung beurteilt. Der Gesamtsummenwert kann somit zwischen null bis 56 Punkten liegen.

## **2.2.5 Neuropsychologische Untersuchung**

### **2.2.5.1 Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)**

Patienten mit tiefgreifenden kognitiven Beeinträchtigungen sind durch die Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-R) oder Wechsler Memory Scale (WMS) in Bezug auf ihre geistige Beeinträchtigung häufig schwer zu beurteilen. Um dieses zu ermöglichen, wurde 1976 die Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) veröffentlicht (Coblentz et al. 1973, Mattis 1976). Um eine Beeinträchtigung der psychiatrischen Evaluation zu vermeiden, diente sie durch Bewertung der globalen kognitiven Funktion zum Ausschluss von Demenzerkrankten. Die Zuverlässigkeit wurde mehrfach in Studien bestätigt (Gardner et al. 1981, Mattis 1988, Villeneuve et al. 2011) und es wurde einen Cut-Off-Wert von  $\leq 130$  verwendet. Es erfolgt die Beurteilung von fünf Teilaspekten (Aufmerksamkeit, Konzentration, Konstruktion, Kombination, Gedächtnis), deren Abweichungen von der Norm eine hohe Sensitivität für eine senile Demenz vom Alzheimertyp hat (M. D. Lezak et al. 2004). In der vorliegenden Studie wurde der MDRS verwendet, da insbesondere im Vergleich zum Mini-Mental Status-Test (MMST) eine höhere Sensitivität bei subkortikaler Demenz besteht. Die hierzu gestellten Aufgaben sind dem Schweregrad nach hierarchisch angeordnet, beginnend mit der anspruchsvollsten Aufgabe. Bei initial richtig gelöster Aufgabe hat der Untersucher die Möglichkeit, frühzeitig die volle Punktzahl zu vergeben und so einige Aufgaben zu überspringen. Maximal können 144 Punkte erzielt werden.

### **2.2.5.2 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test (MWT-B)**

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test (Lehrl 1977) wurde von Lehrl et al. entwickelt und dient der Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus. Im Speziellen erfolgt die Testung der kristallisierten Intelligenz, also der Abruf bereits erworbener Gedächtnisinhalte. Diese neuropsychologische Leistung hat nur geringe Anforderungen an die aktuell verfügbare Leistungsfähigkeit und ist weitgehend unabhängig von neuropsychologischen Störungsbildern. Die Ergebnisse werden kaum von leichten bis mittelschweren psychischen Störungen, wie zum Beispiel Depressionen oder Demenz, beeinflusst. Bei derartigen Zuständen ist der MWT daher ein valider Test zur Beurteilung des prämorbidem Intelligenzniveaus und korreliert bei gesunden Erwachsenen gut mit dem globalen Intelligenz-Quotienten (Lehrl et al. 1995). Von mehreren verfügbaren Versionen des MWT

wurde in dieser Arbeit mit dem MWT-B die am weitesten verbreitete genutzt. Hierbei werden dem Patienten Wortpaarungen, bestehend aus jeweils vier ähnlich klingenden Phantasiewörtern und einem umgangs- oder wissenschaftssprachlich bekannten Wort, vorgelegt. Letzteres sollte der Patient herausfinden und markieren. Insgesamt werden 37 Wortpaarungen mit steigendem Schwierigkeitsgrad abgefragt. Das Ergebnis wird in Prozent der richtigen Lösungen ausgedrückt und einem IQ-Wert zugeordnet.

### **2.3 Statistische Analysen**

Zunächst erfolgte für sämtliche Messwerte die Berechnung der Mittelwerte mit entsprechender Standardabweichung. Auf Grund der Kategorisierung der Merkmale im Sinne einer Ordinalskala (gering < mittel < stark, etc.) und Verwendung von mehr als zwei Gruppen kam als nicht-parametrisches Testverfahren der Kruskal-Wallis-Test (Kruskal und Wallis 1952) zum Einsatz. Die Post-Hoc-Analyse zur Überprüfung der Signifikanz zwischen den Gruppenergebnissen erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben. Unterschiede in der Häufigkeitsberechnung wurden mit dem Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ ) berechnet. Der Grad der Signifikanz lag bei  $p < 0,05$ .

Zur Differenzierung der Gruppen nicht depressiver Parkinsonpatienten (ndPD), unerschwerlich beziehungsweise subsyndromal depressiver Parkinsonpatienten (sdPD) und depressiver Parkinsonpatienten (dPD) erfolgte eine Grenzwertoptimierungsanalyse (engl.: Receiver Operating Characteristic, ROC) mit gesonderter Berechnung von Sensitivität, Spezifität sowie positivem und negativem prädiktiven Wert für die Tests BDI, HAM-D und MADRS. Hierfür wurden Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven (Grenzwertoptimierungskurven) angelegt und die Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve, AUC) berechnet.

Als Statistik-Software wurde SPSS® 11.0. für Windows verwendet. Die Regressionsanalysen wurden mit XACT® 4.0. durchgeführt. Tabellen und Abbildungen wurden mit Microsoft Excel® und Word® für Windows XP® erstellt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studienpopulation

Die Ergebnisse beruhen auf der Untersuchungen von insgesamt 110 Patienten (68 Männer und 42 Frauen), die nach den oben genannten Brain-Bank-Kriterien an einem idiopathischen Morbus Parkinson erkrankt sind. Anhand der gekürzten Version des Strukturieren Klinischen Interviews zur Diagnose von DSM-IV-Störungen, dem sogenannten Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), erfolgte die Einteilung in drei Gruppen. Dabei wurden 53 Patienten (48 %) als nicht-depressiv (ndPD) und 28 Patienten (26 %) als unterschwellig-beziehungsweise subsyndromal-depressiv (sdPD) beurteilt. Bei 29 Patienten (26 %) wurde die Diagnose eine MDD bzw. mDD gestellt, so dass diese in der Gruppe depressiver Parkinsonpatienten (dPD) zusammengefasst wurden.

**Tabelle 1: Soziodemographische und klinische Basisdaten**

	PD total (n=110)	ndPD (n=53)	sdPD (n=28)	dPD (n=29)	$\chi^2$	p*
Geschlecht (m / f)	68 / 42	35 / 18	16 / 12	17 / 12	1.8	0.55
Alter (Jahre)	63.1 ( $\pm$ 8.3)	63.2 ( $\pm$ 8,5)	64.6 ( $\pm$ 7.8)	60.5 ( $\pm$ 8.3)	4.4	0.17
IQ (MWT-B)	109.2 ( $\pm$ 8.2)	108.6 ( $\pm$ 7.4)	110.1 ( $\pm$ 9.7)	109.4 ( $\pm$ 7.9)	0.06	0.94
Erkrankungsdauer (Jahre)	8.9 ( $\pm$ 5,3)	7.72 ( $\pm$ 4.3)	8.9 ( $\pm$ 5.2)	9.53 ( $\pm$ 5.6)	1,63	0,44
Hoehn & Yahr	2.3 ( $\pm$ 0,5)	2.1 <sup>a</sup> ( $\pm$ 0,5)	2.3 ( $\pm$ 0,5)	2.5 <sup>a</sup> ( $\pm$ 0,6)	9.4	0.01
UPDRS III	20.2 ( $\pm$ 9.8)	18.3 <sup>a</sup> ( $\pm$ 9.3)	20.4 ( $\pm$ 9.3)	24.4 <sup>a</sup> ( $\pm$ 9.7)	5.6	0.04
L-Dopa-Äquivalenzdosis (mg/Tag)	795.8 ( $\pm$ 374.6)	843.4 ( $\pm$ 405.6)	760.5 ( $\pm$ 306.3)	730.6 ( $\pm$ 373.6)	1.6	0.46
MDRS Gesamt	139.3 ( $\pm$ 5.5)	139,7 ( $\pm$ 4.7)	140.1 ( $\pm$ 3.7)	137.5 ( $\pm$ 8.2)	2.7	0.26

Die Daten entsprechen den Mittelwerten und der Standardabweichung ( $\pm$ ). Bei der Auswertung mit dem Kruskal-Wallis-Test für die drei Gruppen (ndPD = nicht-depressiv, sdPD = subsyndromal-depressiv, dPD = depressiv) festgestellte signifikante Unterschiede wurden zur Post-Hoc-Analyse dem Mann-Whitney-U-Test unterzogen.

<sup>a</sup> = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ndPD und dPD

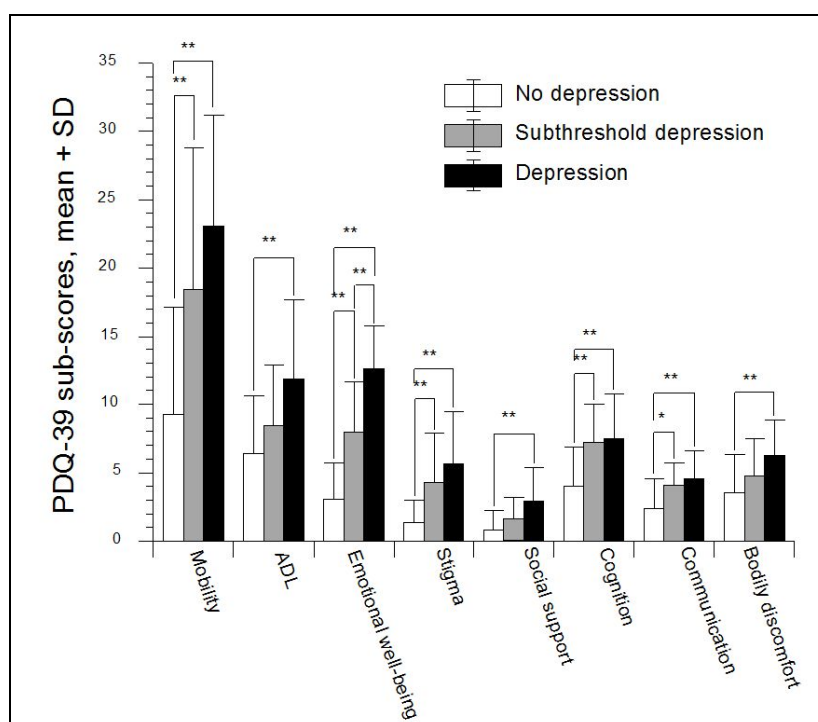
\* = Statistischer Test zwischen drei Gruppen unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Test

Tabelle 1 gibt einen Überblick der soziodemographischen Daten sowie der wichtigsten klinischen Daten. Die Gruppen waren weitestgehend homogen, so bestanden keine signifikanten Unterschiede bei Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, kognitiver Leistungsfähigkeit (MDRS), IQ (MWT-B) und Dopa-Äquivalenzdosis am Untersuchungstag. Unterschiede bestanden lediglich beim Vergleich der Werte des Hoehn und Yahr (H&Y) sowie des UPDRS III zwischen der dPD- und ndPD-Gruppe. Die dPD-Gruppe hatte hier signifikant höhere Werte. Mit einem durchschnittlichen H&Y-Wert von 2.1 ( $\pm$  0.5) der ndPD,

2.3 ( $\pm 0.5$ ) der sdPD und 2.5 ( $\pm 0.6$ ) der dPD, bestand bei allen Gruppen eine beidseitige Erkrankung. Weiterhin bestanden in einzelnen Teilbereichen des UPDRS III signifikante Unterschiede.

### 3.2 Psychiatrische Testung

Die Lebensqualität im PDQ-39 stellte sich mit zunehmender Depression als vermindert dar. Die PDQ-39-Gesamtwerte unterschieden sich signifikant zwischen allen Gruppen, wobei die sdPD immer zwischen ndPD und dPD lag. Dieses ließ sich ebenfalls für nahezu alle PDQ-39-Subscores nachweisen. Lediglich zwischen den Gruppen ndPD und sdPD zeigte der Subscore „Alltagsaktivität“ keine Signifikanz und zwischen den Gruppen dPD und sdPD waren die Subscores „Kognition“ und „Kommunikation“ nicht signifikant unterschiedlich. Dargestellt in Abbildung 1.



Darstellung der Daten als Mittelwert mit entsprechender Standardabweichung,  
\*P < 0.01, \*\*P < 0.001 (Mann-Whitney-U-Test).

#### **Abbildung 1: PDQ-39-Subscores für die Gruppen ndPD, sdPD und dPD**

Bei einer Regressionsanalyse zwischen BDI-gesamt und PDQ-39 zeigte sich eine signifikante, nicht-lineare Beziehung zwischen depressiver Symptomatik und Lebensqualität. Dieses ließ sich auch für die beiden Untergruppen (somatische bzw. kognitiv-affektive Werte) des BDI nachweisen.

### 3.3 Diagnosekriterien zur Klassifikation einer Depression

Gegenstand dieser Arbeit ist die genauere Beurteilung einzelner depressiver Symptome, die nach heutigen Klassifikationssystemen zur Diagnose einer Depression genutzt werden. Dazu erfolgte die in Tabelle 2 dargestellte gruppenspezifische Häufigkeitsaufstellung der einzelnen depressiven Symptome. Hierzu wurden die Auswertungen des klinischen Interviews (MINI) genutzt.

**Tabelle 2: Diagnosekriterien zur Klassifikation einer Depression - Häufigkeit der Depressionskriterien in den Gruppen ndPD, sdPD und dPD**

	ndPD (n = 53)	sdPD (n = 28)	dPD (n = 29)
<u>Depressionskriterien</u>	<u>positiv / negativ</u>	<u>positiv / negativ</u>	<u>positiv / negativ</u>
Depressive Verstimmung	0 / 53	2 / 26 <sup>d</sup>	26 / 3 <sup>d</sup>
Verringerung von Interesse/Freude	0 / 53 <sup>a</sup>	3 / 25 <sup>a,d</sup>	27 / 2 <sup>d</sup>
Appetitzunahme/-verlust	1 / 52 <sup>b</sup>	7 / 21 <sup>b</sup>	13 / 16
Schlafstörungen	12 / 41 <sup>b</sup>	22 / 6 <sup>b</sup>	26 / 3
Psychomotorische Unruhe/Verlangsamung	20 / 33 <sup>b</sup>	21 / 7 <sup>b</sup>	23 / 6
Müdigkeit/Energieverlust	3 / 50 <sup>b</sup>	13 / 15 <sup>b,c</sup>	22 / 7 <sup>c</sup>
Gefühl der Wertlosigkeit	0 / 53 <sup>b</sup>	14 / 14 <sup>b</sup>	18 / 11
Konzentrationschwäche	1 / 52 <sup>b</sup>	11 / 17 <sup>b,d</sup>	24 / 5 <sup>d</sup>
Suizidgedanken	0 / 53	0 / 28	3 / 26

a Signifikanzen zwischen den Gruppen ndPD und sdPD ( $p = 0.02$ , Mann-Whitney-U-Test).

b Signifikanzen zwischen den Gruppen ndPD und sdPD ( $p = 0.001$ , Mann-Whitney-U-Test).

c Signifikanzen zwischen den Gruppen sdPD und dPD ( $p = 0.02$ , Mann-Whitney-U-Test).

d Signifikanzen zwischen den Gruppen sdPD und dPD ( $p = 0.001$ , Mann-Whitney-U-Test).

In der Post-Hoc-Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test wurden die signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit der jeweiligen depressiven Symptome bestimmt.

Im Vergleich der Gruppen ndPD und sdPD bestanden signifikante Unterschiede bei den Symptomen „Appetitzunahme/-verlust“ mit 2 % beziehungsweise 25 % ( $p = 0.001$ ), „Schlafstörungen“ mit 23 % beziehungsweise 79 % ( $p = 0.001$ ), „psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung“ mit 38 % beziehungsweise 75 % ( $p = 0.001$ ), „Gefühl der Wertlosigkeit“ mit 0 % beziehungsweise 50 % ( $p = 0.001$ ).

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ndPD und sdPD sowie sdPD und dPD bestanden bei den Symptomen „vermindertes Interesse / verminderte Freude“ mit 0 % beziehungsweise 11 % ( $p = 0.02$ ) und 11 % beziehungsweise 93 % ( $p = 0.001$ ), „Müdigkeit / Energieverlust“ mit 6 % beziehungsweise 46 % ( $p = 0.001$ ) und 46 % beziehungsweise 76 %



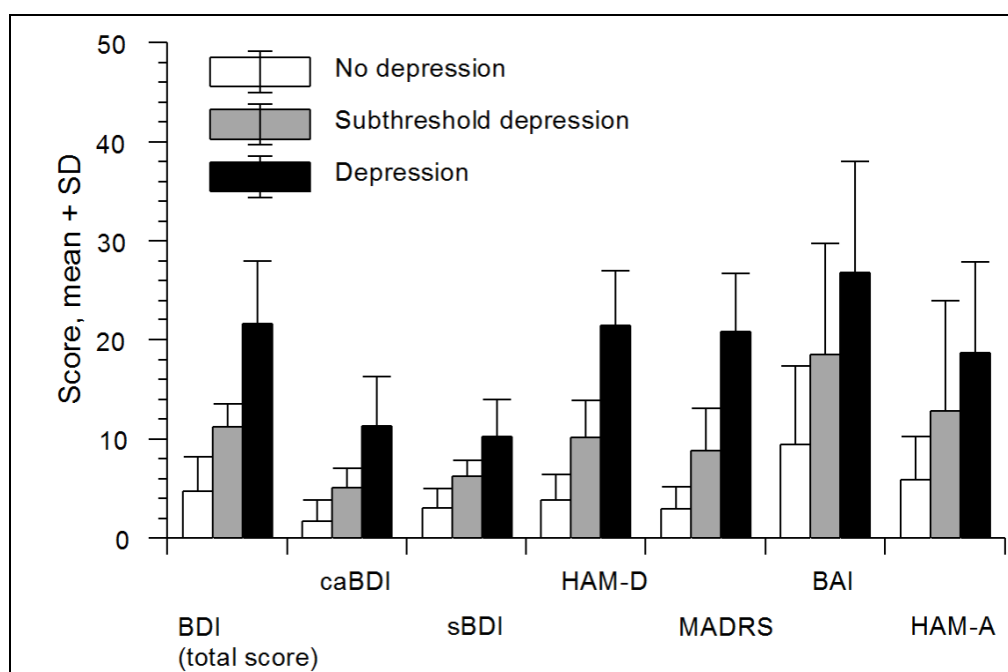
( $p = 0.02$ ), „Konzentrationsstörung“ mit 2 % beziehungsweise 39 % ( $p = 0.001$ ) und 39 % beziehungsweise 83 % ( $p = 0.001$ ).

Ein signifikanter Unterschied nur zwischen den Gruppen sdPD und dPD bestand bei „depressiver Verstimmung“ mit 7 % beziehungsweise 90 % ( $p = 0.001$ ).

„Suizidgedanken“ wurden gaben nur 10 % der dPD-Gruppe an, signifikante Unterschiede für dieses Item bestanden daher innerhalb der drei Gruppen nicht.

### 3.4 Diskriminierung der Depression durch Eigen- und Fremdbeurteilungsskalen

Die Beurteilung der Depressivität erfolgte neben dem klinischen Interview (MINI) durch Eigenbeurteilungsskalen (BDI) und Fremdbeurteilungsskalen (HAM-D, MADRS). Im Kruskal-Wallis-Test zeigten sich signifikante Unterschiede in allen Depressionsskalen (BDI gesamt / somatisch / kognitiv-affektiv, MADRS, HAM-D) und Angstskalen (BAI, HAMA). Durch den Mann-Whitney-U-Test konnten diese Unterschiede zwischen den Gruppen belegt werden.



Signifikanter Unterschied in allen Gruppen (ndPD, sdPD, and dPD), daher nicht extra in der Abbildung dargestellt.  $P < 0.01$ , Mann-Whitney-U-Test

**Abbildung 2: Ergebnisse der Beurteilungsskalen BDI, HAM-D, MADRS, BAI und HAM-A in den Gruppen ndPD, sdPD und dPD**

Die Validität der Skalen wurde somit dargelegt. Ziel war nun die Identifizierung geeigneter Maße für die Diagnostik einer SDD bei Patienten mit Morbus Parkinson. Daher wurden durch eine Grenzwertoptimierungsanalyse (engl.: Receiver-Operating-Characteristic, ROC) die jeweiligen Cut-Off-Scores ermittelt, die zu einer optimalen Zuordnung der Patienten zu den unterschiedlichen Depressionsformen führen und die entsprechenden

Klassifikationskennwerte miteinander verglichen. Die Tabellen 3 und 4 geben die Ergebnisse der Analyse zu den Depressionsskalen BDI, MADRS und HAM-D bezüglich Sensitivität, Spezifität sowie positivem und negativem prädiktiven Wert der einzelnen Cut-Off-Werte wieder.

**Tabelle 3: Grenzwertoptimierungsanalyse unter Trennung der Gruppe ndPD von den Gruppen sdPD und dPD - psychometrische Eigenschaften von BDI, MADRS, HAM-D**

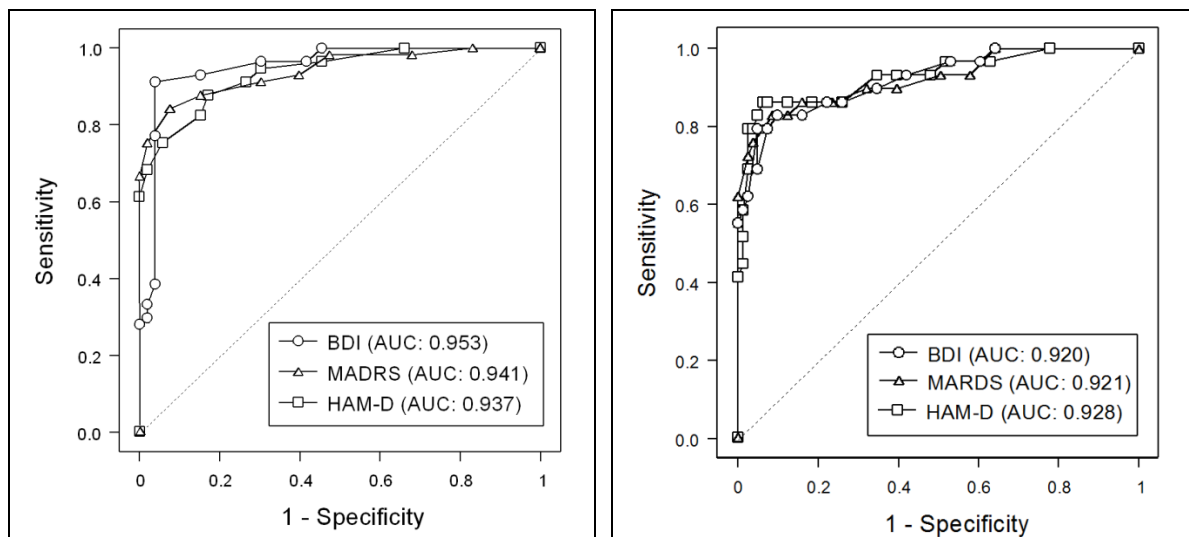
BDI									
Cut-Off	5	6	7	8	9*	10	11	12	13
Sensitivität	1,000	0,965	0,965	0,930	<b>0,912</b>	0,772	0,719	0,614	0,526
Spezifität	0,547	0,585	0,698	0,849	<b>0,962</b>	0,962	0,962	0,962	0,962
PPW	0,704	0,714	0,775	0,869	<b>0,963</b>	0,957	0,953	0,946	0,938
NPW	1,000	0,939	0,949	0,918	<b>0,911</b>	0,797	0,761	0,699	0,654
Cut-Off	14	15	16	17	18	19			
Sensitivität	0,474	0,439	0,386	0,333	0,298	0,281			
Spezifität	0,962	0,962	0,962	0,981	0,981	1,000			
PPW	0,931	0,926	0,917	0,950	0,944	1,000			
NPW	0,630	0,614	0,593	0,578	0,565	0,564			
MADRS									
Cut-Off	1	2	3	4	5	6	7*	8	9
Sensitivität	1,000	0,982	0,982	0,930	0,912	0,877	<b>0,842</b>	0,754	0,667
Spezifität	0,170	0,321	0,528	0,604	0,698	0,849	<b>0,925</b>	0,981	1,000
PPW	0,564	0,609	0,691	0,716	0,765	0,862	<b>0,923</b>	0,977	1,000
NPW	1,000	0,944	0,966	0,889	0,881	0,865	<b>0,845</b>	0,788	0,736
HAM-D									
Cut-Off	3	4	5	6	7*	8	9	10	11
Sensitivität	1,000	0,965	0,947	0,912	<b>0,877</b>	0,825	0,754	0,684	0,614
Spezifität	0,340	0,547	0,698	0,736	<b>0,830</b>	0,849	0,943	0,981	1,000
PPW	0,620	0,696	0,771	0,788	<b>0,847</b>	0,855	0,935	0,975	1,000
NPW	1,000	0,935	0,925	0,886	<b>0,863</b>	0,818	0,781	0,743	0,707

\* Maximale Sensitivität und Spezifität; PPW = positiver prädiktiver Wert; NPW = negativer prädiktiver Wert

**Tabelle 4: Grenzwertoptimierungsanalyse unter Trennung der Gruppen ndPD und sdPD von der Gruppe dPD - psychometrische Eigenschaften von BDI, MADRS, HAM-D**

<b>BDI</b>										
<b>Cut-Off</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>
<b>Sensitivität</b>	1,000	0,966	0,966	0,931	0,897	0,862	0,862	0,828	0,828	0,793
<b>Spezifität</b>	0,358	0,395	0,469	0,580	0,654	0,741	0,778	0,840	0,901	0,926
<b>PPW</b>	0,358	0,364	0,394	0,443	0,481	0,543	0,581	0,649	0,750	0,793
<b>NPW</b>	1,000	0,970	0,974	0,959	0,946	0,938	0,940	0,932	0,936	0,926
<b>Cut-Off</b>	<b>15*</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>					
<b>Sensitivität</b>	<b>0,793</b>	0,690	0,621	0,586	0,552					
<b>Spezifität</b>	<b>0,951</b>	0,951	0,975	0,988	1,000					
<b>PPW</b>	<b>0,852</b>	0,833	0,900	0,944	1,000					
<b>NPW</b>	<b>0,928</b>	0,895	0,878	0,870	0,862					
<b>MADRS</b>										
<b>Cut-Off</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11*</b>	<b>12*</b>
<b>Sensitivität</b>	1,000	0,931	0,931	0,897	0,897	0,862	0,862	0,828	<b>0,828</b>	<b>0,828</b>
<b>Spezifität</b>	0,358	0,420	0,494	0,605	0,679	0,765	0,840	0,877	<b>0,914</b>	<b>0,914</b>
<b>PPW</b>	0,358	0,365	0,397	0,448	0,500	0,568	0,658	0,706	<b>0,774</b>	<b>0,774</b>
<b>NPW</b>	1,000	0,944	0,952	0,942	0,948	0,939	0,944	0,934	<b>0,937</b>	<b>0,937</b>
<b>Cut-Off</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>			
<b>Sensitivität</b>	0,793	0,793	0,759	0,759	0,759	0,724	0,621			
<b>Spezifität</b>	0,938	0,938	0,963	0,963	0,963	0,975	1,000			
<b>PPW</b>	0,821	0,821	0,880	0,880	0,880	0,913	1,000			
<b>NPW</b>	0,927	0,927	0,918	0,918	0,918	0,908	0,880			
<b>HAM-D</b>										
<b>Cut-Off</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>
<b>Sensitivität</b>	1,000	0,966	0,966	0,931	0,931	0,931	0,862	0,862	0,862	0,862
<b>Spezifität</b>	0,222	0,370	0,481	0,519	0,605	0,654	0,741	0,815	0,877	0,926
<b>PPW</b>	0,315	0,354	0,400	0,409	0,458	0,491	0,543	0,625	0,714	0,806
<b>NPW</b>	1,000	0,968	0,975	0,955	0,961	0,964	0,938	0,943	0,947	0,949
<b>Cut-Off</b>	<b>13*</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	
<b>Sensitivität</b>	<b>0,862</b>	0,828	0,793	0,793	0,690	0,586	0,517	0,448	0,414	
<b>Spezifität</b>	<b>0,938</b>	0,951	0,963	0,975	0,975	0,988	0,988	0,988	1,000	
<b>PPW</b>	<b>0,833</b>	0,857	0,885	0,920	0,909	0,944	0,938	0,929	1,000	
<b>NPW</b>	<b>0,950</b>	0,939	0,929	0,929	0,898	0,870	0,851	0,833	0,827	

\* Maximale Sensitivität und Spezifität; PPW = positiver prädiktiver Wert; NPW = negativer prädiktiver Wert



a) Trennung der Gruppe ndPD von sdPD und dPD

b) Trennung der Gruppen ndPD und sdPD von dPD

**Abbildung 3a und 3b: Grenzwertoptimierungskurven mit AUC-Wert für den optimalen Oberen- bzw. Unteren-Cut-Off-Wert von BDI, MADRS und HAM-D**

In den Abbildungen 3a und 3b sind die entsprechenden Grenzwertoptimierungskurven (Isosensitivitätskurven, engl.: Receiver-Operating-Characteristic-Curve, ROC-C) mit der den optimalen Oberen- beziehungsweise Unteren-Cut-Off-Werten entsprechenden Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve, AUC) graphisch dargestellt. Je steiler der Anstieg der ROC-C, desto besser die Unterscheidung durch den entsprechenden Wert. Die AUC kann zwischen null und eins liegen. Bei 0.5 handelt es sich um einen Zufallsprozess. Je näher der Wert an eins liegt, desto besser die Unterscheidung.

Bezüglich der Unterscheidung der Gruppen ndPD und sdPD erlangte der BDI bei einem Unteren-Cut-Off-Wert von neun Punkten (Sensitivität 91.2 %, Spezifität = 96.2 %, AUC = 0.953) optimale Klassifikationskennwerte. Bei einem Unteren-Cut-Off-Wert von sieben Punkten trennten HAM-D (Sensitivität = 87.7 %, Spezifität = 83 %, AUC = 0.937) und MADRS (Sensitivität = 84,2 %, Spezifität = 92.5 %, AUC = 0.941) am besten zwischen den Gruppen.

Die Unterscheidung der Gruppen sdPD und dPD gelang dem BDI am sichersten mit einem Oberen-Cut-Off-Wert von 15 (Sensitivität = 79.3 %, Spezifität = 95.1 %, AUC = 0.92), dem HAM-D mit 13 Punkten (Spezifität = 86.2 %, Sensitivität = 93.8 %, AUC = 0.928) und dem MADRS mit elf beziehungsweise zwölf Punkten (Sensitivität = 82.8 %, Spezifität = 91.4 %, AUC = 0.921).

Somit liegen die optimalen Cut-Off-Werte zur Unterscheidung zwischen nicht-depressiven und subsyndromal-depressiven Parkinsonpatienten beziehungsweise subsyndromal-depressiven und Major- / Minor-depressiven Parkinsonpatienten bei einem BDI von neun beziehungsweise 15 Punkten, einem HAM-D von sieben beziehungsweise 13 Punkten und einem MADRS von sieben beziehungsweise zwölf Punkten.

## 4 Diskussion

Diese Studie untersucht den Zusammenhang der Kriterien einer subsyndromalen Depression (unterschwellige Depression, engl.: subthreshold depression disease, SDD) und nicht-motorischer Symptome im Rahmen der Parkinsonerkrankung (engl.: Parkinson's disease, PD). Es wurden 110 Patienten untersucht und in die Gruppen ndPD (nicht-depressive Parkinsonpatienten), sdPD (subsyndromal-depressive Parkinsonpatienten) und dPD (depressive Parkinsonpatienten) eingeteilt. Zusätzlich erfolgte eine Beurteilung des Nutzen von Depressionsskalen als Screeninginstrument einer SDD bei PD.

Bis heute gibt es keine standardisierte Leitlinie für die Diagnostik und Therapie depressiver Störungen bei Parkinsonpatienten. Daher erfolgt die Diagnose einer Depression bisher anhand strukturierter klinischer Interviews zur Diagnose (SCID) (First M.B. 1995) von DSM-IV-Störungen. In der Studie wurde eine gekürzte Version des SCID, das Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), verwendet (Sheehan et al. 1998). Dadurch ist die Diagnose einer Minor Depression (mDD), Major Depression (MDD) und Dysthymie möglich. Eine eindeutige Klassifikation für die SDD besteht nicht. Diese kann jedoch nach der Definition von Judd et al. (Judd et al. 1994) diagnostiziert werden. In allen Fällen basiert die Diagnose auf den gleichen Depressionssymptomen, es variieren jedoch die notwendige Anzahl, Art und Dauer der Symptome. So müssen bei der MDD mindestens ein Hauptsymptom und vier Nebensymptome vorliegen, bei der mDD mindestens ein Hauptsymptom und ein bis drei Nebensymptome und bei der SDD mindestens zwei Symptome. In der Studienpopulation bestand ein deutliches Überwiegen der SDD (28 von 110; 25,5 %) gegenüber der mDD (4 von 110; 3,6 %), dieses unterstreicht sowohl deren Bedeutung im Kontext der Parkinsonerkrankung, als auch die Tatsache, dass die Depressionsevaluation nicht von Haupt- und Nebenkriterien abhängig gemacht werden sollte.

### 4.1 Profil depressiver Symptome einer Subsyndromalen Depression bei Parkinsonpatienten

Bei Parkinsonpatienten kommt eine starke Überschneidung von parkinsonspezifischen Symptomen und depressiven Symptomen erschwerend hinzu. Die Kriterien einer SDD bestehen zu einem großen Teil aus neuropsychiatrischen Symptomen des nicht-motorischen Komplexes der Parkinsonerkrankung. Diese reichen von Angst, Stimmungsschwankungen, Anhedonie und Aufmerksamkeitsstörungen bis zu Apathie und Depressionen (Aarsland et al. 1999, Chaudhuri et al. 2006). Die Voraussetzung eines Hauptsymptoms („depressive Verstimmung“ und „Verminderung von Interesse / Freude“) und dessen klinischer Signifikanz (First M.B. 1995) gewährleisten, dass die Diagnose einer mD beziehungsweise MD eher auf

der Basis depressiver Symptome als auf nicht-motorischen Parkinsonsymptomen basiert. Es stellt sich also die Frage, ob eine SDD alleine durch somatische Merkmale der Parkinsonerkrankung diagnostiziert werden kann.

Betrachtet man nun die einzelnen Depressionssymptome, so zeigt sich, dass die Symptome „depressive Verstimmung“ und „Suizidgedanken“ keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ndPD und sdPD aufweisen und somit nicht zur Differenzierung zwischen den beiden Gruppen dienen können. Da „depressive Verstimmung“ eines der zwei Hauptkriterien zur Diagnose einer MD beziehungsweise mD darstellt, ist diese Feststellung nicht verwunderlich. Gleiches trifft für „Verminderung von Interesse / Freude“, das zweite Hauptsymptom zur Diagnose einer MD beziehungsweise mD, zu. Beide Symptome unterscheiden somit methodisch bedingt sehr gut zwischen sdPD und dPD ( $p = 0.001$ ). Anzumerken bleibt, dass das Symptom „Verminderung von Interesse / Freude“ in der vorliegenden Studie auch einen Unterschied zwischen ndPD und sdPD zeigt, jedoch mit niedrigerer Signifikanz ( $p = 0.02$ ). „Suizidgedanken“ wurden in diesem Patientenkollektiv insgesamt so selten angegeben, lediglich bei drei Patienten der dPD-Gruppe, dass signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen überhaupt nicht möglich waren. Bereits bei einer vorangegangenen Studie (Nation et al. 2009) trat Suizidalität von allen Symptomen und in allen Gruppen am seltensten auf und konnte in keinem Fall eindeutig nachgewiesen werden. Somit ist dieses Kriterium eher schlecht geeignet, um eine SDD bei der PD zu charakterisieren. Von den restlichen Symptomen zeigen nun nur noch die Symptome „Konzentrationsstörung“ ( $p = 0.001$ ) und „Müdigkeit / Energieverlust“ ( $p = 0.02$ ) einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sdPD und dPD, ganz im Gegensatz zum Vergleich zwischen den Gruppen ndPD und sdPD. Hier bestehen bei allen anderen Symptomen („Appetitzunahme / -verlust“, „Schlafstörungen“, „psychomotorische Unruhe / Verlangsamung“, „Müdigkeit / Energieverlust“) signifikante Unterschiede ( $p = 0.001$ ).

Die zentrale Frage ist nun, ob es sich bei den untersuchten Kriterien um rein klinische Phänomene der nicht-motorischen Symptome der Parkinsonerkrankung handelt, oder ob diese Symptome einer Depression entsprechen. Auch wenn das Konzept der subsyndromalen Depression vermutlich zu ungenau ist, um eine klare Differenzierung zu ermöglichen, so ergaben sich durch die Betrachtung der einzelnen Kriterien doch interessante Aspekte.

Einige Symptome wie „Veränderung des Appetit“ oder „Schlafstörungen“ sind sicherlich Ausdruck einer Kombination aus vegetativen nicht-motorischen Symptomen und einer Depression, deren Ursprung nicht eindeutig in neurovegetativ oder neuropsychiatrisch unterschieden werden kann. Wenn man nun aber bedenkt, dass in der sdPD-Gruppe das sicherlich als depressive Symptom zu wertende Kriterium „Gefühl der Wertlosigkeit“ bei 50

% positiv war und immerhin noch 8 % beziehungsweise 12 % eine „Verringerung an Interesse/Freude“ beziehungsweise „depressive Verstimmung“ aufwiesen ohne die Kriterien eine mD oder MD zu erfüllen, also lediglich ein weiteres Nebenkriterium vorgelegen haben kann, so scheint das Profil der depressiven Symptome bei sdPD-Patienten mit der Häufung eindeutig depressiver Symptome die typischen Merkmale einer Depression aufzuweisen. Bereits bei einer Studie von Starkstein et al. wurde festgestellt, dass bei depressiven Parkinsonpatienten im Vergleich mit nicht-depressiven Parkinson- und Myokardinfarktpatienten signifikant gehäuft autonome und affektive Symptome auftraten. Es wurde daraus geschlossen, dass das Parkinsonsyndrom nicht signifikant zum Vorhandensein depressiver Symptome beiträgt (Starkstein et al. 1990a). Bei den Diagnosekriterien einer SDD sollte daher verstärkt auf depressionsspezifische Merkmale und deren Ausprägungsgrad geachtet werden.

Bedenkt man gleichzeitig, dass der Anhand des Hoehn und Yahr sowie des UPDRS III beurteilte Schweregrad der Parkinsonerkrankung zwischen den Gruppen ndPD und sdPD keine signifikanten Unterschiede aufwies, so kann das gleichzeitig signifikant vermehrte Auftreten weniger deutlich zu differenzierender Symptome (Appetitzunahme / -verlust, psychomotorische Unruhe / Verlangsamung, Konzentrationsschwäche, Müdigkeit / Energieverlust und Schlafstörungen) innerhalb dieser Gruppen als depressive Komponente gewertet werden. Die geringe Beeinflussung dieser Symptome von der reinen Parkinsonerkrankung wird noch dadurch bekräftigt, dass zwischen den Gruppen sdPD und dPD keine signifikanten Unterschiede mehr bestanden, obwohl zwischen den Gruppen ndPD und dPD ja eine signifikante Zunahme des Parkinsonschweregrad bestand. Ob der Ursprung motorischer und nicht-motorischer Symptome unterschiedlichen oder identischen pathophysiologischen Prozessen zugrunde liegen ist bisher nicht eindeutig geklärt. Trotzdem kann man das Auftreten nicht-motorischer Symptome durchaus als Früh- oder Warnzeichen einer Depression gedeutet werden. Der Progress einer Depression scheint jedoch nur gering durch diese Symptome beurteilbar zu sein. Es gilt eine inklusive Symptomzuordnung, so dass eine ätiologische Zuordnung der Symptome entfällt.

## **4.2 Depressionsskalen bei Parkinsonpatienten mit Subsyndromaler Depression**

Die Diagnose einer Depression bei Parkinsonpatienten sollte anhand standardisierter Interviews mit reliablen und validen Diagnosekriterien erfolgen. Definierte Cut-Off-Scores von Depressionsskalen sind aufgrund der Symptomüberlappung nicht dazu geeignet. Bei einer Clusteranalyse des BDI hingen die somatischen Überschneidungsmerkmale jedoch eher mit der Depression als mit den motorischen Elementen zusammen (Levin et al. 1988). Weitere Studien haben die Validität und Reliabilität gebräuchlicher Depressionsskalen wie des Beck

Depressions Inventar (BDI), der Hamilton Depressionsskala (HAMD) und der Montgomery Asberg Depressionsskala (MADRS) bei Parkinsonpatienten untersucht und bestätigt (Leentjens et al. 2000b, Leentjens et al. 2000a, Schrag et al. 2007). Als Screeninginstrument oder zur Erfassung der Schwere der aktuellen Symptomatologie werden diese häufig verwendet. In dieser Studie stellte sich die Unterscheidungsfähigkeit der drei Depressionsskalen BDI, HAM-D und MADRS als nahezu gleichwertig heraus. Bei dem verwendeten Model nach Endler et al. (Endler et al. 1999) wird der BDI in kognitiv-affektive (Traurigkeit, Pessimismus, Versagensgefühle, Verlust von Freude, Schuldgefühle, Bestrafungsgefühle, Selbstablehnung, Selbstvorwürfe, Selbstmordgedanken, Entschlussunfähigkeit, Gefühl der Unattraktivität, Antriebslosigkeit) und somatische (Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug, Veränderungen der Schlafgewohnheiten, Ermüdung oder Erschöpfung, Veränderungen des Appetits, Gewichtsverlust, Gesundheits Sorge, Verlust an sexuellem Interesse) Symptome der Depression eingeteilt. Interessanterweise zeigten nicht nur die somatischen, sondern ebenfalls die kognitiv-affektiven Symptome einen signifikanten Anstieg zwischen den Gruppen ndPD und sdPD. Dieses deckt sich mit der oben aufgestellten Behauptung, dass das Profil der SDD bei Parkinsonpatienten viele Merkmale einer Depression aufweist. Durch eine Grenzwertoptimierungsanalyse wurden die entsprechenden Klassifikationskennwerte miteinander verglichen und die jeweiligen Cut-Off-Scores ermittelt, die eine optimale Zuordnung der Patienten zu den unterschiedlichen Depressionsformen ermöglichen. Die Differenzierung zwischen ndPD und sdPD beziehungsweise sdPD und dPD gelang für den BDI bei neun beziehungsweise 15 Punkten, den HAM-D bei sieben beziehungsweise 13 Punkten und den MADRS bei sieben beziehungsweise zwölf Punkten am besten.

Es wurden bisher keine Studien durchgeführt, die gesondert den Einsatz von Depressionsskalen bei subsyndromal depressiven Parkinsonpatienten betrachten. Interessanterweise wurden bereits in einer Studie von Leentjens et al. über die Validität des BDI bei Parkinsonpatienten ähnliche Cut-Off-Werte beschrieben (Leentjens et al. 2000a). Die beste Differenzierung zwischen ndPD und dPD zeigte sich dort bei einem Cut-Off-Wert von 13 / 14 Punkten. Der alleinige Einsatz dieses Cut-Off-Scores zur Unterscheidung zwischen ndPD und dPD wurde auch dort als nicht möglich angesehen. Ein valides Screening sei jedoch mit einem Cut-Off-Werte von acht / neun Punkten oder niedriger möglich, dieses jedoch auf Kosten der Spezifität. Der Einsatz als Diagnosemittel sei bei einem Cut-Off-Wert von 15 / 16 Punkten möglich, dann jedoch mit niedriger Sensitivität. Die Ergebnisse sind also nahezu identisch mit denen dieser Studie, bezogen sich jedoch nicht auf eine SDD. Ähnlich sind die Ergebnisse einer Studie von Visser et al., dort lag die höchste Sensitivität und



Spezifität im Vergleich zwischen depressiven und nicht-depressiven Parkinsonpatienten bei einem Cut-Off-Wert von 14 / 15 Punkten (Visser et al. 2006).

In dieser Studie wurden somit erstmalig Cut-Off-Werte für die Depressionsskalen BDI, MADRS und HAM-D und speziell mit Bezug auf die SDD bei Parkinsonpatienten dargelegt. Im Wesentlichen scheinen diese mit denen rein depressiv erkrankter Patienten sowie Parkinsonpatienten mit einer MDD übereinzustimmen. Ein BDI zwischen neun und 15 Punkten ist daher als wichtiger Hinweis auf eine SDD zu werten. Die Zuordnung einer Depression alleine durch die ermittelten Cut-Off-Werte sollte nicht erfolgen. Zum Screening und als Hilfestellung bei der Beurteilung depressiver Symptome von Parkinsonpatienten scheinen sie jedoch durchaus praktikabel. Eine engmaschige, jedoch gleichzeitig möglichst ressourcensparende Verlaufsbeobachtung ist umso wichtiger, wenn man bedenkt, dass eine SDD durchaus als Risikofaktor für die Entwicklung einer MDD gilt (Chopra et al. 2005) und etwa ein Viertel der SDD-Patienten innerhalb von zwei Jahren eine MDD entwickelt (Sherbourne et al. 1994).

### **4.3 Studiendesign - Einschränkungen und Ausblick**

Eine vorangehende Studie stellte fest, dass Parkinsonpatienten mit SDD im Vergleich jünger sind als Parkinsonpatienten ohne depressive Verstimmung, man vermutete das häufig frühere Erkrankungsalter als ursächlich (Ehrt et al. 2007). Beides konnten bei dem Vergleich der ndPD-Gruppe ( $\bar{\text{Ø}}$  Alter = 63.2;  $\bar{\text{Ø}}$  Alter bei ED = 55.48) und sdPD-Gruppe ( $\bar{\text{Ø}}$  Alter = 64.6;  $\bar{\text{Ø}}$  Alter bei ED = 55.7) dieser Studie nicht feststellen werden. Jedoch war die Gruppe der dPD ( $\bar{\text{Ø}}$  Alter = 60.5;  $\bar{\text{Ø}}$  Alter bei ED = 50.97) im Durchschnitt jünger und frühzeitiger an PD erkrankt. Da die zuvor genannte Studie jedoch retrospektiv ist und auf der Entscheidung eines demenzten Parkinsonpatienten beruht, sind die Daten vielleicht auch weniger belastbar. Zwar besteht bei einem frühen Erkrankungsalter (< 55 Jahre) ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Depression, gleichzeitig besteht jedoch ebenfalls die Assoziation zu einer herabgesetzte kognitive Leistungsfähigkeit (Starkstein et al. 1989). Wiederum haben Parkinsonpatienten mit kognitiven Einschränkungen ein erhöhtes Risiko der MDD (Tandberg et al. 1997). Es besteht also eine enge Beziehung zwischen kognitiver Leistungseinschränkung und Depression. Trotzdem sollte der Zusammenhang zwischen Alter bei Erstdiagnose der Parkinsonerkrankung und der Entwicklung depressiver Symptome Gegenstand folgender Untersuchungen sein.

Leider wurde in dieser Studie die genauere Beurteilung des Bildungsgrades der Probanden nicht detailliert untersucht. Depressive Parkinsonpatienten scheinen ein niedrigeres Bildungsniveau aufzuweisen als nicht depressive Parkinsonpatienten (Cohen et al. 2007). Da das Bildungsniveau der Parkinsonpatienten mit SDD jedoch etwa dem der nicht unter

depressiven Symptomen leidenden Patienten entspricht (Nation et al. 2009), könnte ein niedriges Bildungsniveau als Risikofaktor für die Entwicklung einer MDD beziehungsweise den Übergang einer SDD in eine MDD sein. Unter Verwendung des MWT-B, welcher sehr gut mit der prämorbidem Intelligenz korreliert und daher als Abbild des Bildungsstatus dienen kann (Lehrl et al. 1995), bestanden innerhalb unsere Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Es sollte jedoch bei dem Design nachfolgender Studien auf diesen Aspekt eingegangen werden.

Zuletzt soll noch auf die bisherige Diagnosestellung einer SDD bei Parkinsonpatienten anhand Strukturierter Klinischer Interviews zur Diagnose (SCID) von DSM-IV-Störungen (American Psychiatric Association 1994) eingegangen werden. Die dort angewendeten Diagnosekriterien sind bisher nie hinsichtlich ihrer Validität bei psychiatrischen Symptomen im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen untersucht worden. Eine Arbeitsgruppe für Depression und PD am amerikanischen National Institute of Health (NIH) hat darauf hingewiesen, dass dadurch etwa die Hälfte der Parkinsonpatienten mit komorbider und klinisch signifikanter Depression ausgeschlossen werden (Marsh et al. 2006). Sie schlugen daher, aufgrund der schwierigen Differenzierung überlappender Symptome von Depression und Parkinsonerkrankung, einen inklusiven Ansatz der Symptomzuordnung ohne Klärung des ätiologischen Ursprungs vor. Außerdem sollten Untersuchungszeitpunkt (On- / Off-Phase etc.) und kognitive Einschränkungen berücksichtigt werden. Sie forderten die sorgfältigere Untersuchung leichter depressiver Störungen unter Einbeziehung der SDD bei zukünftigen Studien. Bisher wurden nur zwei weitere (retrospektive) Studien durchgeführt, die eine SDD bei Parkinsonpatienten untersuchten (Ehrt et al. 2007, Nation et al. 2009). Gleichzeitig bestehen mehrere Empfehlungen der Klassifikation einer SDD. Häufig scheinen diese jedoch vor allem bei älteren Patienten der Primärversorgung, also einer durchaus auf Parkinsonpatienten zutreffenden Bevölkerungsgruppe, zu einer überhöhten Diagnosestellung zu führen. Die Kriterien nach Lyness et al. (Lyness et al. 2007) scheinen besonders in dieser Bevölkerungsgruppe Patienten mit klinisch signifikanten depressiven Symptomen gut zu identifizieren. Zum bestmöglichen Vergleich von Studienergebnisse ist jedoch eine einheitliche Klassifikation notwendig.

## 5 Zusammenfassung

Das komplexe Erkrankungsbild der Parkinsonkrankheit ist seit der Erstbeschreibung durch James Parkinson Gegenstand vieler Studien. Mehr und mehr geraten neben den motorischen auch die nicht-motorischen Symptome in den Vordergrund. Eines der wesentlichen neuropsychiatrischen Symptome dieser nicht-motorischen Komponente sind Depressionen. Etwa 40 % aller Parkinsonpatienten erleben während ihrer Erkrankung eine depressive Phase. Daher wurde der Einfluss von Depressionen auf die Lebensqualität und Motorik bereits ausführlich untersucht. Grundlage dieser Studien waren ausgeprägte Depressionen, sogenannte Major Depressionen. Diese haben jedoch nur eine Prävalenz von 2,7 % bis 24,3 %, die vorherrschende Stimmungsstörung bei Parkinsonpatienten sind Minor Depression, Dysthymie und unterschwellige beziehungsweise subsyndromale (engl.: subthreshold depression, SDD) Depression. Die SDD ist ein erst seit wenigen Jahren beschriebenes Erkrankungsbild, und bisher bestehen keine einheitlichen Klassifikationskriterien. Eine Arbeitsgruppe für Depression und PD am amerikanischen National Institute of Health (NIH) hat darauf hingewiesen, dass dadurch etwa die Hälfte der Parkinsonpatienten mit komorbider und klinisch signifikanter Depression ausgeschlossen werden. Sie forderten die sorgfältigere Untersuchung leichter depressiver Störungen unter Einbeziehung der SDD bei zukünftigen Studien. Die vorliegende Studie wurde bereits vor Veröffentlichung dieser Forderungen begonnen.

Ziel dieser Studie ist es zum einen, das Profil depressiver Symptome bei Parkinsonpatienten mit einer subsyndromalen Depression zu erstellen und dieses Profil mit jenem der nicht depressiven beziehungsweise als eindeutig depressiv eingeordneten Parkinsonpatienten zu vergleichen. Ein weiteres Ziel dieser Studie ist es, Cut-off-Werte gängiger Screeningtests für die SDD bei Parkinsonpatienten zu erheben und somit deren klinischen Screening-Prozess und die Möglichkeit von Verlaufsuntersuchungen zu vereinfachen

Insgesamt wurden 110 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen. Anhand des Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), einer gekürzten Version des Strukturierten Klinischen Interviews zur Diagnose (SCID) von DSM-IV-Störungen, wurden die Patienten in die Gruppen ndPD („nicht-depressiv“), sdPD („subsyndromal depressiv“) und dPD („depressiv“) eingeteilt. Zusätzlich erfolgte die Evaluation psychiatrischer Skalen (Beck Depressions Inventar, Hamilton Depressions Skala, Montgomery-Åsberg Depressions Skala, Beck Angst Inventar, Hamilton Angst Skala), motorischer Skalen (Unified Parkinson Disease Rating Scale Part III, Hoehn und Yahr Skala) und eines Fragebogen zur Lebensqualität (PDQ-39).

Ein Viertel der untersuchten Parkinsonpatienten erfüllten die Kriterien einer SDD. Die Diagnosekriterien einer Depression nach DSM-IV scheinen eine SDD gut von nicht-depressiven Patienten zu differenzieren. Im Vergleich zeigen alle Symptome außer „depressive Stimmung“ und „Suizidgedanken“ einen signifikanten Anstieg beim Vergleich der Gruppen ndPD und sdPD. Das Profil der depressiven Symptome in der sdPD-Gruppe weist mit Symptomen wie „Verminderung von Interesse / Freude“ und „Gefühl der Wertlosigkeit“ die typischen Merkmale einer Depression auf. Somit sollten Symptome und Zeichen einer Depression sowie die Beurteilung des Schweregrades einer Depression in die Diagnosekriterien einer SDD eingehen. Gleichzeitig scheinen nicht-motorische Symptome wichtige Hinweise auf eine Depression darzustellen, ohne jedoch eine genauere Beurteilung des Schweregrad beziehungsweise des Progress einer Depression zu ermöglichen.

Um den Schweregrad einer depressiven Verstimmung zu beurteilen, aber auch zum Screening, werden im klinischen Alltag und bei Studien häufig Depressionsskalen angewendet. Validität und Reliabilität gebräuchlicher Depressionsskalen wie des Beck Depressions Inventar (BDI), der Hamilton Depressionsskala (HAM-D) und der Montgomery Åsberg Depressionsskala (MADRS) wurden bei Parkinsonpatienten untersucht und bestätigt. Eine engmaschige, jedoch gleichzeitig möglichst ressourcensparende Verlaufsbeobachtung ist umso wichtiger, wenn man bedenkt, dass eine SDD durchaus als Risikofaktor für die Entwicklung einer Major Depression gilt und etwa ein Viertel der SDD-Patienten innerhalb von zwei Jahren eine MDD entwickelt. Diese Studie legt nun erstmalig Cut-Off-Werte für die Depressionsskalen BDI, HAM-D und MADRS speziell in Bezug auf eine SDD bei Parkinsonpatienten dar. Im Wesentlichen scheinen diese mit denen rein depressiv erkrankter Patienten sowie Parkinsonpatienten mit MDD übereinzustimmen. Ein BDI zwischen neun und 15 Punkten ist daher als wichtiger Hinweis auf eine SDD zu werten. Gleiches gilt für einen HAM-D zwischen sieben und 13 Punkten und einen MADRS zwischen sieben und zwölf Punkten.

## 6 Publikation

Teile dieser Arbeit wurden in folgender Fachzeitschrift veröffentlicht:

Reiff J, Schmidt N, Riebe B, **Breternitz R**, Aldenhoff J, Deuschl G, Witt K. 2011.  
Subthreshold depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26 (9):1741-1744

## 7 Literaturverzeichnis

- Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. 2005a. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 20 (10):1255-1263.
- Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. 2002. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72 (6):708-712.
- Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C. 2005b. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol*, 58 (5):773-776.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. 2001. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*, 56 (6):730-736.
- Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. 2003. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74 (9):1215-1220.
- Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, Cummings JL. 1999. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67 (4):492-496.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. 1990. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res*, 85:119-146.
- Allain H, Pollak P, Neukirch HC. 1993. Symptomatic effect of selegiline in de novo Parkinsonian patients. The French Selegiline Multicenter Trial. *Mov Disord*, 8 Suppl 1:S36-40.
- Allain H, Schuck S, Mauduit N. 2000. Depression in Parkinson's disease. *BMJ*, 320 (7245):1287-1288.
- American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4<sup>th</sup> edition (DSM IV). American Psychiatric Association
- Appleby BS, Duggan PS, Regenbreg A, Rabins PV. 2007. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord*, 22 (12):1722-1728.
- Asberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D, Sedvall G. 1978. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, (271):5-27.
- Bader JP, Hell D. 1998. [Parkinson syndrome and depression]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 66 (7):303-312.
- Barili P, De Carolis G, Zaccheo D, Amenta F. 1998. Sensitivity to ageing of the limbic dopaminergic system: a review. *Mech Ageing Dev*, 106 (1-2):57-92.

- Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, Tolosa E, Weintraub D. 2010. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 9 (6):573-580.
- Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD. 2009. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24 (11):1641-1649.
- Beck AT, Steer RA, Garbin MG. 1988a. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8:77-100.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. 1988b. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*, 56 (6):893-897.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4:561-571.
- Beiske AG, Loge JH, Ronningen A, Svensson E. 2009. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain*, 141 (1-2):173-177.
- Benazzouz A, Gao D, Ni Z, Benabid AL. 2000. High frequency stimulation of the STN influences the activity of dopamine neurons in the rat. *Neuroreport*, 11 (7):1593-1596.
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. 1990. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*, 249 (4975):1436-1438.
- Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Benarroch EE, Wszolek Z, Schenck CH, Mahowald MW, Castillo PR, Del Tredici K, Braak H. 2007. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, 130 (Pt 11):2770-2788.
- Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Constantine GM, Mathis CA, Moore RY. 2007. Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78 (6):641-643.
- Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, Mathis CA, Moore RY, DeKosky ST. 2003. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol*, 60 (12):1745-1748.
- Braak H, Rub U, Gai WP, Del Tredici K. 2003. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm*, 110 (5):517-536.
- Braak H, Braak E, Yilmazer D, Schultz C, de Vos RA, Jansen EN. 1995. Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*, 46:15-31.
- Braak H, Braak E, Yilmazer D, de Vos RA, Jansen EN, Bohl J. 1996. Pattern of brain destruction in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Neural Transm*, 103 (4):455-490.

- 
- Broadhead WE, Blazer DG, George LK, Tse CK. 1990. Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey. *JAMA*, 264 (19):2524-2528.
- Bronnick K, Aarsland D, Larsen JP. 2005. Neuropsychiatric disturbances in Parkinson's disease clusters in five groups with different prevalence of dementia. *Acta Psychiatr Scand*, 112 (3):201-207.
- Brown R, Jahanshahi M. 1995. Depression in Parkinson's disease: a psychosocial viewpoint. *Adv Neurol*, 65:61-84.
- Brown RG, MacCarthy B. 1990. Psychiatric morbidity in patients with Parkinson's disease. *Psychol Med*, 20 (1):77-87.
- Brown RG, MacCarthy B, Gotham AM, Der GJ, Marsden CD. 1988. Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up of 132 cases. *Psychol Med*, 18 (1):49-55.
- Burn DJ. 2002. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17 (3):445-454.
- Cahn-Weiner DA, Grace J, Ott BR, Fernandez HH, Friedman JH. 2002. Cognitive and behavioral features discriminate between Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 15 (2):79-87.
- Chan-Palay V. 1993. Depression and dementia in Parkinson's disease. Catecholamine changes in the locus ceruleus, a basis for therapy. *Adv Neurol*, 60:438-446.
- Chan DK. 2003. The art of treating Parkinson disease in the older patient. *Aust Fam Physician*, 32 (11):927-931.
- Chaudhuri KR. 2001. Autonomic dysfunction in movement disorders. *Curr Opin Neurol*, 14 (4):505-511.
- Chaudhuri KR, Naidu Y. 2008. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J Neurol*, 255 Suppl 5:33-38.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. 2006. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 5 (3):235-245.
- Chopra MP, Zubritsky C, Knott K, Have TT, Hadley T, Coyne JC, Oslin DW. 2005. Importance of subsyndromal symptoms of depression in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13 (7):597-606.
- Coblentz JM, Mattis S, Zingesser LH, Kasoff SS, Wisniewski HM, Katzman R. 1973. Presenile dementia. Clinical aspects and evaluation of cerebrospinal fluid dynamics. *Arch Neurol*, 29 (5):299-308.
- Cohen OS, Vakil E, Tanne D, Nitsan Z, Schwartz R, Hassin-Baer S. 2007. Educational level as a modulator of cognitive performance and neuropsychiatric features in Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol*, 20 (1):68-72.
- Cole K, Vaughan FL. 2005. The feasibility of using cognitive behaviour therapy for depression associated with Parkinson's disease: a literature review. *Parkinsonism Relat Disord*, 11 (5):269-276.



- Cole SA, Woodard JL, Juncos JL, Kogos JL, Youngstrom EA, Watts RL. 1996. Depression and disability in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8 (1):20-25.
- Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL. 2000. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety*, 11 (2):58-65.
- Coulehan JL, Schulberg HC, Block MR, Janosky JE, Arena VC. 1990. Depressive symptomatology and medical co-morbidity in a primary care clinic. *Int J Psychiatry Med*, 20 (4):335-347.
- Cuijpers P, Smit F, Willemse G. 2005. Predicting the onset of major depression in subjects with subthreshold depression in primary care: a prospective study. *Acta Psychiatr Scand*, 111 (2):133-138.
- Cummings JL. 1988. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1 (1):24-36.
- Cummings JL. 1992. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*, 149 (4):443-454.
- Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. 1999. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*, 122 (Pt 8):1437-1448.
- Davis KD, Taub E, Houle S, Lang AE, Dostrovsky JO, Tasker RR, Lozano AM. 1997. Globus pallidus stimulation activates the cortical motor system during alleviation of parkinsonian symptoms. *Nat Med*, 3 (6):671-674.
- de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A. 2000. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology*, 54 (11 Suppl 5):S21-23.
- Diamond SG, Markham CH, Hoehn MM, McDowell FH, Muentner MD. 1987. Multi-center study of Parkinson mortality with early versus later dopa treatment. *Ann Neurol*, 22 (1):8-12.
- Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, Marsh R, Mellick GD. 2010. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord*, 25 (7):838-845.
- Dotchin CL, Jusabani A, Walker RW. 2009. Non-motor symptoms in a prevalent population with Parkinson's disease in Tanzania. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 (6):457-460.
- Drevets WC. 1994. Geriatric depression: brain imaging correlates and pharmacologic considerations. *J Clin Psychiatry*, 55 Suppl A:71-81; discussion 82, 98-100.
- Driver JA, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM, Logroscino G. 2008. Parkinson disease and risk of mortality: a prospective comorbidity-matched cohort study. *Neurology*, 70 (16 Pt 2):1423-1430.
- Ehmann TS, Beninger RJ, Gawel MJ, Riopelle RJ. 1990. Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 3 (1):3-9.

- Ehrt U, Bronnick K, De Deyn PP, Emre M, Tekin S, Lane R, Aarsland D. 2007. Subthreshold depression in patients with Parkinson's disease and dementia--clinical and demographic correlates. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22 (10):980-985.
- Emre M. 2009. Memantine: a new hope for treatment of Lewy body-related dementias? *Lancet Neurol*, 8 (7):594-595.
- Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. 2004. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 351 (24):2509-2518.
- Endler NS, Rutherford A, Denisoff E. 1999. Beck depression inventory: exploring its dimensionality in a nonclinical population. *J Clin Psychol*, 55 (10):1307-1312.
- Factor SA, Feustel PJ, Friedman JH, Comella CL, Goetz CG, Kurlan R, Parsa M, Pfeiffer R. 2003. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology*, 60 (11):1756-1761.
- Fahn S., Elton R., Committee. MotuD. 1987. Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent Developments in Parkinson's Disease*.:153-163, 293-304.
- Fenelon G, Goetz CG, Karenberg A. 2006. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology*, 66 (1):93-98.
- Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. 2000. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, 123 ( Pt 4):733-745.
- Fibiger HC. 1984. The neurobiological substrates of depression in Parkinson's disease: a hypothesis. *Can J Neurol Sci*, 11 (1 Suppl):105-107.
- First M.B. SRL, Gibbon M., Williams J.B.W., . 1995. Structured Clinical Interview for DSM- IV Axis I Disorders. New York New York State Psychiatric Institute
- Forsell Y. 2007. A three-year follow-up of major depression, dysthymia, minor depression and subsyndromal depression: results from a population-based study. *Depress Anxiety*, 24 (1):62-65.
- Friedman A, Sienkiewicz J. 1991. Psychotic complications of long-term levodopa treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 84 (2):111-113.
- Frisina PG, Haroutunian V, Libow LS. 2009. The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 (2):144-148.
- Frisina PG, Borod JC, Foldi NS, Tenenbaum HR. 2008. Depression in Parkinson's disease: health risks, etiology, and treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 4 (1):81-91.
- Gardner R, Jr., Oliver-Munoz S, Fisher L, Empting L. 1981. Mattis Dementia Rating Scale: internal reliability study using a diffusely impaired population. *J Clin Neuropsychol*, 3 (3):271-275.
- Gibb WR, Lees AJ. 1991. Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 54 (5):388-396.

- Goetz CG, Fan W, Leurgans S, Bernard B, Stebbins GT. 2006. The malignant course of "benign hallucinations" in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 63 (5):713-716.
- Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L. 2004. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*, 19 (9):1020-1028.
- Gonda X, Juhasz G, Laszik A, Rihmer Z, Bagdy G. 2005. Subthreshold depression is linked to the functional polymorphism of the 5HT transporter gene. *J Affect Disord*, 87 (2-3):291-297.
- Halliday GM, Blumbergs PC, Cotton RG, Blessing WW, Geffen LB. 1990. Loss of brainstem serotonin- and substance P-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain Res*, 510 (1):104-107.
- Hamilton A. 1969. Diagnosis and rating of anxiety. *British Journal of Psychiatry, Special Publication 3*::76-79.
- Hamilton M. 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23:56-62.
- Hantz P, Caradoc-Davies G, Caradoc-Davies T, Weatherall M, Dixon G. 1994. Depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*, 151 (7):1010-1014.
- Hobson DE, Lang AE, Martin WR, Razmy A, Rivest J, Fleming J. 2002. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA*, 287 (4):455-463.
- Hoehn MM, Yahr MD. 1967. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17 (5):427-442.
- Hoogendijk WJ, Sommer IE, Tissingh G, Deeg DJ, Wolters EC. 1998. Depression in Parkinson's disease. The impact of symptom overlap on prevalence. *Psychosomatics*, 39 (5):416-421.
- Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. 2006. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 13 (11):1186-1202.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. 1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55 (3):181-184.
- Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. 1997. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing*, 26 (5):353-357.
- Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. 1992. Service utilization and social morbidity associated with depressive symptoms in the community. *JAMA*, 267 (11):1478-1483.
- Jost WH. 2003. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol*, 250 Suppl 1:128-30.

- Judd LL, Akiskal HS, Paulus MP. 1997. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *J Affect Disord*, 45 (1-2):5-17; discussion 17-18.
- Judd LL, Rapaport MH, Paulus MP, Brown JL. 1994. Subsyndromal symptomatic depression: a new mood disorder? *J Clin Psychiatry*, 55 Suppl:18-28.
- Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-Tari S, Soczynska JK, Ketter TA. 2008. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord*, 10 (1):1-37.
- Kostic VS, Filipovic SR, Lecic D, Momcilovic D, Sokic D, Sternic N. 1994. Effect of age at onset on frequency of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57 (10):1265-1267.
- Kraybill ML, Larson EB, Tsuang DW, Teri L, McCormick WC, Bowen JD, Kukull WA, Leverenz JB, Cherrier MM. 2005. Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. *Neurology*, 64 (12):2069-2073.
- Kruskal WH, Wallis WA. 1952. Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *Journal of the American Statistical Association*, Vol 47, No 260, pp 583-621
- Kumar R, Lozano AM, Sime E, Halket E, Lang AE. 1999. Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology*, 53 (3):561-566.
- Leentjens AF, Verhey FR, Luijckx GJ, Troost J. 2000a. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 15 (6):1221-1224.
- Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilmink FW. 2000b. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 15 (7):644-649.
- Leentjens AF, Marinus J, Van Hilten JJ, Lousberg R, Verhey FR. 2003. The contribution of somatic symptoms to the diagnosis of depressive disorder in Parkinson's disease: a discriminant analytic approach. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 15 (1):74-77.
- Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. 1988. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*, 11 (6):512-519.
- Lehrl S. 1977. *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B*. Erlangen: Straube.
- Lehrl S, Triebig G, Fischer B. 1995. Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand*, 91 (5):335-345.
- Lemke MR. 2008. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 15 Suppl 1:21-25.
- Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ. 1988. Parkinson's disease and depression: psychometric properties of the Beck Depression Inventory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51 (11):1401-1404.

- 
- Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Craig AH, Paulsen JS, Litvan I. 1998. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 10 (3):314-319.
- Lieberman A. 1998. Managing the neuropsychiatric symptoms of Parkinson's disease. *Neurology*, 50 (6 Suppl 6):S33-38; discussion S44-38.
- Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell J, Benabid AL, Frackowiak R. 1997. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 42 (3):283-291.
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL. 1995. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*, 345 (8942):91-95.
- Liu CY, Wang SJ, Fuh JL, Lin CH, Yang YY, Liu HC. 1997. The correlation of depression with functional activity in Parkinson's disease. *J Neurol*, 244 (8):493-498.
- Lyness JM, King DA, Cox C, Yoediono Z, Caine ED. 1999. The importance of subsyndromal depression in older primary care patients: prevalence and associated functional disability. *J Am Geriatr Soc*, 47 (6):647-652.
- Lyness JM, Kim J, Tang W, Tu X, Conwell Y, King DA, Caine ED. 2007. The clinical significance of subsyndromal depression in older primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 15 (3):214-223.
- M. D. Lezak, D. B. Howieson, Loring DW. 2004. *Neuropsychological Assessment* Oxford University Press.
- M. Gerlach HR, P. Riederer. 2007. *Die Parkinson-Krankheit - Grundlagen, Klinik, Therapie*.
- Maricle RA, Nutt JG, Carter JH. 1995. Mood and anxiety fluctuation in Parkinson's disease associated with levodopa infusion: preliminary findings. *Mov Disord*, 10 (3):329-332.
- Marsh L. 2000. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Psychosomatics*, 41 (1):15-23.
- Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B. 2006. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord*, 21 (2):148-158.
- Martinez-Martin P, Damian J. 2010. Parkinson disease: Depression and anxiety in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 6 (5):243-245.
- Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Gracia LM, Gomez JB, Martinez-Sarries J, Bermejo F. 1994. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord*, 9 (1):76-83.
- Matsui H, Takahashi R. 2009. [Pathological mechanisms of Parkinson's disease]. *Brain Nerve*, 61 (4):441-446.
- Mattis S. 1976. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient.: In L. Bellak & T.B. Karasu (Eds.), *Geriatric psychiatry*. New York: Grune & Stratton.

- Mattis S. 1988. Dementia Rating Scale. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources Inc.
- Mayberg HS, Solomon DH. 1995. Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. *Adv Neurol*, 65:49-60.
- Mayeux R, Stern Y, Cote L, Williams JB. 1984. Altered serotonin metabolism in depressed patients with parkinson's disease. *Neurology*, 34 (5):642-646.
- Mayeux R, Stern Y, Sano M, Williams JB, Cote LJ. 1988. The relationship of serotonin to depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 3 (3):237-244.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M. 2005. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65 (12):1863-1872.
- Meara J, Hobson P. 1998. Depression, anxiety and hallucinations in Parkinson's disease. *Elder Care*, 10 (4):suppl 4-5.
- Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS. 1993. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry*, 34 (7):465-470.
- Menza MA, Sage J, Marshall E, Cody R, Duvoisin R. 1990. Mood changes and "on-off" phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 5 (2):148-151.
- Miyoshi K, Ueki A, Nagano O. 1996. Management of psychiatric symptoms of Parkinson's disease. *Eur Neurol*, 36 Suppl 1:49-48.
- Montgomery SA, Asberg M. 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 134:382-389.
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. 2005. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65 (8):1239-1245.
- Nation DA, Katzen HL, Papapetropoulos S, Scanlon BK, Levin BE. 2009. Subthreshold depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 24 (9):937-943.
- Nielsen MS, Sorensen JC, Bjarkam CR. 2009. The substantia nigra pars compacta of the Gottingen minipig: an anatomical and stereological study. *Brain Struct Funct*, 213 (4-5):481-488.
- Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM, Andersen PK, Bolwig TG. 2002. Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatr Scand*, 106 (3):202-211.
- Nuti A, Ceravolo R, Piccinni A, Dell'Agnello G, Bellini G, Gambaccini G, Rossi C, Logi C, Dell'Osso L, Bonuccelli U. 2004. Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol*, 11 (5):315-320.
- Olanow CW. 1996. A 61-year-old man with Parkinson's disease. *JAMA*, 275 (9):716-722.
- Olanow CW, Watts RL, Koller WC. 2001. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*, 56 (11 Suppl 5):S1-S88.

- Olanow CW, Hauser RA, Gauger L, Malapira T, Koller W, Hubble J, Bushenbark K, Lilienfeld D, Esterlitz J. 1995. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 38 (5):771-777.
- Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Mancini F, Marchioni E, Tassorelli C, Terzaghi M, Ossola M, Martignoni E, Moglia A, Nappi G. 2005. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 20 (11):1439-1448.
- Papapetropoulos S, Argyriou AA, Ellul J. 2005. Factors associated with drug-induced visual hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol*, 252 (10):1223-1228.
- Papapetropoulos S, Ellul J, Argyriou AA, Chroni E, Lekka NP. 2006. The effect of depression on motor function and disease severity of Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*, 108 (5):465-469.
- Parent A, Hazrati LN. 1995. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev*, 20 (1):91-127.
- Parkinson J. 2002. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14 (2):223-236; discussion 222.
- Paulus W, Jellinger K. 1991. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 50 (6):743-755.
- Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. 1995. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res*, 4 (3):241-248.
- Pincus HA, Davis WW, McQueen LE. 1999. 'Subthreshold' mental disorders. A review and synthesis of studies on minor depression and other 'brand names'. *Br J Psychiatry*, 174:288-296.
- Poewe W, Luginger E. 1999. Depression in Parkinson's disease: impediments to recognition and treatment options. *Neurology*, 52 (7 Suppl 3):S2-6.
- Poewe W, Wolters E, Emre M, Onofrij M, Hsu C, Tekin S, Lane R. 2006. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Mov Disord*, 21 (4):456-461.
- Post B, Merkus MP, de Haan RJ, Speelman JD. 2007. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord*, 22 (13):1839-1851; quiz 1988.
- Rapaport MH, Judd LL. 1998. Minor depressive disorder and subsyndromal depressive symptoms: functional impairment and response to treatment. *J Affect Disord*, 48 (2-3):227-232.
- Reijnders JS, Ehart U, Lousberg R, Aarsland D, Leentjens AF. 2009. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 (5):379-382.
- Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. 2005. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, 128 (Pt 6):1314-1322.

- Richard IH. 2005. Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol*, 96:42-55.
- Richard IH, Kurlan R. 1997. A survey of antidepressant drug use in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Neurology*, 49 (4):1168-1170.
- Richard IH, Schiffer RB, Kurlan R. 1996. Anxiety and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8 (4):383-392.
- Richard IH, Kurlan R, Tanner C, Factor S, Hubble J, Suchowersky O, Waters C. 1997. Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Neurology*, 48 (4):1070-1077.
- Robins AH. 1976. Depression in patients with Parkinsonism. *Br J Psychiatry*, 128:141-145.
- Rye DB, Bliwise DL, Dihenia B, Gurecki P. 2000. FAST TRACK: daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J Sleep Res*, 9 (1):63-69.
- Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. 2000. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69 (3):308-312.
- Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, Weintraub D, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG. 2007. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*, 22 (8):1077-1092.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
- Sherbourne CD, Wells KB, Hays RD, Rogers W, Burnam MA, Judd LL. 1994. Subthreshold depression and depressive disorder: clinical characteristics of general medical and mental health specialty outpatients. *Am J Psychiatry*, 151 (12):1777-1784.
- Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. 2000. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord*, 15 (4):669-677.
- Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. 2002. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 8 (3):193-197.
- Siegfried J, Taub E, Wellis GN. 1999. Long-term electrostimulation of the ventroposterolateral pallidum in the treatment of Parkinson's disease. *Adv Neurol*, 80:623-626.
- Simuni T. 2004. Somnolence and other sleep disorders in Parkinson's disease: the challenge for the practicing neurologist. *Neurol Clin*, 22 (3 Suppl):S107-126.
- Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. 2001. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 13 (2):187-196.



- Slawek J, Derejko M, Lass P. 2005. Factors affecting the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's disease--a cross-sectional study in an outpatient clinic attendees. *Parkinsonism Relat Disord*, 11 (7):465-468.
- Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, Reichmann H. 2004. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord*, 19 (10):1196-1202.
- Starkstein SE, Preziosi TJ, Forrester AW, Robinson RG. 1990a. Specificity of affective and autonomic symptoms of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53 (10):869-873.
- Starkstein SE, Preziosi TJ, Bolduc PL, Robinson RG. 1990b. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis*, 178 (1):27-31.
- Starkstein SE, Robinson RG, Berthier ML, Parikh RM, Price TR. 1988. Differential mood changes following basal ganglia vs thalamic lesions. *Arch Neurol*, 45 (7):725-730.
- Starkstein SE, Berthier ML, Bolduc PL, Preziosi TJ, Robinson RG. 1989. Depression in patients with early versus late onset of Parkinson's disease. *Neurology*, 39 (11):1441-1445.
- Starkstein SE, Bolduc PL, Mayberg HS, Preziosi TJ, Robinson RG. 1990c. Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: a follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53 (7):597-602.
- Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. 1992. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55 (5):377-382.
- Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Teson A, Sabe L, Merello M, Leiguarda R. 1998. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord*, 13 (1):29-33.
- Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Laake K, Cummings JL. 1997. Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 54 (5):625-630.
- Taylor AE, Saint-Cyr JA. 1990. Depression in Parkinson's disease: reconciling physiological and psychological perspectives. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2 (1):92-98.
- Trojanowski JQ, Lee VM. 1998. Aggregation of neurofilament and alpha-synuclein proteins in Lewy bodies: implications for the pathogenesis of Parkinson disease and Lewy body dementia. *Arch Neurol*, 55 (2):151-152.
- Villeneuve S, Rodrigues-Brazete J, Joncas S, Postuma RB, Latreille V, Gagnon JF. 2011. Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 31 (3):210-217.
- Visser M, Leentjens AF, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. 2006. Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21 (5):668-672.
- Volkman J, Herzog J, Kopper F, Deuschl G. 2002. Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov Disord*, 17 Suppl 3:S181-187.

- 
- Volkman J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, Sturm V. 2001. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology*, 56 (4):548-551.
- von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Botzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. 2005. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*, 15 (4):473-490.
- Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. 2003. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 16 (3):178-183.
- Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. 2004. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc*, 52 (5):784-788.
- Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. 2006. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 63 (7):969-973.
- Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, Berry S, Greenfield S, Ware J. 1989. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA*, 262 (7):914-919.
- Wenzelburger R, Zhang BR, Pohle S, Klebe S, Lorenz D, Herzog J, Wilms H, Deuschl G, Krack P. 2002. Force overflow and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain*, 125 (Pt 4):871-879.
- Zhang ZX, Roman GC. 1993. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology*, 12 (4):195-208.

## 8 Anhang

### Hoehn und Yahr

#### Teil VI Modifizierte Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr

Stadium 0	=	Keine Hinweise für Erkrankung
Stadium 1	=	Einseitige Erkrankung
Stadium 1,5	=	Einseitige plus axiale Beteiligung
Stadium 2	=	Beidseitige Erkrankung ohne Beeinträchtigung des Gleichgewichts
Stadium 2,5	=	Leichte beidseitige Erkrankung, fällt beim Nachhintenziehen nicht um
Stadium 3	=	Leicht bis mäßige beidseitige Erkrankung; Haltungsstörungen; körperlich unabhängig
Stadium 4	=	Schwere Behinderung; kann noch ohne Hilfe Gehen und Stehen
Stadium 5	=	Ohne Hilfe auf den Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig

### UPDRS Teil III

#### Teil III Untersuchung der Motorik

##### 18.) Sprache:

0= Normal	0	<input type="checkbox"/>	0	<input type="checkbox"/>
1= Leichter Verlust an Ausdruck, Deutlichkeit und/oder Lautstärke	1	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>
2= Monoton, verwaschen aber verständlich; mäßig beeinträchtigt	2	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>
3= Deutlich beeinträchtigt, schwer verständlich	3	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>
4= Unverständlich	4	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>

##### 19.) Gesichtsausdruck

0= Normal	0	<input type="checkbox"/>	0	<input type="checkbox"/>
1= Minimale Hypomimie, könnte als „Poker Face“ noch normal sein	1	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>
2= Leichte aber sichere Verminderung des Gesichtsausdruckes	2	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>
3= Mäßige Hypomimie; der Mund ist zeitweise nicht geöffnet	3	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>
4= Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht; der Mund steht mindestens ½ cm offen	4	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>

##### 20.) Ruhetremor:

	Arme re. li..	Beine re. li..	Kopf	Arme re. li..	Beine re. li..	Ko
0= Nicht vorhanden	0 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
1= Leicht und selten vorhanden	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2= Geringe Amplitude und ständig vorhanden. Oder mäßige Amplitude aber nur zeitweise vorhanden	2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3= Mäßige Amplitude und meist vorhanden	3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
4= Große Amplitude und meist vorhanden	4 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

##### 21.) Halte- und Aktionstremor

	Arme re. li..	Arme re. li..
0= Nicht vorhanden	0 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1= Leicht, nur bei Willkürbewegungen vorhanden	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2= Mäßige Amplitude, bei Willküraktivität vorhanden	2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3= Mäßige Amplitude, bei Willküraktivität und bei Halteinnervation vorhanden	3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4= Große Amplitude, behindert beim Essen	4 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

##### 22.) Rigor: (beurteilt aufgrund passiver Bewegung der großen Gelenke, während der Patient entspannt sitzt. Das „Zahnrad- phänomen“ wird vernachlässigt)

	Arme re. li..	Beine re. li.	Kopf	Arme re. li..	Beine re. li.	Ko
0= Nicht vorhanden	0 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
1= Leicht oder nur feststellbar, wenn durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen provoziert	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2= Leichter bis mäßiger Rigor	2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3= Starker Rigor, aber die Endstellung der Gelenke wird ohne Schwierigkeiten erreicht	3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	



0= Normal	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
1= Retropulsion, fängt sich aber ohne Hilfe	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
2= Keine Ausgleichsbewegung, würde fallen, wenn nicht vom Untersucher aufgefangen	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
3= Sehr unsicher, verliert leicht spontan das Gleichgewicht	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
4= Kann ohne Hilfe nicht stehen	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
<b>31.) Bradykinese:</b> (Gesamteindruck aus Langsamkeit, Zögern, vermindertem Mitschwingen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsverarmung)		
0= Nicht vorhanden	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
1= Minimale Verlangsamung, die Bewegungen erhalten dadurch einen überlegten Charakter; könnte bei manchen älteren Menschen normal sein. Reduzierte Bewegungsamplitude ist möglich	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
2= Leichte Verlangsamung und Verarmung der Bewegung, die eindeutig pathologisch ist. Alternativ etwas verminderte Bewegungsamplitude	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
3= Mäßige Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
4= Ausgeprägte Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

**Teil III**  
(Motorik)

**links**

(Items 20-26)

**rechts**

(Items 20-26)

**bilateral**

(Items 18, 19 +27-31)

**gesamt**



## STRUKTURIERTES INTERVIEW FÜR MONTGOMERY-ASBERG DEPRESSION RATING SCALE (MADRS)

Bitte kreuzen Sie im Arztbogen an, wie Sie den Patienten hinsichtlich sichtbarer Traurigkeit, Schlaflosigkeit etc. einschätzen. Als Basis Ihrer Beobachtung dienen die jeweils nebenstehenden Leitfragen. Bitte schätzen Sie ein, ob der Patient der genauen Beschreibung eines Symptoms (0,2,4,6) zuzuordnen ist oder dazwischen liegt (1,3,5).

Leitfragen	Symptom
<p><b><u>Die Beurteilung basiert auf der Beobachtung während des Interviews.</u></b></p>	<p><b><u>Sichtbare Traurigkeit</u></b></p> <p><b>0</b> <u>Keine Traurigkeit.</u></p> <p><b>1</b></p> <p><b>2</b> <u>Sieht niedergeschlagen aus, ist aber ohne Schwierigkeiten aufzuheitern.</u></p> <p><b>3</b></p> <p><b>4</b> <u>Wirkt die meiste Zeit traurig und unglücklich.</u></p> <p><b>5</b></p> <p><b>6</b> <u>Sieht die ganze Zeit über traurig und unglücklich aus. Extreme Niedergeschlagenheit.</u></p>
<p>Wie war Ihre Stimmung in der vergangenen Woche? Haben Sie sich niedergeschlagen oder bedrückt gefühlt? Traurig? Hoffnungslos?</p> <p>Wie oft hatten Sie in der letzten Woche ein Gefühl, das Sie so oder so ähnlich bezeichnen würden? Jeden Tag? Den ganzen Tag?</p> <p>Haben Sie geweint?</p> <p>Fühlen Sie sich besser, wenn erfreuliche Dinge passieren? (oft, gelegentlich, niemals)?</p> <p>Kann ein guter Witz Ihre Stimmung bessern?</p> <p>Gibt es irgendetwas, das vielleicht auch nur kurzfristig Ihre Stimmung bessert?</p>	<p><b><u>Berichtete Traurigkeit</u></b></p> <p><b>0</b> <u>Vorübergehende Traurigkeit je nach den Umständen.</u></p> <p><b>1</b></p> <p><b>2</b> <u>Traurig oder mutlos, jedoch ohne Schwierigkeiten aufzumuntern.</u></p> <p><b>3</b></p> <p><b>4</b> <u>Intensives Gefühl der Traurigkeit/ Hoffnungslosigkeit. Stimmung jedoch immer noch durch äußere Umstände beeinflussbar.</u></p> <p><b>5</b></p> <p><b>6</b> <u>Andauernde oder unveränderte Traurigkeit, Mutlosigkeit oder Hoffnungslosigkeit.</u></p>
<p>Haben Sie sich in der vergangenen Woche angespannt oder nervös gefühlt?</p> <p>Waren Sie sehr beunruhigt wegen kleiner, unwichtiger Dinge, die Sie normalerweise nicht beunruhigen würden?</p> <p>Falls JA: Was, zum Beispiel?</p> <p>Wie oft haben Sie sich angespannt oder gereizt gefühlt? Konnten Sie mit dieser Spannung umgehen? Hatten Sie Panikattacken?</p>	<p><b><u>Innere Spannung</u></b></p> <p><b>0</b> <u>Leicht. Nur vorübergehende innere Spannung.</u></p> <p><b>1</b></p> <p><b>2</b> <u>Gelegentlich Gefühl von Missbehagen und Gereiztheit</u></p> <p><b>3</b></p> <p><b>4</b> <u>Anhaltendes Gefühl innerer Spannung oder Erregung. Kurzzeitige Panikanfälle, die der Patient nur mit Mühe beherrscht.</u></p> <p><b>5</b></p> <p><b>6</b> <u>Nicht beherrschbare Angst oder Erregung. Überwältigende Panik.</u></p>
<p>„Wie haben Sie in letzter Zeit geschlafen?“</p> <p>„Hatten Sie Schwierigkeiten, zu Beginn der Nacht einzuschlafen? (Direkt nach dem Zubettgehen, wie lange haben Sie gebraucht, um einzuschlafen?)“</p> <p>„Wie viele Nächte in der vergangenen Woche hatten Sie Schwierigkeiten einzuschlafen?“</p> <p>„Sind Sie während der vergangenen Woche mitten in der Nacht aufgewacht?“</p> <p><b><u>falls früh:</u></b></p> <p>„Stehen Sie aus dem Bett auf?“ „Was machen Sie dann?“ (geht nur ins Bad?) „Wenn Sie wieder ins Bett gehen, können Sie dann wieder direkt einschlafen?“ „Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Schlaf in einigen Nächten unruhig oder gestört war?“</p> <p>„Zu welcher Zeit am Morgen sind Sie in der vergangenen Woche endgültig aufgewacht?“</p> <p><b><u>falls früh:</u></b> „Durch den Wecker oder von alleine?“ „Zu welcher Zeit wachen Sie normalerweise auf (bevor Sie depressiv oder manisch wurden)?“ „Schlafen Sie mindestens 2 Stunden weniger als gewöhnlich?“ „Schlafen Sie mindestens 3 Stunden pro Nacht?“</p>	<p><b><u>Schlaflosigkeit</u></b></p> <p><b>0</b> <u>Schläft wie gewöhnlich</u></p> <p><b>1</b></p> <p><b>2</b> <u>Leichte Schwierigkeiten einzuschlafen. Oberflächlicher, unruhiger Schlaf. Geringfügig verkürzte Schlafdauer</u></p> <p><b>3</b></p> <p><b>4</b> <u>Schlaf mindestens 2 Stunden verkürzt oder unterbrochen</u></p> <p><b>5</b></p> <p><b>6</b> <u>Weniger als 2-3 Stunden Schlaf</u></p>
<p>Wie war Ihr Appetit in der vergangenen Woche?</p> <p>Wie war Ihr Appetit im Vergleich zu Ihrem normalen Appetit?</p> <p>Mussten Sie sich selbst zwingen zu essen?</p> <p>Mussten andere Personen Sie zum Essen drängen?</p>	<p><b><u>Appetitverlust</u></b></p> <p><b>0</b> <u>Normaler oder verstärkter Appetit</u></p> <p><b>1</b></p> <p><b>2</b> <u>Geringfügige Appetitminderung</u></p> <p><b>3</b></p> <p><b>4</b> <u>Kein Appetit. Nahrung wie ohne Geschmack</u></p> <p><b>5</b></p> <p><b>6</b> <u>Nur mit Überredung zum Essen zu bewegen</u></p>

<p>Haben Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren oder Ihre Gedanken zu sammeln? Haben Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren, wenn Sie sich unterhalten oder lesen?</p>	<p><u>Konzentrationschwierigkeiten</u> <b>0</b> <u>Keine Konzentrationschwierigkeiten</u> <b>1</b> <b>2</b> <u>Gelegentlich Schwierigkeiten, die eigenen Gedanken zu sammeln</u> <b>3</b> <b>4</b> <u>Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren und Gedanken festzuhalten, wodurch die Fähigkeiten zu lesen oder sich zu unterhalten reduziert sind</u> <b>5</b> <b>6</b> <u>Nicht in der Lage, ohne Schwierigkeiten zu lesen oder ein Gespräch zu führen</u></p>
<p>Haben Sie Schwierigkeiten, Dinge zu beginnen? Haben Sie Schwierigkeiten, auch einfache Routinetätigkeiten zu beginnen?</p>	<p><u>Untätigkeit</u> <b>0</b> <u>Nahezu keine Schwierigkeiten, „in Schwung zu kommen“, keine Trägheit</u> <b>1</b> <b>2</b> <u>Schwierigkeiten aktiv zu werden</u> <b>3</b> <b>4</b> <u>Schwierigkeiten, einfache Routinetätigkeiten in Angriff zu nehmen, Ausführung mit Mühe</u> <b>5</b> <b>6</b> <u>Vollständige Untätigkeit. Unfähig, ohne Hilfe etwas zu tun</u></p>
<p>Womit haben Sie in der vergangenen Woche Ihre Zeit verbracht (wenn Sie nicht bei der Arbeit waren?) Waren Sie an den Dingen interessiert oder mussten Sie sich dazu zwingen, sie zu machen? Haben Sie mit Dingen aufgehört, die Sie sonst gemacht haben? Falls JA: Warum? Gibt es etwas, auf das Sie sich freuen? Haben Sie Gefühle für Freunde oder Angehörige verloren?</p>	<p><u>Gefühllosigkeit</u> <b>0</b> <u>Normales Interesse für Umgebung oder andere Menschen</u> <b>1</b> <b>2</b> <u>Vermindertes Interesse für Aktivitäten, die vorher Freude bereiteten</u> <b>3</b> <b>4</b> <u>Verlust des Interesses an der Umgebung, Verlust der Gefühle für Freunde und Angehörige</u> <b>5</b> <b>6</b> <u>Die Erfahrung der Gefühllosigkeit, Unfähigkeit, Ärger, Trauer oder Freude zu empfinden. Vollständiger oder als schmerzhaft empfundener Verlust des Gefühls für nahe Verwandte und Freunde</u></p>
<p>Waren Sie sich selbst gegenüber besonders kritisch? Haben Sie das Gefühl, dass Sie etwas verkehrt gemacht haben oder andere enttäuscht haben? Haben Sie sich schuldig gefühlt, etwas getan zu haben oder etwas nicht getan zu haben? Sind Sie pessimistisch im Hinblick auf die Zukunft? Wie oft fühlen Sie sich so?</p>	<p><u>Pessimistische Gedanken</u> <b>0</b> <u>Keine pessimistischen Gedanken</u> <b>1</b> <b>2</b> <u>Zeitweise Gedanken, „versagt zu haben“, Selbstvorwürfe und Selbsterniedrigungen</u> <b>3</b> <b>4</b> <u>Beständige Selbstanklagen. Eindeutige, aber logisch noch haltbare Schuld- und Versündigungsideen. Zunehmend pessimistisch im Bezug auf die Zukunft</u> <b>5</b> <b>6</b> <u>Verarmungswahn, Reuegefühl, nicht wiedergut-zumachende Sünden und Schuld. Selbstanklagen, die logisch absurd, jedoch unkorrigierbar sind.</u></p>
<p>Hatten Sie in der vergangenen Woche den Gedanken, dass das Leben sich nicht lohnt und dass Sie besser tot wären? Haben Sie daran gedacht, sich selbst zu verletzen oder sogar sich selbst zu töten? Falls JA: Woran haben Sie gedacht? Haben Sie tatsächlich etwas getan, um sich selbst zu verletzen? Wie oft denken Sie an Selbstmord?</p>	<p><u>Selbstmordgedanken</u> <b>0</b> <u>Freude am Leben oder die Ansicht, dass man im Leben die Dinge nehmen muss, wie sie kommen</u> <b>1</b> <b>2</b> <u>Lebensmüde, nur zeitweise Selbstmordgedanken</u> <b>3</b> <b>4</b> <u>Lieber tot. Selbstmordgedanken sind häufig. Selbstmord wird als möglicher Ausweg angesehen, jedoch keine genauen Pläne oder Absichten</u> <b>5</b> <b>6</b> <u>Deutliche Selbstmordpläne/-absichten, falls sich eine Gelegenheit bietet. Aktive Vorbereitung zum Selbstmord.</u></p>

### Fragebogen zur Lebensqualität (PDQ-39)

Bitte lesen Sie sich die folgenden Fragen genau durch und kreuzen Sie die Antwort an, die am ehesten auf Sie zutrifft.

Datum (dd.mm.yy): |\_\_|\_|.|\_|\_|\_|.|\_|\_|\_|\_|

Wie oft haben Sie im letzten Monat wegen Ihrer Parkinsonerkrankung ...	Niemals	Selten	Manchmal	häufig	immer
1. Schwierigkeiten gehabt, Freizeitaktivitäten, die Sie gern machen würden, auszuüben?					
2. Schwierigkeiten gehabt, Ihren Haushalt zu versorgen?					
3. Schwierigkeiten gehabt, Einkaufstaschen zu tragen?					
4. Probleme gehabt, ungefähr 1 km zu gehen?					
5. Probleme gehabt, ungefähr 100 m zu gehen?					
6. Probleme gehabt, sich im Haus so zu bewegen, wie Sie wollten?					
7. Probleme gehabt, sich in der Öffentlichkeit zu bewegen?					
8. eine Begleitperson gebraucht, um sich außer Haus zu bewegen?					
9. Angst oder Sorgen gehabt, dass Sie in der Öffentlichkeit hinfallen?					
10. das Gefühl gehabt, mehr an das Haus gebunden zu sein?					
11. Schwierigkeiten gehabt, sich selbst zu waschen?					
12. Schwierigkeiten gehabt, sich selbst anzuziehen?					
13. Probleme gehabt, Knöpfe zu schließen oder Schnürsenkel zu binden?					
14. Probleme gehabt, deutlich zu schreiben?					
15. Schwierigkeiten gehabt, Ihr Essen klein zu schneiden?					
16. Schwierigkeiten gehabt, ein Getränk zu halten, ohne es zu verschütten?					
17. sich niedergeschlagen oder deprimiert gefühlt?					
18. sich isoliert oder einsam gefühlt?					
19. sich verärgert oder verbittert gefühlt?					
20. sich den Tränen nahe gefühlt?					
21. sich ängstlich gefühlt?					



<b>Wie oft haben Sie im letzten Monat wegen Ihrer Parkinsonerkrankung ...</b>	<b>Niemals</b>	<b>Selten</b>	<b>Manchmal</b>	<b>häufig</b>	<b>immer</b>
22. sich isoliert oder einsam gefühlt?					
23. sich verärgert oder verbittert gefühlt?					
24. sich den Tränen nahe gefühlt?					
25. sich ängstlich gefühlt?					
26. sich Sorgen über die Zukunft gemacht?					
27. das Gefühl gehabt, Ihre Parkinsonerkrankung vor anderen verheimlichen zu müssen?					
28. Situationen vermieden, die mit dem Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit verbunden waren?					
29. sich in der Öffentlichkeit wegen Ihrer Erkrankung geschämt?					
30. sich Sorgen über die Reaktion anderer Ihnen gegenüber gemacht?					
31. Probleme im Verhältnis mit Ihnen nahe stehenden Menschen gehabt?					
32. nicht die Unterstützung erhalten, die Sie von Ihrem (Ehe-)Partner benötigt hätten?					
33. nicht die Unterstützung erhalten, die Sie von Ihren Verwandten oder engen Freunden benötigt hätten?					
34. das Problem gehabt, tagsüber unerwartet einzuschlafen?					
35. Probleme gehabt, sich zu konzentrieren (z.B. beim Lesen oder Fernsehen)?					
36. das Gefühl gehabt, dass Sie ein schlechtes Gedächtnis hätten?					
37. schlechte Träume oder Halluzinationen gehabt?					
38. Schwierigkeiten mit dem Sprechen gehabt?					
39. sich außer Stande gefühlt, mit anderen richtig zu kommunizieren?					
40. den Eindruck gehabt, von anderen nicht beachtet zu werden?					
41. Schmerzhaftes Muskelkrämpfe gehabt?					
42. Schmerzen in den Gelenken oder anderen Körperteilen gehabt?					
43. Sich unangenehm heiß oder kalt gefühlt?					

### Beck Angst Inventar (BAI)

Auf dieser Seite finden Sie eine Aufstellung von Empfindungen, die vorkommen können, wenn man ängstlich ist. Bitte lesen Sie alles sorgfältig durch. Geben Sie jeweils an, wie sehr Sie durch jede dieser Empfindungen in **der letzten Woche, einschließlich heute**, belastet waren, indem Sie ein Kreuz in die zutreffende Spalte machen. Bitte vergessen Sie nicht, das heutige Datum einzutragen.

**0 Gar nicht**

**1 Wenig** (störte mich nicht sehr)

**2 Mittel** (Es war sehr unangenehm, aber ich konnte es aushalten)

**3 Stark** (Ich konnte es kaum aushalten)

Datum: I __ II __ I. I __ I. I __ I. I __ II __ I	Gar nicht	Wenig	Mittel	Stark
1. Taubheit oder Kribbeln				
2. Hitzegefühle				
3. Weiche Knie / Beine				
4. Unfähig, mich zu entspannen				
5. Befürchtung des Schlimmsten				
6. Schwindlig oder Benommen				
7. Herzrasen oder -klopfen				
8. Wacklig oder Schwankend				
9. Schrecken				
10. Nervös				
11. Erstickungsgefühle				
12. Zitternde Hände				
13. Zittrig				
14. Angst, die Kontrolle zu verlieren				
15. Atembeschwerden				
16. Angst, zu sterben				
17. Furchtsam				
18. Magen- oder Darmbeschwerden				
19. Schwächegefühl				
20. Glühendes Gesicht				
21. Schwitzen (nicht wegen Hitze)				
<b>Gesamtsumme (BAI):</b>				

## Beck Depressions Inventar (BDI)

Bitte lesen Sie jeweils die Aussagen einer Gruppe sorgfältig durch. Kreuzen Sie dann die Aussage an, die am besten beschreibt, wie Sie sich **im vergangenen Monat** gefühlt haben. Sie können auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie bitte immer alle Aussagen einer Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

### A

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

### B

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

### C

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

### D

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

### E

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

### F

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

### G

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

### H

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

### I

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

### J

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

### K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.

- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

**L**

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

**M**

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

**N**

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

**O**

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

**P**

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

**Q**

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

**R**

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

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen

ρ ja    ρ nein

**S**

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

**T**

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

**U**

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

## Mattis Demenz Skala (MDRS)

<b><u>I. Aufmerksamkeit und Konzentration</u></b>	Punkte	MAX.
<b>A. Zahlenreihen</b> Vorwärts: 25, 316, 4792 Rückwärts: 14, 539, 8593		(8)
<b>B. Befolgen von 2 aufeinanderfolgenden Befehlen:</b> 1. Öffnen Sie den Mund und schließen Sie die Augen 2. Strecken Sie die Zunge heraus und heben Sie die Hand.  (1 Punkt für jede richtige Aufgabe)		(2)

Falls der Patient beide Aufgaben richtig erfüllt, können C und D übersprungen und maximal bewertet werden.

	Punkte	MAX.
<b>C. Befolgen eines verbalen Befehls:</b> 1. Öffnen Sie Ihren Mund 2. Strecken Sie die Zunge heraus 3. Schließen Sie die Augen 4. Heben Sie die rechte Hand (1 Punkt für jede richtig ausgeführte Aufgabe)		(4)
<b>D. Nachahmen</b> 1. Öffnen Sie Ihren Mund 2. Strecken Sie die Zunge heraus 3. Schließen Sie die Augen 4. Heben Sie die rechte Hand (1 Punkt für jede richtig ausgeführte Aufgabe)		(4)

<b><u>II/A. verbal</u></b>	Punkte	MAX.
1. Darf ich Sie bitten, all jene Dinge aufzuzählen, die Sie in einem Supermarkt finden bzw. kaufen können; Nennen Sie so viele verschiedene Dinge wie möglich. Sie haben eine Minute Zeit. (Score = Zahl der aufgezählten richtigen Gegenstände in 1 Minute, aber nicht mehr als 20)		(20)

Wenn 14 oder mehr der Gegenstände genannt werden, können die Punkte 2, 3 und 4 übersprungen und maximal bewertet werden.


	Punkte	MAX
2. Schauen Sie, wie ich gekleidet bin. Ich würde Sie bitten, alle Kleidungsstücke aufzuzählen, die ich trage. Beispiel geben wie „Mantel, Schuhe“ ist erlaubt. (Score = Zahl der aufgezählten richtigen Gegenstände in 1 Minute, aber nicht mehr als 8)		(8)
3. Wiederholen Sie bitte „da... sah... nah...“. Jetzt sagen sie „da, sah, nah“ viermal hintereinander. (Score = 1 Punkt für 4 richtige Wiederholungen)		(1)
4. Wiederholen Sie bitte „da... di... do...“ Sagen Sie „da, di, do“ viermal hintereinander. (Score = 1 Punkt für 4 richtige Wiederholungen)		(1)

### **II/B. Motorisch**

1. Zwei gleichzeitig alternierende Bewegungen:	Punkte	MAX.
a. Zeigen Sie mit der linken Handfläche nach oben und mit der rechten Handfläche nach unten; dann mehrmals gleichzeitiger Positionswechsel beider Hände. Vormachen erlaubt. (Score = 1 Punkt für richtige Änderung der Handstellung bei 5 aufeinanderfolgenden Wechselbewegungen)		(1)


Falls der Patient die Aufgabe 1a richtig erfüllt, können 1b und 1c übersprungen werden und maximal bewertet werden

	Punkte	MAX.
b. Ballen Sie bitte die rechte Hand zur Faust mit der Handfläche nach unten und strecken Sie die Finger der linken Hand (mit der Handfläche nach unten). Ändern Sie die Haltung der Finger (Faustschluss/Fingerstreckung) mehrmals gleichzeitig.  (Score = 1 Punkt für richtige Änderung der Handstellung bei 5 aufeinanderfolgenden Wechselbewegungen)		(1)
c. Bitte klopfen Sie abwechselnd mit den Zeigefingern jeder Hand auf den Tisch. „Klopfen Sie links, dann rechts, dann links, so wie ich jetzt.“  (Score = 1 Punkt für 10 richtige wechselweise Wiederholungen)		(1)

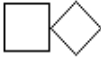


2. Graphomotorisch (dem Pat. die Vorlage zeigen)	Punkte	MAX.
a. Kopiere  		(1)

Wenn der Patient die Aufgabe 2a richtig erfüllt, können 2b, 2c und 2d übersprungen und maximal bewertet werden.

2.	Punkte	MAX
b. Kopiere  ○		(1)
c. Kopiere  X		(1)
d. Kopiere  OXOXOXOXOXOXO		(1)

III. Konstruktion: (dem Pat. die Vorlage zeigen)	Punkte	MAX.
A. Kopiere  		(1)

Wenn der Patient A richtig löst, können B, C, D, E und F übersprungen und maximal bewertet werden.

	Punkte	MAX
B. Kopiere  		(1)
C. Kopiere  		(1)
D. Kopiere  		(1)
E. Kopiere  		(1)
F. „Schreiben Sie Ihren Namen“		(1)

**IV. Kombinatorik****A. Gemeinsamkeiten**

„Auf welche Weise gleichen sich : . . . . und . . . . ?“

	2 Punkte (abstrakt)	1 Punkt (konkret)	0 Punkte	MAX.
1. Apfel – Banane	beides Früchte	zum Essen, Nahrung, zum Schälen	O	(2)
2. Mantel – Hemd	beides Kleidungsstücke	halten warm, aus Stoff	O	(2)
3. Boot – Auto	beides Transportmittel	beide bewegen sich, aus Metall, man kann in/mit beiden fahren	O	(2)
4. Tisch – Sessel	beides Möbelstücke	4 Beine, stehen in der Küche, aus Holz	O	(2)

Wenn der Patient 6 oder mehr Punkte bei A erzielt, können B, C, D, E übersprungen und maximal bewertet werden.

**B. Instruiertes induziertes Denken**

	Punkte	MAX.
1. Nennen Sie 3 Dinge, die der Mensch <b>isst</b> .  Antworten: . . . . , . . . . , . . . . „Auf welche Weise gleichen sich . . . . , . . . . und . . . . ?“  Wenn der Patient nicht oder falsch antwortet, sagen Sie: „. . . . , . . . . und . . . . sind alles Dinge, die der Mensch isst.“ (Weiter zu B2)		(1)
2. Nennen Sie 3 Dinge, die der Mensch <b>anzieht</b> .  Antworten: . . . . , . . . . , . . . . „Auf welche Weise gleichen sich . . . . , . . . . und . . . . ?“  Wenn der Patient nicht oder falsch antwortet, sagen Sie: „. . . . , . . . . und . . . . sind alles Dinge, die Menschen anziehen.“ (Weiter zu B3)		(1)
3. Nennen Sie 3 Dinge, <b>mit denen man fahren kann</b> .  Antworten: . . . . , . . . . , . . . . „Auf welche Weise gleichen sich . . . . , . . . . und . . . . ?“  Wenn der Patient nicht oder falsch antwortet, sagen Sie: „. . . . , . . . . und . . . . sind alles Dinge, mit denen man fahren kann.“ (1 Punkt für jede richtige Antwort in Bezug auf die Gemeinsamkeit)		(1)

**C. Unterschiede**

	Punkte	MAX
Ich nenne Ihnen jetzt jeweils 3 Dinge. Sie sagen mir, welches nicht zu den 2 anderen gehört, welches unterschiedlich ist. 1. Hund - Katze - Auto 2. Junge - Tür - Mann 3. Fisch - Auto - Zug (1 Punkt für jede richtige Antwort)		(3)

**D. Gemeinsamkeiten (Mehrfachwahl)**

	Punkte	MAX
„Äpfel und Bananen, sind das beides Tiere, beides Früchte oder beide grün?“ (Satz kann so oft wie notwendig wiederholt werden)		(2)*
2. „Mantel und Hemd, sind das beides Kleidungsstücke, beide aus Wolle oder beides Früchte?“ (kann wiederholt werden)		(2)*
3. „Boot und Auto, bewegen sich beide, sind es Transportmittel oder beides Kleidungsstücke?“ (kann wiederholt werden)		(2)*
4. „Tisch und Sessel, sind das beides Transportmittel, sind beide aus Holz oder beides Möbelstücke?“ (kann wiederholt werden)		(2)*
* 2 Punkte für jede richtige abstrakte, 1 Punkt für jede konkrete Antwort		

<b>E. Gleichheit und Ungleichheit</b> (dem Pat. die Vorlage zeigen)	Punkte	MAX.
A. „Welche 2 sind gleich, gehören zusammen?“ (Zahl der richtigen Antworten)		(8)
B. „Welches davon ist unterschiedlich, gehört nicht zu den beiden anderen?“ (Zahl der richtigen ungleichen, 1 Punkt für jede richtige Antwort)		(8)

**V. Gedächtnis****A1: Verbales Material**

Bitten Sie den Patienten, folgenden Satz zu lesen: (dem Pat. die Vorlage zeigen)

Der Junge hat einen braunen Hund

Sagen Sie: „Merken Sie sich diesen Satz, weil ich Sie später danach fragen werde.“

**B1**

„Ich würde Sie bitten, einen Satz zu bilden, in dem Sie die Wörter - Mann und Auto - verwenden.“

Antwort .....

(1 Punkt für einen vollständigen Satz. Punkt wird der Gruppe Kombinatorik zugezählt - siehe Gesamtbewertungsbogen)

„Merken Sie sich auch diesen Satz, weil ich später nach ihm fragen werde.“

**C. Orientierung**

Tag, Datum, Monat, Jahr,  
Präsident, Kanzler, Bürgermeister,  
Name des Krankenhauses, Stadt

(1 Punkt für jede richtige Antwort)

**D1** (dem Pat. die Vorlage zeigen)

„Zählen Sie alle „A“s  
(Ein Punkt für jedes richtig identifizierte A. Punkt wird dem Gebiet Konzentration und Aufmerksamkeit zugezählt - siehe Gesamtbewertungsbogen)

**D2** (dem Pat. die Vorlage zeigen)

(Ein Punkt für jedes richtig identifizierte A. Punkt wird dem Gebiet Konzentration und Aufmerksamkeit zugezählt - siehe Gesamtbewertungsbogen)



<b>VI. Satz - Merken - fragen Sie nach den Sätzen</b>	Punkte	MAX
A2: 4 Punkte für den ganzen Satz oder je einen Punkt für Junge, braun und Hund		(4)
B2: Eigener Satz: 3 Punkte für den kompletten Satz oder 1 Punkt je für Mann und Auto		(3)

<b>Wiedererkennen von Wörtern E1</b> (dem Pat. die Vorlage zeigen)	Punkte	MAX
„Ich möchte, dass Sie diese Liste von Wörtern 4mal lesen, so dass Sie sich jedes Wort merken.“  Abend Pflanze offen Maschine Feuer  (1 Punkt für jedes richtige Lesen aller 5 Wörter. Wird dem Gebiet Konzentration zugezählt)		( 4)

<b>E2</b> (dem Pat. die Vorlage zeigen)	Punkte	MAX
„Ich zeige Ihnen nun jeweils 2 Wörter nebeneinander. Bestimmen Sie bei jedem Wortpaar, welches Wort in der Liste war, die Sie gerade gelesen haben.“  Abend                      Kopf Meter                      Pflanze Land                        offen Maschine                Nacht Feuer                        Milch  (1 Punkt für jede richtige Antwort)		( 5)

<b>F1</b> (dem Pat. die Vorlage zeigen)	Punkte	MAX
„Welche dieser Zeichnungen (zeigen Sie auf die untere Reihe) sieht wie diese (zeigen Sie auf die erste Zeichnung aus der oberen Reihe) aus ?“  (Jeder Hinweis erlaubt, der richtiges Erkennen der Übereinstimmung ermöglicht)  (4 übereinstimmende Zeichnungen, 1 Punkt für jede richtige Übereinstimmung, wird dem Gebiet Aufmerksamkeit und Konzentration zugezählt)		( 4)

<b>F2</b> (dem Pat. die Vorlage zeigen)	Punkte	MAX
„Ich zeige Ihnen 2 Zeichnungen gleichzeitig. Bestimmen Sie aus jedem Paar jene Zeichnung mit der Sie gerade gearbeitet haben bzw. die Sie gerade gesehen haben.“ (1 Punkt für jede richtige Antwort)		( 4)

**Zusammenfassung : „Scoring Sheet“****Aufmerksamkeit und Konzentration:**

	Punkte	MAX		Punkte	MAX.
I A (Zahlenreihe)		(8)	II A1 (Supermarkt)		(20)
B (2 Befehle)		(2)	B (Kleidung)		(8)
C (verbaler Befehl)		(4)	A3 (da, sah, nah)		(1)
D (Nachahmen)		(4)	A4 (da, di, do)		(1)
V D1 („A“s zählen)		(6)	B 1a (Handfläche)		(1)
D2 („Aa“s zählen)		(5)	1b (Faust)		(1)
E1 (Liste lesen)		(4)	1c (Klopfen)		(1)
F1 (Zeichnungen zuordnen)		(4)	2a (Kopieren)		(1)
			2b (Kopieren O)		(1)
			2c (Kopieren X)		(1)
			2d (Kopieren OXOX)		(1)
Summe		(37)	Summe		(37)

<b>Konstruktion</b>	Punkte	MAX	<b>Kombinatorik</b>	Punkte	MAX.
III A (Kopieren)		(1)	IV		
B (Kopieren)		(1)	A (Gemeinsamkeiten)		(8)
C (Kopieren)		(1)	B (Denken)		(3)
D (Kopieren)		(1)	C (Unterschiede)		(3)
E (Kopieren)		(1)	D (Gemeinsamkeiten)		(8)
F (Name)		(1)	E (Un-/Gleichheit)		(16)
			V		
			B1 (kompletter Satz)		(1)
Summe		(6)	Summe		(39)

<b>Gedächtnis</b>	Punkte	MAX	<b>Totalscore</b>	Punkte	MAX.
VI A2 (Junge, braun, Hund)		(4)	Aufmerksamkeit und Konzentration		(37)
VI B2 (Mann, Auto)		(3)	Konstruktion		(6)
V C (Orientierung)		(9)	Kombinatorik		(39)
VI E2 (Wortpaare)		(5)	Gedächtnis		(25)
VI F2 (Zeichnung erkennen)		(4)			
Summe		(25)	Summe		(144)

## Hamilton Depression Scale (HAM-D)

Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!

<b>1. Depressive Stimmung</b> (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)		<b>7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten</b>	
Keine	0	Keine Beeinträchtigung	0
Nur auf Befragen geäußert	1	Hält sich für leistungsfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies) oder fühlt sich entsprechend.	1
Aus dem Verhalten zu erkennen (z.B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen)	2	Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies), muss sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder lässt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entscheidungsfähigkeit erkennen	2
Patient drückt FAST AUSSCHLIEßLICH diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus	3	Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung 3 ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 h an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station	3
<b>2. Schuldgefühle</b>			
Keine	0		
Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben	1		
Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“	2		
Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn	3		
Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen	4		
<b>3. Suizid</b>		<b>8. Depressive Hemmung</b> (Verlangsamung von Denken und Sprache; Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)	
Keiner	0		
Lebensüberdruß	1		
Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod	2	Sprache und Denken normal	0
Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten	3	Geringe Verlangsamung bei der Exploration	1
Suizidversuche (jeder ernste Versuch =4)	4	Deutliche Verlangsamung bei der Expl.	2
<b>4. Einschlafstörung</b>		Exploration schwierig	3
Keine	0	Ausgeprägter Stupor	4
Gelegentliche Einschlafstörung ( $\geq \frac{1}{2}$ h)	1	<b>9. Erregung</b>	
Regelmäßige Einschlafstörung	2	Keine	0
<b>5. Durchschlafstörung</b>		Zappeligkeit	1
Keine	0	Spielen mit den Fingern, Haaren usw.	2
Patient klagt über unruhigen/gestörten Schlaf	1	Hin- und Herlaufen, nicht still sitzen können	3
Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht nur zur Harn- oder Stuhlentleerung)	2	Händeringen, Nägelbeißen, Haareraufen usw.	4
<b>6. Schlafstörung am Morgen</b>		<b>10. Angst-psychisch</b>	
Keine	0	Keine Schwierigkeiten	0
Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen	1	Sujektive Spannung und Reizbarkeit	1
		Sorgt sich um Nichtigkeiten	2
		Besorgte Grundhaltung, äußert sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise.	3
Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen	2	Ängste werden spontan vorgebracht.	4

<b>11. Angst – somatisch</b> Körperl. Begleiterscheinungen der Angst wie: Gastrointestinale (Mundtrockenheit, Verdauungsstörung, Krampf), Kardiovaskulär (Herzklopfen, Kopfschmerz), Respiratorisch (Hyperventil.) – Pollakisurie – Schwitzen		<b>b. nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust</b>	
		Weniger als 0,5 kg/Woche	0
		Mehr als 0,5 kg/Woche	1
		Mehr als 1 kg/Woche	2
Keine	0	<b>17. Krankheitseinsicht</b>	
Geringe	1	Patient erkennt, dass er depressiv/krank ist	0
Mäßige	2	Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Überarbeitung zurück	1
Starke	3	Leugnet Krankheit ab	2
Extreme (Patient ist handlungsunfähig)	4		
<b>12. Körperl. Symptome – gastrointestinal</b>		<b>18. Tagesschwankungen</b>	
Keine	0	<b>a. Geben sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten, 0 ankreuzen.</b>	
Appetitmangel, isst aber ohne Zuspruch. Schweregefühle im Abdomen	1		
Muss zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darmpräparate	2	Keine Tagesschwankungen	0
		Symptome schlimmer am Morgen	1
		Symptome schlimmer am Abend	2
<b>13. Körperliche Symptome – allgemeine</b>		<b>b. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an.</b>	
Keine	0		
Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit.	1	Keine	0
		Gering	1
		Stark	2
Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms 2 ankreuzen	2	<b>19. Depersonalisation, Derealisation</b> wie etwa: Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen	
<b>14. Genitalsymptome</b> wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen etc.		Keine	0
		Gering	1
Keine	0	Mäßig	2
Geringe	1	Stark	3
Starke	2	Extrem (Patient ist handlungsunfähig)	4
<b>15. Hypochondrie</b>		<b>20. Paranoide Symptome</b>	
Keine	0	Keine	0
Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen)	1	Misstrauisch	1
		Beziehungsideen	2
Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit	2	Beziehungs- und Verfolgungswahn	3
Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc.	3		
Hypochondrische Wahnvorstellungen	4	<b>21. Zwangssymptome</b>	
<b>16. Gewichtsverlust</b> (entweder a oder b)		Keine	0
<b>a. aus Anamnese</b>		Gering	1
Kein Gewichtsverlust	0	Stark	2
Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit	1		
Sicherer Gewichtsverlust laut Patient	2	<b>Gesamtpunktzahl:</b>	



- 
22. kurinesisch - kulinarisch - kumensisch - kulissarisch - kannastrisch
  23. Rosto - Torso - Soro - Torgos - Tosor
  24. Kleiber - Beikel - Keibel - Reikler - Biekerl
  25. Ralke - Korre - Ruckse - Recke - Ulte
  26. Lamone - Talane - Matrone - Tarone - Malonte
  27. Tuma - Umat - Maut - Taum - Muta
  28. Sorekin - Sarowin - Rosakin - Narosin - Kerosin
  29. beralen - gerältet - anälteren - untären - verbrämen
  30. Kapaun - Paukan - Naupack - Aupeck - Ankepran
  31. Sickaber - Bassiker - Kassiber - Sassiker - Askiber
  32. Pucker - Keuper - Eucker - Reuspeck - Urkane
  33. Spirine - Saprin - Parsin - Purin - Asprint
  34. Kulon - Solgun - Koskan - Soran - Klonus
  35. Adept - Padet - Edapt - Epatt - Taped
  36. Gindelat - Tingerat - Indigenat - Nitgesaar - Ringelaar
  37. Berkizia - Brekzie - Birakize - Brikazie – Bakiria

Richtige Antworten: |\_\_||\_\_|

## Hamilton Angst Skala (HAM-A<sub>14</sub>)

Hamilton Skala: HAMA		Datum: _____				
Name:		Vorname:		Geburtstag:		
<p><i>Alle Punkte müssen durchgearbeitet werden. Die Beurteilung umfasst die letzte Woche. Bitte Lesen Sie jede der 14 Gruppen aufmerksam durch und kennzeichnen jeder der zutreffenden Eigenschaften mit einer gut sichtbaren Unterstreichung. Zum Schluß erst schätzen Sie die Stärke des Beschwerdekompelxes, also der Zeilen in den Blöcken 1-14 folgendermaßen ein. 0= nicht vorhanden, 1=gering, 2=mäßig, 3= stark, 4= sehr stark</i></p>						
	Hier bitte unterstreichen (bitte besonders die kursiv geschriebenen Worte beachten) was besonders bei Ihnen ausgeprägt ist	0= nicht vorhanden	1= gering	2= mäßig	3= stark	4= sehr stark
1	<b>Ängstliche Stimmung,</b> <i>Sorgen, Erwartung des Schlimmsten, furchtvolle Erwartung, Reizbarkeit,</i>	0	1	2	3	4
2	<b>Spannung</b> <i>Gefühl der Gespanntheit, Erschöpfbarkeit, Schreckhaftigkeit, Neigung zum Weinen, Zittern, Gefühl der Unruhe, Rastlosigkeit, Unfähigkeit sich zu entspannen</i>	0	1	2	3	4
3	<b>Furcht</b> <i>vor Dunkelheit, vor Fremdem, vor Alleingelassenwerden, vor Tieren, vor Straßenverkehr, vor Menschenmengen</i>	0	1	2	3	4
4	<b>Schlaflosigkeit</b> <i>Ein- und Durchschlafstörungen, Nicht Ausgeruhtheitsein, Abgeschlagenheit beim Aufwachen, Alpträume, Schreckhaftes Aufwachen</i>	0	1	2	3	4
5	<b>Intellektuelle Leistungsbeeinträchtigung</b> <i>Konzentrationsstörungen, Gedächtnisschwäche</i>	0	1	2	3	4
6	<b>Depressive Stimmung,</b> <i>Interessenverlust, mangelnde Freude an Hobbys, Niedergeschlagenheit, Früherwachen, Tagesschwankungen</i>	0	1	2	3	4
7	<b>Allgemeine körperliche Symptome (muskulär),</b> <i>Muskelschwäche, Muskelzuckungen, Muskelsteifigkeit, Zähneknirschen, unsichere Stimme, erhöhte Muskelspannung</i>	0	1	2	3	4
8	<b>Allgemeine körperliche Beschwerden (sensorisch),</b> <i>Tinnitus (Ohrgeräusche), verschwommenes Sehen, Hitzewallungen, Kälteschauer, Schwächegefühl, Kribbeln</i>	0	1	2	3	4
9	<b>Herz-Kreislauf Beschwerden</b> <i>Herzrasen, Herzklopfen, Aussetzer des Herzschlages Brustschmerzen, Pochen in den Blut-Gefäßen, Ohnmachtsgefühle,</i>	0	1	2	3	4
10	<b>Atem Beschwerden</b> <i>Druck und Engegefühl in der Brust, Erstickungsgefühl, Seufzer, Luftnot</i>	0	1	2	3	4
11	<b>Verdauungs Beschwerden</b> <i>Schluckbeschwerden, Blähungen, Schmerzen vor oder nach dem Essen, Sodbrennen, Magenbrennen, Völlegefühl, saures Aufstoßen, Übelkeit, Erbrechen, Darmkrämpfe, Durchfall, Gewichtsverlust, Verstopfung</i>	0	1	2	3	4
12	<b>Blasen und Geschlechtsorgane</b> <i>häufiges Wasserlassen, Harndrang, Frauen: Ausbleiben der Blutung, schmerzhaftre Blutung, Frigidität, Männer: vorzeitiger Samenerguß, Libidoverlust, Impotenz</i>	0	1	2	3	4
13	<b>Nervliche Beschwerden</b> <i>Mundtrockenheit, Erröten, Blässe, Neigung zum Schwitzen, Schwindel, Spannungskopfschmerz, Gänsehaut,</i>	0	1	2	3	4
14	<b>Verhalten bei Aufregung zB. Stress</b> <i>Zappeligkeit, Rastlosigkeit, Hin- und Herlaufen, Augenbrauenfurchen, angespanntes Gesicht, Seufzer oder beschleunigte Atmung, blasses Gesicht, Luftschlucken, Lidzucken, Tics, Schwitzen</i>	0	1	2	3	4
<b>Summe: /56</b>						

## MINI International Neuropsychiatric Interview - German Version

### A. MAJOR DEPRESSION EPISODE

(→ MEANS: GO TO THE DIAGNOSTIC BOXES, CIRCLE **NO** IN ALL DIAGNOSTIC BOXES, AND MOVE TO THE NEXT MODULE)

<b>A1</b>	Fühlten Sie sich in den letzten zwei Wochen fast jeden Tag nahezu durchgängig niedergeschlagen oder traurig?	
	NEIN	JA
<b>A2</b>	Haben Sie in den vergangenen zwei Wochen das Interesse oder die Freude an fast allen Aktivitäten verloren?	
	NEIN	JA
	IST <b>A1</b> ODER <b>A2</b> KODIERT MIT <b>JA</b> ?	
	NEIN (→)	JA

#### A3 Während der letzten zwei Wochen...

- a War Ihr Appetit nahezu jeden Tag vermindert oder gesteigert? Haben Sie Gewicht abgenommen oder zugenommen ohne Diät (mehr als 5% des Körpergewichts/Monat)?

WENN BEIDE MIT JA BEANTWORTET WURDEN, KODIEREN SIE JA

NEIN JA

- b Hatten Sie nahezu jede Nacht Schlafprobleme (Ein- oder Durchschlafprobleme, häufiges oder zu frühes Erwachen, vermehrter Schlaf)?

NEIN JA

- c Sprachen oder bewegten Sie sich langsamer als sonst oder waren Sie so nervös oder unruhig, dass Sie nicht stillsitzen konnten?

NEIN JA \*

- d Haben Sie sich nahezu täglich müde, abgeschlagen und energielos gefühlt?

NEIN JA

- e Fühlten Sie sich fast jeden Tag wertlos oder schuldig wegen Dingen, die Sie getan oder auch nicht getan haben?

NEIN JA

- f Hatten Sie fast täglich Schwierigkeiten beim Denken oder Konzentrieren oder fiel es Ihnen schwer, alltägliche Dinge zu entscheiden?

NEIN JA

- g Dachten Sie wiederholt daran, sich etwas anzutun, hatten Selbstmordgedanken oder wünschten sich, lieber tot zu sein?

NEIN JA



SIND 5 ODER MEHR ANTWORTEN (A1-A3) MIT JA KODIERT?

NEIN

JA

### **MAJOR DEPRESSION EPISODE, DERZEITIG**

WENN DER PATIENT EINE DERZEITIGE MAJOR DEPRESSION EPISODE AUFWEIST, MACHEN SIE WEITER MIT A4, ANDERNFALLS GEHEN SIE WEITER ZU MODUL B:

**A4**

- a Hatten Sie jemals, d.h. irgendwann in Ihrem Leben, Episoden von mindestens zwei Wochen Dauer, während denen Sie sich depressiv fühlten oder nicht an den meisten Dingen interessiert waren und viele Probleme hatten, über die wir gerade gesprochen haben?
- b Hatten Sie jemals zwischen zwei depressiven Episoden ein Intervall von mindestens zwei Monaten ohne Depression und Interessenverlust?

NEIN

JA

### **MAJOR DEPRESSION EPISODE, REZIDIVIEREND**

#### **MINOR DEPRESSION (mMD)**

Es treten **mindestens zwei (jedoch weniger als fünf)** Symptome einer Major Depression während derselben **Zeitspanne von zwei Wochen** auf und stellen eine Veränderung des früheren Funktionsniveaus dar. Mindestens eines der Symptome ist entweder:

- a) **depressive Stimmung oder**
- b) **Verlust von Interesse oder Freude**

#### **SUBTHRESHOLD DEPRESSION (SDD)**

Es treten **mindestens zwei** Symptome einer Major Depression während derselben **Zeitspanne von zwei Wochen** auf und die Kriterien für eine Major Depression, Minor Depression oder Dysthymie sind nicht erfüllt. Die Symptome liegen an der SCID-Schwelle („threshold“) oder unterhalb davon („subthreshold“) und stellen eine Veränderung des früheren Funktionsniveaus dar. SDD kann mit oder ohne depressive Stimmung auftreten.

## A. MAJOR DEPRESSIVE EPISODE

(➡ MEANS : GO TO THE DIAGNOSTIC BOXES, CIRCLE NO IN ALL DIAGNOSTIC BOXES, AND MOVE TO THE NEXT MODULE)

A1	Have you been consistently depressed or down, most of the day, nearly every day, for the past two weeks?	NO	YES
A2	In the past two weeks, have you been much less interested in most things or much less able to enjoy the things you used to enjoy most of the time?	NO	YES
	IS A1 OR A2 CODED YES?	➡ NO	YES

A3	<b>Over the past two weeks, when you felt depressed or uninterested:</b>		
	a Was your appetite decreased or increased nearly every day? Did your weight decrease or increase without trying intentionally (i.e., by $\pm 5\%$ of body weight or $\pm 8$ lbs. or $\pm 3.5$ kgs., for a 160 lb./70 kg. person in a month)? IF YES TO EITHER, CODE YES.	NO	YES *
	b Did you have trouble sleeping nearly every night (difficulty falling asleep, waking up in the middle of the night, early morning wakening or sleeping excessively)?	NO	YES
	c Did you talk or move more slowly than normal or were you fidgety, restless or having trouble sitting still almost every day?	NO	YES *
	d Did you feel tired or without energy almost every day?	NO	YES
	e Did you feel worthless or guilty almost every day?	NO	YES
	f Did you have difficulty concentrating or making decisions almost every day?	NO	YES
	g Did you repeatedly consider hurting yourself, feel suicidal, or wish that you were dead?	NO	YES

ARE 5 OR MORE ANSWERS (A1-A3) CODED YES?

NO                      YES \*

***MAJOR DEPRESSIVE  
EPISODE, CURRENT***

IF PATIENT HAS CURRENT MAJOR DEPRESSIVE EPISODE CONTINUE TO A4,  
OTHERWISE MOVE TO MODULE B:

A4	a During your lifetime, did you have other episodes of two weeks or more when you felt depressed or uninterested in most things, and had most of the problems we just talked about?	➡ NO	YES
----	---	---------	-----

b In between 2 episodes of depression, did you ever have an interval of at least 2 months, without any depression and any loss of interest?

NO                      YES

***MAJOR DEPRESSIVE  
EPISODE, RECURRENT***

\* If patient has Major Depressive Episode, Current, use this information in coding the corresponding questions on page 5 (A6d, A6e).

## UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria

(Hughes AJ et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:181-4)

Inclusion criteria	Exclusion criteria	Supportive criteria
Bradykinesia (slowness of initiation of voluntary movement with progressive reduction in speed and amplitude of repetitive actions)	History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features	(Three or more required for diagnosis of definite PD)
	History of repeated head injury	Unilateral onset
	History of definite encephalitis	Rest tremor present
And at least one of the following:	Oculogyric crises	Progressive disorder
Muscular rigidity	Neuroleptic treatment at onset of symptoms	Persistent asymmetry affecting side of onset most
4-6 Hz rest tremor	More than one affected relative	Excellent response (70-100%) to levodopa
Postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction	Sustained remission	Severe levodopa-induced chorea
	Strictly unilateral features after 3 yr	Levodopa response for 5 yr or more
	Supranuclear gaze palsy	Clinical course of 10 yr or more
	Cerebellar signs	
	Early severe autonomic involvement	
	Early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis	
	Babinski sign	
	Presence of cerebral tumour or communicating hydrocephalus on CT scan	
	Negative response to large doses of L-dopa (if malabsorption excluded)	
	MPTP exposure	

## 9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Karsten Witt bedanken, der mir das spannende Thema dieser Dissertation überließ. Seine kollegiale Unterstützung sowie sachkundige und zuverlässige Unterstützung waren entscheidend für die Fertigstellung dieser Arbeit. Insbesondere seine Geduld und die durch ihn erhaltene Motivation haben mir sehr geholfen.

Ein aufrichtiges Dankeschön möchte ich Frau Dr. med. Julia Reiff aussprechen, deren kompetente Betreuung sowie konstruktive Diskussionen und Ratschläge eine große Hilfe waren. Ihre zeitaufwendige und große Erfahrung voraussetzende psychiatrische Fremdanamnese machte einen wesentlichen Teil dieser Studie aus.

Herrn Dr. med. Bastian Riebe danke ich für die kollegiale und sehr freundschaftliche Zusammenarbeit. Die angenehme Atmosphäre hat vieles erleichtert.

Zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Prof. Dr. med. Deuschl, dem Direktor der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Schleswig-Holsteins, Campus Kiel, für die uneingeschränkte Möglichkeit der Durchführung dieser Dissertation. Der Dank gilt weiterhin allen Mitarbeitern der Klinik für Neurologie. Ohne die Unterstützung der Mitarbeiter der Ambulanz für Bewegungsstörungen und des Archivs wäre die Durchführung dieser Untersuchungen nicht möglich gewesen. Hervorzuheben sind Herr PD Dr. med. habil. Roland Wenzelburger und Frau Dr. med. Sabine Pohle für die Einarbeitung in die motorische Untersuchung im Motoriklabor. Besonders möchte ich mich bei Dipl.-Psych. Frau Nele Schmidt für die Erstellung der ROC-Kurven bedanken.

Die Grundlage dieser Studie sind die Patienten und deren Angehörige. Ihnen danke ich von ganzem Herzen für ihre geduldige Teilnahme und allen voran für ihr Vertrauen in uns. Die positive Resonanz mit dem Wunsch zur Unterstützung des medizinischen Fortschritts hat mich fasziniert.

Für die kritische Durchsicht dieser Dissertationsschrift bedanke ich mich herzlich bei Frau Dr. med. Wiebke Erhart und Frau Julia Vellguth.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglichten und mich stets liebevoll und tatkräftig unterstützen.

## 10 Lebenslauf

**Name:** Robert Breternitz  
**Geburtsdatum /-ort:** 30.09.1978 in Bremen  
**Adresse:** Feldstr. 85, 24105 Kiel  
**Kontakt:** Tel.: 0431-2202843 E-mail: robertbreternitz@hotmail.com

### Schulbildung

1985 - 1989 Grundschole Ströhe, Samtgemeinde Hambergen, Landkreis Osterholz  
 1989 - 1991 Orientierungsstufe Hambergen  
 1991 - 1998 Gymnasium Osterholz-Scharmbeck, Abschluss: Abitur

### Zivildienst

1998 -1999 Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes, Osterholz-Scharmbeck

### Hochschulbildung

2000 - 2007 Studium der Medizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
 08/2002 Physikum abgelegt  
 08/2003 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung abgelegt  
 03/2005 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung abgelegt  
 05/2007 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung abgelegt  
 06/2007 Approbation als Arzt

### Beruflicher Werdegang

2007 - 2008 Assistenzarzt an den Segeberger Kliniken - Herz-Kreislauf-Zentrum und Allgemeines Krankenhaus  
 seit 2008 Assistenzarzt an der imland Klinik Eckernförde - Innere Medizin  
 09-11/2010 Projektarbeit auf den Philippinen für die Organisation „Ärzte für die Dritte Welt – German Doctors“

### Publikation

03/2011 Reiff J, Schmidt N, Riebe B, Breternitz R, Aldenhoff J, Deuschl G, Witt K. 2011. Subthreshold depression in Parkinson's disease. Mov Disord, 26 (9):1741-1744