

Aus der Klinik für Neurologie  
(Direktor Prof. Dr. med. Daniela Berg)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian–Albrechts-Universität zu Kiel

**Der Interlocking Finger Test als Screening-Instrument zur  
Detektion visuell-räumlicher Defizite und einer dementiellen  
Entwicklung bei Patienten mit Morbus Parkinson: eine Pilotstudie**

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

vorgelegt von Tim Michael Strohmaier  
aus Bonn

Kiel, 2015

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Karsten Witt  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Christian Kaernbach  
Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2016  
Zum Druck genehmigt: 12.12.2016

**Mein Körper – ein Fremdkörper**

**Gefangen**

**in meinem Körper**

**der mir nicht mehr gehorcht**

**der sich abgespalten hat**

**Von mir**

**Mein Körper –**

**ein Fremdkörper**

*von Angela Rechmann*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Problemstellung	5
1.2	Fragestellung	5
<b>2</b>	<b>METHODIK</b>	<b>7</b>
2.1	Stichprobe	7
2.1.1	Patientengruppe	7
2.1.2	Kontrollprobanden	7
2.2	Interlocking Finger Test (ILFT)	8
2.3	Neuropsychologische Tests und klinische Daten	10
2.3.1	Leistungsprüfsystem 50 +	10
2.3.2	CERAD-Plus	11
2.3.3	Modified Card Sorting Test	11
2.3.4	Farbe-Wort-Interferenztest nach J.R.Stroop	12
2.3.5	Brief Test of Attention	12
2.3.6	Mini Mental Status Test	13
2.3.7	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assesment	13
2.3.8	Geriatric Depression Scale	13
2.3.9	Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)	14
2.3.10	L-Dopa-Äquivalenzdosis	14
2.3.11	Demenz	14
2.3.12	visuell-räumliche Defizite	15
2.4	Statistische Mittel und Auswertung der Daten	16
2.4.1	Receiver operating characteristic (ROC) – Analyse	16
2.4.2	Spearman Korrelationskoeffizient	16
2.4.3	Chi-Quadrat-Test	16
2.4.4	Mann-Whitney-U-Test	16
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>17</b>
3.1	Patientenkollektiv und Kontrollprobandengruppe	17
3.1.1	Patientenkollektiv	17
3.1.2	Kontrollprobanden	18

<b>3.2</b>	<b>Interlocking Finger Test</b>	<b>19</b>
<b>3.3</b>	<b>Interrater-Reliabilität der Auswertung des ILFT</b>	<b>20</b>
<b>3.4</b>	<b>Interlocking Finger Test und visuell-räumliche Fähigkeiten</b>	<b>21</b>
<b>3.5</b>	<b>Interlocking Finger Test und exekutive Funktionen</b>	<b>21</b>
<b>3.6</b>	<b>Interlocking Finger Test und Aufmerksamkeit</b>	<b>22</b>
<b>3.7</b>	<b>Interlocking Finger Test und weitere klinischen Parameter</b>	<b>23</b>
<b>3.8</b>	<b>Gruppenvergleiche</b>	<b>24</b>
3.8.1	ILFT 12	24
3.8.2	ILFT 4	25
3.8.3	ILFT 15	25
3.8.4	ILFT 5	25
<b>3.9</b>	<b>ROC-Analyse: ILFT und visuell-räumliche Defizite</b>	<b>25</b>
3.9.1	ROC-Analyse: ILFT 12 und visuell-räumliche Defizite	26
3.9.2	ROC-Analyse: ILFT 4 und visuell-räumliche Defizite	27
3.9.3	ROC-Analyse: ILFT 15 und visuell-räumliche Defizite	27
3.9.4	ROC-Analyse: ILFT 5 und visuell-räumliche Defiziten.	27
<b>3.10</b>	<b>ROC-Analyse: ILFT und PD-D</b>	<b>27</b>
3.10.1	ROC-Analyse: ILFT 12 und PD-D	28
3.10.2	ROC-Analyse: ILFT 4 und PD-D	28
3.10.3	ROC-Analyse: ILFT 15 und PD-D	28
3.10.4	ROC-Analyse: ILFT 5 und PD-D	28
<b>3.11</b>	<b>ROC-Analyse: PANDA und PD-D</b>	<b>29</b>
<b>3.12</b>	<b>ROC-Analyse: MMST und PD-D</b>	<b>30</b>
<b>3.13</b>	<b>ROC-Analyse ILFT und IPS</b>	<b>30</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>31</b>
<b>4.1</b>	<b>ILFT als Test kognitiver Funktionen</b>	<b>31</b>
<b>4.2</b>	<b>ILFT als Screening-Test visuell-räumlicher Defizite</b>	<b>33</b>
<b>4.3</b>	<b>ILFT als Screening-Test für PD-D</b>	<b>34</b>

<b>4.4</b>	<b>Methodenkritik</b>	<b>35</b>
<b>4.5</b>	<b>Ausblick</b>	<b>36</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>39</b>
<b>7</b>	<b>ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>43</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG</b>	<b>44</b>
<b>8.1</b>	<b>Schema zur Berechnung der L-Dopa-Äquivalenzdosis</b>	<b>44</b>
<b>9</b>	<b>DANKSASGUNG</b>	<b>45</b>

# 1 Einleitung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS, Morbus Parkinson) ist eine neurodegenerative Erkrankung der Basalganglien und gehört zu den Parkinson-Syndromen (PS) (Diener 2012). Man unterteilt die Syndrome in 4 Gruppen: idiopathisches PS, genetische PS, PS im Rahmen anderer degenerativer Erkrankungen und symptomatische PS. Das IPS macht mit etwa 75 % den Großteil dieser Erkrankungen aus (Diener 2012).

Mit einer Prävalenz von 100 Erkrankungen pro 100.000 Einwohnern über 60 Jahren ist es eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen in den Industriestaaten (de Lau and Breteler 2006). Es geht mit einem Untergang der Dopamin produzierenden Zellen der Substantia nigra, einer zu den Basalganglien zählenden Struktur, einher (Damier, Hirsch et al. 1999). Gekennzeichnet sind die IPS durch die Kardinalsymptome Tremor, Rigor, Bradykinese und posturale Instabilität (Hughes, Daniel et al. 1992). Weiterhin kann es zu Begleitsymptomen wie vegetativen, psychischen, sensorischen und kognitiven Störungen kommen (Diener 2012). Diese erlangen durch die Behandlungsmöglichkeiten der motorischen Störungen mehr und mehr an Aufmerksamkeit. Kognitive Defizite sind in etwa 19% der Fälle bereits bei Diagnosestellung des IPS vorhanden (Aarsland, Bronnick et al. 2009), wobei bei allen dieser Patienten mit kognitiven Defiziten bereits exekutive Defizite und bei etwa 50% visuell-räumliche Defizite vorliegen (Muslimovic, Post et al. 2005). Zu den weiteren kognitiven Defiziten zählen sowohl Aufmerksamkeitsstörungen und Gedächtnisdefizite, als auch sprachliche Defizite (Litvan, Goldman et al. 2012). Sie alle sind ein Prädiktor für eine spätere Pflegebedürftigkeit (Aarsland, Larsen et al. 2000) und gehen mit einem Verlust an Lebensqualität einher (Leroi, McDonald et al. 2012). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Lebenserwartung von IPS-Patienten mit Demenz im Vergleich zu Nichtdementen sinkt (Levy, Tang et al. 2002; Buter, van den Hout et al. 2008). Aus diesen Gründen ist es von Interesse, die Defizite so früh wie möglich zu erfassen und nach Möglichkeit zu behandeln. Diagnostisch unterscheidet man zwischen milden kognitiven Einschränkungen (PD-MCI, Parkinson disease - Mild cognitive impairment) (Litvan, Goldman et al. 2012) und Demenz bei IPS (PD-D, Parkinson disease - dementia) (Emre, Aarsland et al. 2007). Patienten mit IPS haben ein doppelt so hohes Risiko für MCI und ein vier- bis sechsfach höheres Risiko für eine spätere Demenz als gesunde Personen gleichen Alters (Aarsland, Bronnick et al. 2009; Williams-Gray, Evans et al. 2009; Aarsland, Bronnick et al. 2010). 27% der nicht-dementen Patienten erfüllen die Kriterien für PD-MCI (Litvan, Goldman et al. 2012) und etwa 40% aller

IPS-Patienten leiden an PD-D (Pagonabarraga and Kulisevsky 2012). Unter dem Begriff PD-MCI sind unterschiedliche klinische und pathologische Vorgänge zusammengefasst. Man unterscheidet fronto-striatale, Dopamin abhängige Defizite von postero-corticalen, cholinergen Defiziten. Während die erstgenannten keine Beteiligung an der Demenzentwicklung zu haben scheinen, konnte nachgewiesen werden, dass cholinerge Defizite ein Prädiktor für diese sind (Williams-Gray, Foltynie et al. 2007; Williams-Gray, Evans et al. 2009; Klein, Eggers et al. 2010). Zu Ihnen gehören unter anderem sowohl Gedächtnis- als auch visuell-räumliche Defizite (Bohnen and Albin 2011). Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit initial ausgeprägten visuell-räumlichen Defiziten die Progression der kognitiven Einschränkungen am Höchsten ist (Stepkina, Zakharov et al. 2010).

Durchschnittlich dauert es zehn Jahre vom Erkrankungsbeginn bis zum Bestehen einer Demenz (Hughes, Ross et al. 2000). Nach 20 Jahren Erkrankungsdauer hat sich die Zahl der PD-D Patienten auf 83% erhöht (Hely, Reid et al. 2008).

Zu den Risikofaktoren zählen: Alter  $> 60$ , niedriger Bildungsstand, frühe motorische Einschränkung (UPDRS  $> 25$ ), Halluzinationen, Depressionen, cholinerge Defizite und bestimmte genetische Mutationen, auf welche später noch eingegangen wird (Hughes, Ross et al. 2000; Williams-Gray, Evans et al. 2009). Wie bereits erwähnt, konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen der demenziellen Entwicklung und cholinergen Defiziten nachgewiesen werden. In Bildgebungsstudien konnte ein kortikaler cholinerg Hypometabolismus mit einem Demenzprogress in Verbindung gebracht werden (Kuhl, Minoshima et al. 1996; Klein, Eggers et al. 2010). Sowohl die frontalen als auch die parieto-occipitalen cholinergen Defizite lassen sich durch eine verminderte Innervation aus dem Hirnstamm und den Basalganglien erklären (Calabresi, Picconi et al. 2006). Weiterhin wurde gezeigt, dass sowohl bei Nicht-dementen, als auch bei Dementen ein signifikanter Rückgang der Aktivität der Acetylcholinesterase (ACh-E) zu verzeichnen ist, wobei dieser bei PD-D weitaus höher ausfällt (Bohnen, Kaufer et al. 2003) und mit dem Schweregrad der kognitiven Einschränkung korreliert (Bohnen, Kaufer et al. 2006). Außerdem wurden einige Mutationen aufgedeckt, welche an der Pathogenese beteiligt sind. Zu Ihnen zählt ins Besondere die Mutationen des MAPT-Gens (Mikrotubuli assoziiertes Protein Tau), besonders der H1/H1-Genotyp (Williams-Gray, Evans et al. 2009). Mutationen dieses Gens können zu einer fehlerhaften Bildung des Tau-Proteins führen, welches eine wichtige Rolle in der Funktion

der Mikrotubuli in Axonen übernimmt (Ludolph, Kassubek et al. 2009; Williams-Gray, Evans et al. 2009). Dies scheint in besonderem Maße an der Entstehung parietaler Störungen beteiligt zu sein, welche hier untersucht werden. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass 28 % der PD-Patienten mit H1/H1-Genotypen eine Demenz entwickeln. Unter den Patienten welche eine Demenz entwickelten trugen etwa 95% den oben genannten Genotypen (Williams-Gray, Evans et al. 2009). Zur Veranschaulichung wird dies zusätzlich anhand einer Abbildung (Abbildung 1) aus dieser Studie verdeutlicht. Während Mutationen des COMT-Gens und eine dopaminerge Medikation Einfluss auf frontale executive Beeinträchtigungen haben, wirken sich das Alter und Mutationen des MAPT-Gens auf posterior-cortikale, parietale Funktionen aus und nur diese scheinen mit der Entstehung einer PD-D in Zusammenhang zu stehen.

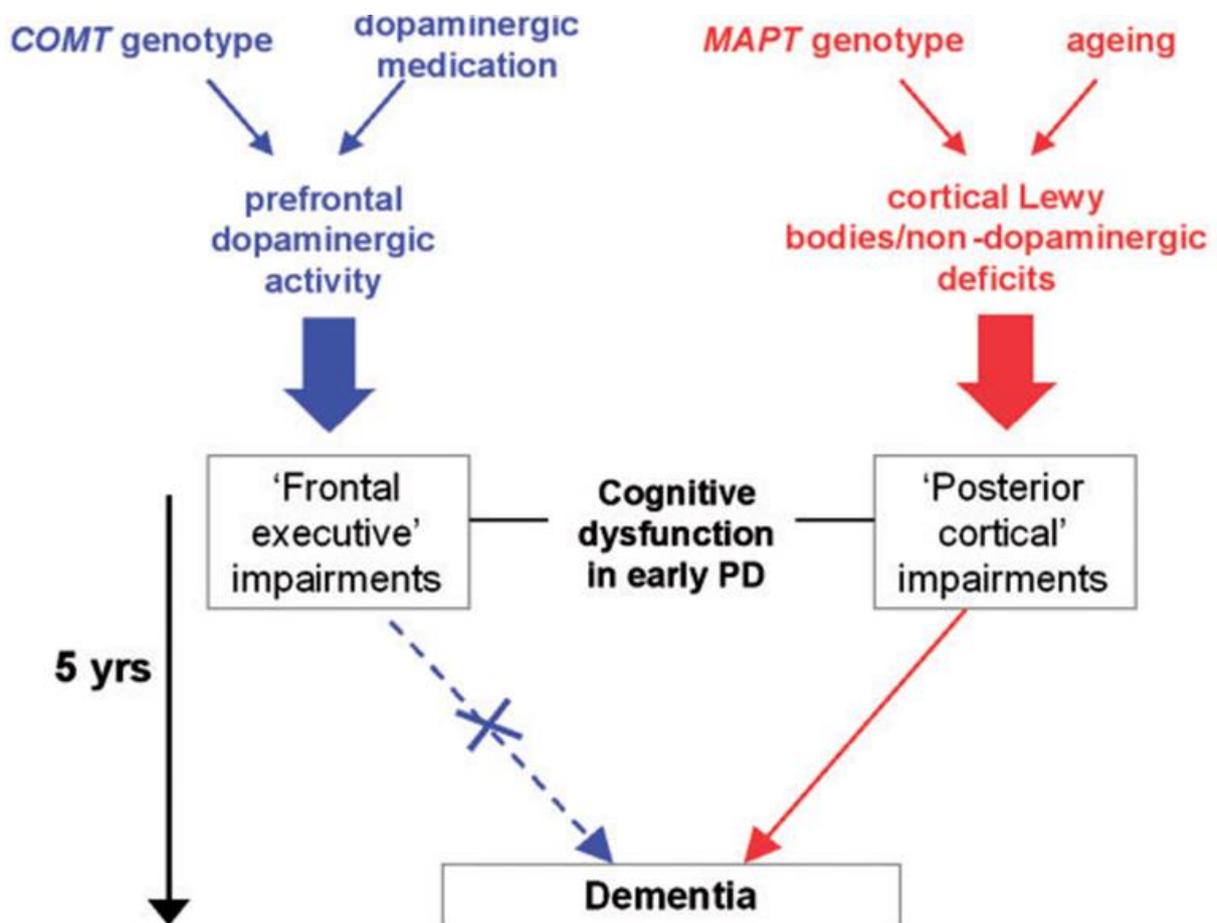


Abbildung 1: Schematische Darstellung der der hypothetischen Pathogenese kognitiver Dysfunktionen bei Patienten mit Morbus Parkinson (Williams-Gray, Evans et al. 2009) License Number 4023520312174

Des Weiteren scheint eine Mutation des  $\alpha$ -synuclein-Gens (SNCA) an der Pathogenese der PD-D beteiligt zu sein (Zarranz, Alegre et al. 2004). Vermutlich besteht außerdem ein Zusammenhang mit Mutationen der Butylcholinesterase (BCHE) und des Apolipoproteins E  $\epsilon$ 4 (Lane, He et al. 2009). Im Detail ist die Pathogenese der PD-MCI und der PD-D noch nicht geklärt.

Wie schon erwähnt, zählen visuell-räumliche Defizite zu den häufigsten kognitiven Defiziten bei IPS, und sie gelten als Prädiktor für eine spätere PD-D. Das Alltagsleben der Patienten ist erheblich erschwert, da Tätigkeiten wie Anziehen oder Haushaltbewältigung für sie zu einer großen Herausforderung werden (Sturm, Hermann et al. 2009). In bildgebenden Studien konnte gezeigt werden, dass das System der visuell-räumlichen Wahrnehmung aus zwei Projektionsbahnen besteht (Ungerleider and Haxby 1994). Beide Bahnen gehen von der primären Sehrinde (Area 17) aus. Die dorsale visuelle Route projiziert von dort in den oberen Temporal- und Parietallappen (Areae 5 und 7). Sie ist für die Erkennung von Bewegungen, Tiefe und die Orientierung zuständig. Die ventrale visuelle Route projiziert von der primären Sehrinde in den unteren Temporallappen (Area 4) und ist für die Erkennung von Mustern, Formen und Farben verantwortlich. Man unterteilt die visuell-räumlichen Defizite weiter in 4 Untergruppen (Sturm, Hermann et al. 2009). Räumlich-perzeptive Störungen treten bei temporo-parietalen und occipito-parietalen Läsionen auf. Defizite bestehen bei der Einschätzung von Längen, Distanzen, Formen, Positionen und Haupttraumachsen. Räumlich-kognitive Störungen treten bei parietalen Läsionen auf und bestehen in Einschränkungen bei gedanklichem Rotieren, Maßstabtransformationen und Spiegeln von Objekten. Räumlich-konstruktive Störungen entstehen bei parietalen und frontalen Schädigungen. Die Patienten zeigen Defizite beim Reproduzieren von vorher Gesehenem sowie beim Abzeichnen und Montieren. Räumlich-topographische Störungen treten nach hippocampalen Läsionen auf. Es kommt zu einer Orientierungslosigkeit des Patienten, da er Landmarken in seiner ihm eigentlich bekannten und vertrauten Umgebung nicht mehr erkennt. Zur Diagnostik visuell-räumlicher Defizite stehen eine Reihe von Fragebögen und Testverfahren zu Verfügung. Häufig sind sie Untertests größerer Testbatterien der kognitiven Defizite.

Zur Aufdeckung visuell-räumlicher Defizite eignen sich unter anderem die Imitation von bedeutungslosen Hand- und Fingerfiguren (Dee, Benton et al. 1970). In einer 2003 von Moo et al. veröffentlichten Studie zeigte sich, dass der Interlocking Finger Test (ILFT), ein Test, bei dem der Patient 4 bedeutungslose Fingerfiguren nachahmen soll, anderen etablierten

Tests zur Detektion parietaler Dysfunktionen, zu welchen visuell-räumliche Defizite gehören, ebenbürtig und teilweise sogar überlegen ist (Moo, Slotnick et al. 2003). Durch das Nachahmen von Fingerfiguren werden sowohl visuell-perzeptive und visuell-kognitive als auch visuell-konstruktive Fähigkeiten abgebildet. Für unsere Studie haben wir den ILFT als modifizierten ILFT (MILF) um eine Figur erweitert. Klinische Erfahrungswerte haben gezeigt, dass Demenzpatienten in der Nachahmung der hinzugefügten Figur 5 (s. Abbildung 2) schlechter abschneiden als kognitiv Unbeeinträchtigte.

Die Behandlung der Defizite stellt sich aufgrund von meist organischen Hirnschäden als schwierig dar. Therapeutisch stehen praktisches Training und Übungen zum Einsatz von Kompensationsstrategien im Vordergrund. (Sturm, Hermann et al. 2009)

## 1.1 Problemstellung

Zur Detektion visuell-räumlicher Defizite bei Patienten mit IPS oder einer PD-D sind bislang noch keine Screening-Testverfahren etabliert. Durch die Einführung eines schnell durchführbaren Screeningtests könnte mit gleicher Aussagekraft eine deutliche Erleichterung und Zeitersparnis im klinischen Alltag im Gegensatz zu relativ aufwendigen anderen Tests erlangt werden.

## 1.2 Fragestellung

Das Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, ob sich der zum Screening parietaler Dysfunktionen entwickelte ILFT (Moo, Slotnick et al. 2003) zur Detektion visuell-räumlicher Defizite oder einer Demenz bei Patienten mit Morbus Parkinson eignet und sich somit als Bedside-Test etablieren könnte. Des Weiteren sollten Cut-Off-Werte für eine Normierung des ILFT hinsichtlich einer Demenz berechnet werden.

Hypothesen im Einzelnen:

- Die Ergebnisse im ILFT/MILFT korrelieren signifikant mit denen etablierter Test zur Detektion visuell-räumlicher Defizite und sie bilden diese ab.
- Der ILFT/MILFT ist unabhängig von motorischen Fähigkeiten.

- Durch ein eigens entwickeltes Punktesystem lässt sich der prädiktive Wert des ILFT/MILFT bezüglich des Vorliegens visuell-räumlicher Defizite im Vergleich zu dem Bewertungssystem der Testautoren (Moo, Slotnick et al. 2003) verbessern.
- Das Vorliegen einer Demenz lässt sich durch die Ergebnisse des ILFT/MILFT vorhersagen.

## **2 Methodik**

### 2.1 Stichprobe

#### 2.1.1 Patientengruppe

Die Patientenrekrutierung fand im Zeitraum von Juli 2013 bis Mai 2014 an der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, statt. Die Patienten kamen sowohl aus dem ambulanten als auch stationären Bereich. Sie wurden über die Ziele der Studie und alle durchgeführten Untersuchungen aufgeklärt. Ihr Einverständnis wurde schriftlich dokumentiert. Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel überprüft und genehmigt (AZ: B 228/09 und AZ: B 218/12).

Einschlusskriterien:

- Idiopathisches Parkinsonsyndrom gemäß den Diagnose-Kriterien der UK Parkinsons Disease Society Brain Bank (Hughes, Daniel et al. 1992)
- Alter zwischen 40 und 85 Jahren
- Schriftliche Patienten-Einverständniserklärung zur Studie

Ausschlusskriterien:

- Tiefe Hirnstimulation
- Andere Erkrankungen des ZNS jenseits des Morbus Parkinson

#### 2.1.2 Kontrollprobanden

Die Erhebung der Daten der Kontrollprobanden (KP) erfolgte ebenfalls in der Klinik für Neurologie in Kiel. Sie besteht zum größten Teil aus Angehörigen der Patienten. Auch sie wurden über die Ziele der Studie und die Untersuchungen aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 40 und 85 Jahren
- Schriftliche Einverständniserklärung zur Studie

Ausschlusskriterium:

- Erkrankungen des ZNS

## 2.2 Interlocking Finger Test (ILFT)

Im Rahmen des ILFT werden dem Probanden vom Versuchsleiter nacheinander 4 Fingerfiguren (siehe Abbildung 2) dargeboten, welche diese so genau wie möglich nachahmen sollen. Sie werden ihm so lange vorgezeigt, bis der Proband meint, die Figur bestmöglich nachgestellt zu haben. Es gibt keine Zeitvorgabe. Nun wird die fertige Handstellung anhand eines Punktesystems fotografiert, um sie später bewerten zu können. Zur Auswertung der vom Patienten präsentierten Figuren wurden zwei verschiedene Punktesysteme benutzt. Bei dem ersten, selbst erarbeiteten Punktesystem wurden 1. die Haltung der einzuhakenden Finger (eingehakt = 1 Punkt, falsch/nicht eingehakt = 0), 2. die Orientierung der Hände zueinander und zum Körper (richtig =1, falsch = 0) und 3. die Haltung der übrigen Finger (richtig = 1, falsch = 0) mit jeweils einem Punkt bewertet. Für jede Figur wurden insgesamt drei Punkte vergeben. Maximal konnten somit 12 Punkte (ILFT 12) erreicht werden. Zusätzlich werteten wir die Fingerfiguren nach dem von den Erstautoren beschriebenen Punktesystem aus (Moo, Slotnick et al. 2003). Dabei wurde ausschließlich auf die zu verhakenden Finger geachtet. Die Orientierung der Hände sowie die Haltung der restlichen Finger wurden hierbei außer Acht gelassen. Es konnten somit 4 Punkte (ILFT 4) erreicht werden. Für die Studie wurde zudem eine um eine 5. Figur erweiterte Version des ILFT verwendet (MILFT) (siehe Abbildung 2, Figur 5). Den beiden oben beschriebenen Auswertungssystemen zufolge könne also 15 (ILFT 15) bzw. 5 (ILFT 5) Punkte erreicht werden. Um die Rolle der Händigkeit der Patienten außer Acht zu lassen, wird bei keiner Figur darauf geachtet, welche Hand vorne oder hinten ist, bzw. bei Figur 4, welche Hand gespreizt und von welcher Hand die 2 Finger zwischen die Finger der anderen Hand gelegt werden.

Zur Überprüfung der Test-Objektivität zogen wir einen zweiten Rater hinzu und verglichen die Ergebnisse anschließend.

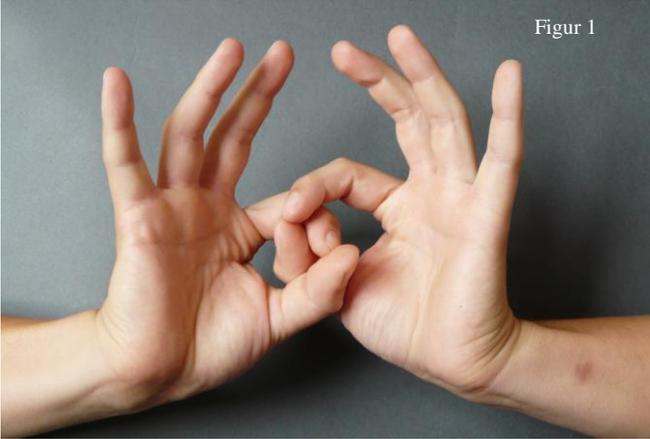


Abbildung 2: Fingerfiguren

## 2.3 Neuropsychologische Tests und klinische Daten

In der Auswertung der Ergebnisse wurden die 4 verschiedenen Möglichkeiten der Punktvergabe mit den Ergebnissen etablierter Testverfahren verglichen.

Visuell-räumliche Fähigkeiten:	Untertest 7 des Leistungsprüfsystems 50 + (LPS 50 +) Untertest 9 des LPS 50 + Konstruktive Praxis der CERAD Testbatterie
Exekutive Funktionen:	Wortflüssigkeit S der CERAD Testbatterie Modified Card Sorting Test (MCST) Fehleranzahl im Farb-Wort-Interferenz-Test (FWIT)
Aufmerksamkeitsleistung:	Brief-Test-of-Attention (BTA) Bearbeitungszeit des FWIT
Demenz:	Mini Mental Status Test (MMST) Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)
Motorische Fähigkeiten:	Unified Parkinson Disease Rating Scale III (UPDRS III)
Depressivität:	Geriatric Depression Scale (GDS)

Des Weiteren wurde die Rolle des Alters, der Bildung, hier dargestellt durch die Anzahl der Ausbildungsjahre (Schule, Ausbildung und Studium), der Krankheitsdauer und der L-Dopa-Äquivalenzdosen auf die Leistungen im ILFT analysiert.

Im Folgenden werden die erwähnten etablierten Tests weiter erläutert.

### 2.3.1 Leistungsprüfsystem 50 +

Das Leistungsprüfsystem 50 + ist ein von Wolfgang Horn entwickelter Test zur Einschätzung verschiedener Hirnfunktionsstörungen (Sturm, Willmes et al. 1993). Er basiert auf dem Primärfaktorenmodell von Thurstone (Thurstone 1938). In der vorliegenden Studie begrenzten sich die Untersuchungen auf die Untertests 7 und 9, welche zur Detektion

räumlich-visueller Defizite geeignet sind. Beim Untertest 7 (räumliches Rotieren) geht es um räumlich rotierte Zahlen und Buchstaben, welche in Reihen zu jeweils fünf gleichen stehen. Sie sind alle im Uhrzeigersinn rotiert, wobei jeweils ein Zeichen zusätzlich spiegelverkehrt ist. Diese sollen vom Probanden erkannt und markiert werden. Er hat zwei Minuten Zeit, um möglichst viele Reihen durchzugehen und Fehler zu markieren. Beim Untertest 9 (räumliches Vorstellungsvermögen) wird das räumliche Vorstellungsvermögen des Probanden erfasst. Dazu wird ihm die Abbildung einer Reihe von verschiedenen geometrischen Körpern dargeboten. Die Aufgabe besteht darin, die korrekte Anzahl der Flächen dieser abgebildeten Körper anzugeben. Dabei sind nicht nur die sichtbaren, sondern auch die verborgenen Flächen des Körpers mitzuzählen. In drei Minuten sollen möglichst viele korrekte Angaben gemacht werden.

### 2.3.2 CERAD-Plus

Die CERAD (Consortium to establish a registry for Alzheimer disease) Testbatterie wurde von dem National Institute on aging (NIA) zum Screening von Demenzen entwickelt (Morris, Edland et al. 1993). Sie besteht aus 8 Untertests. Die CERAD-Plus-Batterie wurde um 2 zusätzliche Tests ergänzt (siehe <http://www.memoryclinic.ch>). Im Gesamtbild lassen sich so Aussagen über die Kognition, die sprachlichen Fähigkeiten, visuell-konstruktive Fähigkeiten und die Gedächtnisleistung machen. Für unsere Untersuchungen beschränkten wir uns auf den Untertest der konstruktiven Praxis, bei welchem es um das Abzeichnen von 4 Figuren zunehmender Komplexität (Kreis, Rhombus, Rechtecke und Würfel) geht und die phonematische Wortflüssigkeit S, bei welcher der Patient in einer Minute möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „S“ aufzählen soll. Hierbei sind alle Wortarten (Nomen, Verben, etc.) erlaubt.

### 2.3.3 Modified Card Sorting Test

Der MCST ist ein 1976 von Nelson publiziertes Screeningtestverfahren für exekutive Dysfunktionen (Nelson 1976). Bei dem Test geht es darum, Karten, welche sich in drei unterschiedliche Kategorien – Farbe, Form und Anzahl - einordnen lassen, richtig zuzuordnen. Gefundene Regelmäßigkeiten sollen verfolgt und falsche Hypothesen verworfen

werden. In regelmäßigen Abständen verändern sich die zu verfolgenden Regeln und es muss eine neue zuzuordnende Kategorie gefunden werden. Bei der Auswertung werden sowohl die korrekten, als auch falschen Zuordnungen, sowie die Perseverationen und die Reaktionszeiten betrachtet. Außerdem wird die Anzahl der durchlaufenden Zuordnungskategorien erfasst. In der vorliegenden Studie beschränkte sich die Auswertung auf die Anzahl der Kategorien und die Anzahl der Perseverationen. Zur Durchführung des Tests wurde die Computerversion Short Wisconsin Card Sorting Test nach Nelson 1976, Version 1.1, von Dipl.-Ing. My Khanh Truong, Universität-GHS Wuppertal genutzt.

#### 2.3.4 Farbe-Wort-Interferenztest nach J.R.Stroop

Der FWIT ist ein Aufmerksamkeitstest, welcher die kontrollierte und automatisierte Verarbeitung prüft (Bäumler 1985). Dem Probanden werden drei verschiedene Testtafeln gereicht, welche dieser möglichst rasch und fehlerfrei vorlesen soll. Auf der ersten Tafel stehen drei Spalten von vier sich in einer unregelmäßigen Reihenfolge wiederholenden Farbwörtern. Die Aufgabe besteht darin, die Spalten möglichst schnell und fehlerfrei vorzulesen. Auf der zweiten Tafel sind drei Spalten mit farbigen Balken abgebildet. Auch hier ist die Reihenfolge unregelmäßig. Der Proband soll die Farben der Balken möglichst schnell nennen. Mit der dritten Tafel wird die selektive Aufmerksamkeit geprüft. Auf ihr sind Farbwörter in verschiedenen, den Farbwörtern nicht entsprechenden Farben unregelmäßig und in unterschiedlicher Farb-Wort-Paarung dargestellt. Der Proband soll möglichst rasch die Farben, in welcher die Wörter gedruckt sind, nennen. Nach jeder Tafel werden die Zeit sowie die Anzahl der Fehler und der korrigierten Fehler notiert.

#### 2.3.5 Brief Test of Attention

Der BTA wurde 1989 entwickelt (Schretlen [Zitat]) und ist ein kurzer und einfacher Aufmerksamkeitstest. Dem Patienten werden in aufsteigender Länge 10 Listen aus bedeutungslos aneinandergereihten und sich ohne Regelmäßigkeit abwechselnden Zahlen und Buchstaben vorgelesen. Es werden zwei Durchläufe gemacht. Im ersten Durchlauf ist es die Aufgabe des Patienten, die Anzahl der Buchstaben zu zählen, im zweiten Durchlauf die der

Zahlen. Für jede richtige Antwort gibt es einen Punkt. Es können insgesamt 20 Punkte erreicht werden.

### 2.3.6 Mini Mental Status Test

Der MMST ist ein 1975 von Folstein et al. [Zitat] entwickelter kurzer Screeningtest zur groben Einschätzung kognitiver Defizite. Untersucht werden Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit, sowie Sprache, Zeichen- und Schreibfähigkeit. Maximal können 30 Punkte erreicht werden, wobei ab weniger als 27 Punkten eine kognitive Beeinträchtigung wahrscheinlich ist. Unterschreitet der Punktesummenwert 24 ist von einer Demenz auszugehen.

### 2.3.7 Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment

Der PANDA-Screeningtest ist ein leicht durchführbarer, kurzer und sensitiver Test um eine kognitive Beeinträchtigung bei Patienten mit IPS festzustellen (Kalbe, Calabrese et al. 2008). Er ist aufgeteilt in einen ersten Teil „Kognition“, bei welchem Paarassoziationenlernen mit späterem, verzögerten Abfragen, Wortflüssigkeit, räumliches Vorstellungsvermögen und das Arbeitsgedächtnis überprüft werden, sowie einen zweiten Teil „Stimmungsabfrage“, in dem der Patient seine Stimmungslage selbst einschätzen soll. Die Rohwerte werden anschließend in altersspezifische Transformationswerte umgewandelt. Anhand der erreichten Transformationspunktzahl lässt sich für den ersten Teil des Tests die Wahrscheinlichkeit für eine demenzielle Symptomatik beziehungsweise für den zweiten Teil die Wahrscheinlichkeit einer Depression abschätzen. In der vorliegenden Studie ist der erste – also der kognitive Part relevant.

### 2.3.8 Geriatric Depression Scale

Die GDS wurde 1982 von Yesavage et al. entwickelt und dient der Untersuchung der Depressivität älterer Menschen. Der Fragebogen, welcher von den Patienten selber ausgefüllt wird, enthält in seiner ursprünglichen Form 30 Fragen bzw. Aussagen mit je zwei Antwortmöglichkeiten; „ja“ und „nein“. In dieser Studie wurde die auf 15 Fragen verkürzte

Form benutzt, da auch diese eine mögliche Depression gut aufdecken kann (Burke, Roccaforte et al. 1991). Je nach Antwort werden hierbei Punkte vergeben, sodass maximal 15 Punkte erreicht werden können. Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Depression steigt mit der Anzahl der Punkte, wobei bei einem Wert über 4 von einer depressiven Symptomatik ausgegangen werden kann (Weintraub, Oehlberg et al. 2006).

### 2.3.9 Unified Parkinson Disease Rating Scale

Die UPDRS wurde 1987 als Assessmentverfahren für die standardisierte Untersuchung von Patienten mit IPS von Fahn et al. [Zitat] entwickelt. Bei den Untersuchungen für die Studie hat man sich auf den Teilbereich III beschränkt, welcher zur Untersuchung der motorischen Fähigkeiten vorgesehen ist. Je nach Schweregrad der untersuchten motorischen Symptomatik werden jeweils 0 (keine Beeinträchtigung) bis 4 Punkte (schwerste Beeinträchtigung) vergeben. Insgesamt können so 0 bis 108 Punkte erreicht werden. Höhere Werte zeigen somit eine deutlichere motorische Störung an.

### 2.3.10 L-Dopa-Äquivalenzdosis

Bei der L-Dopa-Äquivalenzdosis handelt es sich um eine aus der aktuellen Parkinsonmedikation umgerechnete Medikamentendosis, welche zur Vereinfachung des Dosisvergleichs genutzt wird (Diener 2012). So wird aus der Dosis der zur Behandlung eingesetzten Substanzklasse, anhand eines festgelegten Schemas die zu ihr äquivalente Dosis an L-Dopa errechnet. Die Grundlage dieses Schemas bildeten die Angaben der Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Diener 2012), welche zusätzlich durch Fachinformationen der Medikamentenhersteller und klinischen Erfahrungswerten modifiziert wurden (s. Anhang)

### 2.3.11 Demenz

Anhand der Klassifikationskriterien nach Emre et al. (Emre, Aarsland et al. 2007) wurden die Patienten als „dement“ bzw. „nicht dement“ klassifiziert (s. unten). Hierbei galt in dieser

Studie ein Patient in einem kognitiven Bereich als beeinträchtigt, wenn er in einem Test einer bestimmten Domäne 1,5 Standardabweichungen vom Mittelwert abwich.

Klassifikationskriterien für PD-D nach Emre et al. (Emre, Aarsland et al. 2007)

### **I. Kernsymptome**

1. Parkinson-Diagnose nach den Kriterien der United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank
2. Dementielles Syndrom mit schleichendem Beginn und langsam fortschreitenden Verlauf, diagnostiziert anhand des Krankheitsverlaufs sowie klinischer und neuropsychologischer Untersuchungen. Es weist folgende Merkmale auf:
  - Beeinträchtigung in mehr als einer kognitiven Domäne
  - Verschlechterung gegenüber dem prämorbidem Niveau
  - Kognitive Defizite sind schwer genug, um das alltägliche Leben zu beeinträchtigen

### **II. Assoziierte klinische Faktoren**

1. Kognitive Faktoren (z. B. Defizite in der Aufmerksamkeit und in den exekutiven Funktionen, visuell-räumliche und Gedächtnisdefizite)
2. Verhaltensauffälligkeiten (z. B. Apathie, Halluzinationen, Persönlichkeitsveränderungen)

### **III. Merkmale, die das Vorliegen einer Parkinson-Demenz nicht ausschließen, die Diagnose jedoch unsicher ist**

1. Gleichzeitiges Bestehen anderer Veränderungen welche eine kognitive Einschränkung verursachen können, aber nicht als Ursache der Demenz angesehen werden, z.B. vaskuläre Erkrankungen
2. Unklares Zeitintervall zwischen Beginn der motorischen und kognitiven Symptome

### **IV. Merkmale, die auf eine andere Ursache für die kognitiven Defizite hinweisen**

1. andere Erkrankungen welche o.g. Symptome aufweisen können
2. Drogenintoxikation

#### 2.3.12 visuell-räumliche Defizite

Die Patientengruppe wurde anhand der konstruktiven Praxis der CERAD-Testbatterie, sowie der Untertests 7 und 9 des LPS 50 + als „beeinträchtigt“ oder „nicht-beeinträchtigt“ eingestuft. Dabei galt ein Patient als „beeinträchtigt“, sobald er mit seinem Ergebnis mehr als 1,5 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes eines dieser 3 Tests lag.

## 2.4 Statistische Mittel und Auswertung der Daten

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde SPSS 19.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) für Windows benutzt. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  gesetzt.

### 2.4.1 Receiver operating characteristic – Analyse

Bei der Receiver operating characteristic (ROC)-Analyse wird die Sensitivität (Ordinate) und die Falsch-Positiv-Rate, also  $1 - \text{Spezifität}$  (Abszisse) der verschiedenen möglichen Rohwerte visuell dargestellt. So lassen sich an ihr Cut-Off-Werte normieren, und sie dient somit als Grenzwertoptimierung. Die Diagonale des Diagramms entspricht der Zufallswahrscheinlichkeit mit der Vorhersagekraft von 50% Sicherheit. Die Area under the Curve (AUC) ist ein Qualitätsmaß der Analyse (Weiß 2013).

### 2.4.2 Spearman Korrelationskoeffizient

Wir nutzten den Korrelationskoeffizienten nach Spearman zur Überprüfung der Interrater-Reliabilität der vier unterschiedlichen Auswertungsmöglichkeiten des ILFT. So lässt sich anhand des Koeffizienten die Vergleichbarkeit von Testergebnissen einschätzen.

### 2.4.3 Chi-Quadrat-Test

Der Chi-Quadrat-Test ist ein nicht-parametrisches statistisches Verfahren zur Prüfung nichtnormal verteilter Daten und wurde für die Überprüfung der Vergleichbarkeit der Geschlechterverteilung beim Gruppenvergleich genutzt (Weiß 2013).

### 2.4.4 Mann-Whitney-U-Test

Der Mann-Whitney-U-Test wurde zur Prüfung der Vergleichbarkeit des Alters zum Zeitpunkt der Untersuchung und der Ausbildungsjahre (schulische Bildung und weiterer Bildungsweg) genutzt. Er ist ein nichtparametrischer Homogenitätstest von Stichproben (Weiß 2013).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv und Kontrollprobandengruppe

Tabelle 1: Vergleich epidemiologischer Daten

	Patienten	KP	p-Werte
<b>Geschlecht</b>	28 männlich, 27 weiblich	10 männlich, 9 weiblich	0,897
<b>Durchschnittsalter in Jahren</b>	66,10 (SD 7,53)	64,56 (SD 5,58)	0,285
<b>Ausbildungsjahre</b>	13,36 Jahre (SD 3,15)	15,44 (SD 2,48)	0,004

KP = Kontrollproband, SD = Standardabweichung

Die epidemiologischen Daten lassen sich gut vergleichen (s. Tabelle 1). Anhand des Chi-Quadrat-Testes konnte gezeigt werden, dass es in Hinblick auf das Geschlecht keine signifikanten Unterschiede gibt. Nach Durchführung des Mann-Whitney-U-Testes konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters, jedoch signifikante Unterschiede bei der Anzahl der Bildungsjahre gezeigt werden.

##### 3.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 55 Patienten mit IPS untersucht. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 66,10 Jahre (SD 7,53), wobei der jüngste Patient 48 und der älteste 81 Jahre alt war. 28 waren männlich und 27 weiblich. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 8,58 Jahre (SD 5,91). Die L-Dopa-Äquivalenzdosis betrug durchschnittlich 689,06 mg. Der Schweregrad der motorischen Einschränkung lag bei einem mittleren UPDRS III Score von 20,56 (SD 12,68). Die Anzahl der Ausbildungsjahre betrug 13,36 Jahre (SD 3,15). In der GDS ergab sich eine Durchschnittspunktzahl von 3,91 (SD 3,26), wobei 30,61 % einen Wert über 4 erreichten. Im MMST wurde im Durchschnitt ein Wert von 27,85 (SD 2,32) erreicht. Im PANDA waren es 24,72 (SD 4,97). Von den 55 Patienten hatten 27 (49,1%) keine kognitive Beeinträchtigung, 20 (36,4%) eine MCI und 7 (12,7%) eine PD-D, wobei wir uns hier an den Kriterien nach Emre et al. und Litvan et al. orientiert haben (Emre, Aarsland et al. 2007; Litvan, Goldman et al. 2012). Ein Patient konnte aufgrund von unvollständigen Daten nicht zugeordnet werden. Unserer oben beschriebenen Zuordnung bezüglich der visuell-räumlichen Einschränkung

zufolge waren 42 (76,4%) als ohne und 12 (21,8 %) als mit Beeinträchtigung anzusehen. Ein Patient konnte aufgrund unvollständiger Daten nicht mitbewertet werden. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse der Patienten und KP in neuropsychologischer Testung

	Patienten (n=55)	KP (n=18)	p-Wert
CERAD konstruktive Praxis	10,06 (SD 0.96)	10,61 (SD 0,85)	0,009
LPS 50+ Untertest 7	13,98 (SD 6.25)	22,22 (SD 6,37)	0,000
LPS 50 + Untertest 9	18,79 (SD 8.55)	24,56 (SD 7,98)	0,012
CERAD Wortflüssigkeit S	15,21 (SD 6.25)	16,41 (SD 3,54)	0,323
FWIT Bearbeitungszeit	119,75 (SD 144.05)	80,06 (SD 15,65)	0,022
FWIT Fehleranzahl	1,56 (SD 3.08)	0,44 (SD 0,78)	0,047
MCST Kategorien	3,89 (SD 1.44)	5,33 (SD 0,91)	0,000
MCST Perseverationen	4,13 (SD 3.72)	1,56 (SD 2,04)	0,001
BTA	15,73 (SD 3.62)	18,12 (SD 1,87)	0,007

KP = Kontrollprobanden, CERAD = Consortium to establish a registry for Alzheimer disease, LPS 50+ = Leistungsprüfsystem 50+, FWIT = Farb-Wort-Interferenz-Test, MCST = Modified Card Sorting Test, BTA = Brief Test of Attention, SD = Standardabweichung, p-Wert = asymptotische Signifikanz des Mann-Whitney-U-Testes

### 3.1.2 Kontrollprobanden

Es wurden insgesamt 19 KP rekrutiert und getestet. Im Durchschnitt waren die KP 64,56 Jahre alt (SD 5,58), wobei der jüngste Proband 54 und der älteste 74 Jahre alt war. Zehn von ihnen waren männlich und 9 weiblich. Die durchschnittliche Anzahl an Bildungsjahren betrug 15,44 (SD 2,48). Der GDS ergab eine Durchschnittspunktzahl von 1,33 (SD 1,19), wobei keiner der KP einen Wert über 4 erreichte. Im MMST wurde im Durchschnitt ein Wert von 28,89 (SD 1,13) erreicht. Im PANDA waren es 26,53 (SD 3,59). Von den 19 KP hatten 15 (78,9%) keine kognitive Beeinträchtigung und 3 (15,8%) per Definition ein MCI. Ein Proband konnte aufgrund von unvollständigen Daten nicht zugeordnet werden. Nach den schon weiter oben beschriebenen Kriterien konnten 16 (84,2%) der 19 KP als in den visuell-räumlichen Fähigkeiten unbeeinträchtigt gewertet werden. Zwei (10,5%) wurden als

„beeinträchtigt“ eingestuft. Ein Proband konnte nicht mitbewertet werden. Die Ergebnisse aus der neuropsychologischen Testung sind in Tabelle 2 dargestellt.

### 3.2 Interlocking Finger Test

Insgesamt wurde der ILFT mit 4 Figuren (siehe Abbildung 2) bei 55 IPS-Patienten und 19 KP durchgeführt. Da die Fingerfiguren abfotografiert wurden, konnten bei zwei Patienten einige Figuren nachträglich nicht sicher beurteilt werden. Es wurden somit nur 53 Patienten ausgewertet. Beim ILFT 12 ergab sich in der Patientengruppe ein Durchschnittswert von 8,36 von 12 Punkten (SD 2,23). Die KP erreichten durchschnittlich 9,11 Punkte (SD 1,52). Nach dem Punktvergabesystem von Moo et al., dem ILFT 4, wurden bei der Patientengruppe im Mittel 3,51 von 4 Punkten erreicht (SD 0,93). Im KP-Kollektiv waren es 3,79 (SD 0,42). Da erst im Verlauf der Arbeit an der Studie die Hinzunahme der 5. Figur (siehe Abbildung 2) entschieden wurde, gab es nur 37 Patienten und 10 KP, bei welchen der ILFT 15 und ILFT 5 durchgeführt wurde. Für den ILFT 15 ergab sich ein Durchschnittswert von 10,95 von 15 Punkten (SD 2,71) bei den Patienten und 12 Punkten (SD 1,63) bei den Probanden. Beim ILFT 5 erzielten die Patienten durchschnittlich 4,41 von 5 Punkten (SD 1,09). Die KP-Gruppe erzielte 4,7 Punkte (SD 0,48).

Beim Vergleich der Ergebnisse der kognitiv unbeeinträchtigten Patienten und der Kontrollprobanden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. So ergab sich für den ILFT 12 ein p-Wert von 0,843, für den ILFT 4 von 0,901, für den ILFT 15 von 0,454 und den ILFT 5 von 0,805. Bei Betrachtung der erzielten Punkte pro Figur auf Seiten der Patienten ergab sich, dass bei Figur 1 im Mittel 2,29 Punkte (SD 0,79), bei Figur 2 2,11 Punkte (SD 0,79), bei Figur 3 2,2 Punkte (SD 0,68), bei Figur 4 1,74 Punkte (SD 0,97) und bei Figur 5 2,46 Punkte (SD 0,85) nach unserem Auswertungssystem erreicht wurden. Auch bei der Betrachtung der Ergebnisse nach Auswertung nach Moo et al. zeigten sich Unterschiede des Schwierigkeitsgrades der Figuren. Figur 1 haben 10,9 % der ausgewerteten Patienten falsch nachgestellt, Figur 2 11,1 %, Figur 3 5,5 %, Figur 4 22,2 % und bei Figur 5 9,1 %.

### 3.3 Interrater-Reliabilität der Auswertung des ILFT

Zur Beurteilung der Interrater-Reliabilität wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Er betrug für die Auswertung der vier Fingerfiguren nach unserem Punktesystem 0,96 ( $p \leq 0,001$ ), für die der 4 Figuren nach dem Punktvergabe von Moo et al. 1,00 ( $p \leq 0,001$ ). Auch die Interrater-Reliabilität bei der Auswertung der 5 Fingerfiguren war ähnlich. So ergab sich bei unserem Punktevergabesystem 0,941 ( $p \leq 0,001$ ) und bei dem der Erstautoren 1,00 ( $p \leq 0,001$ ).

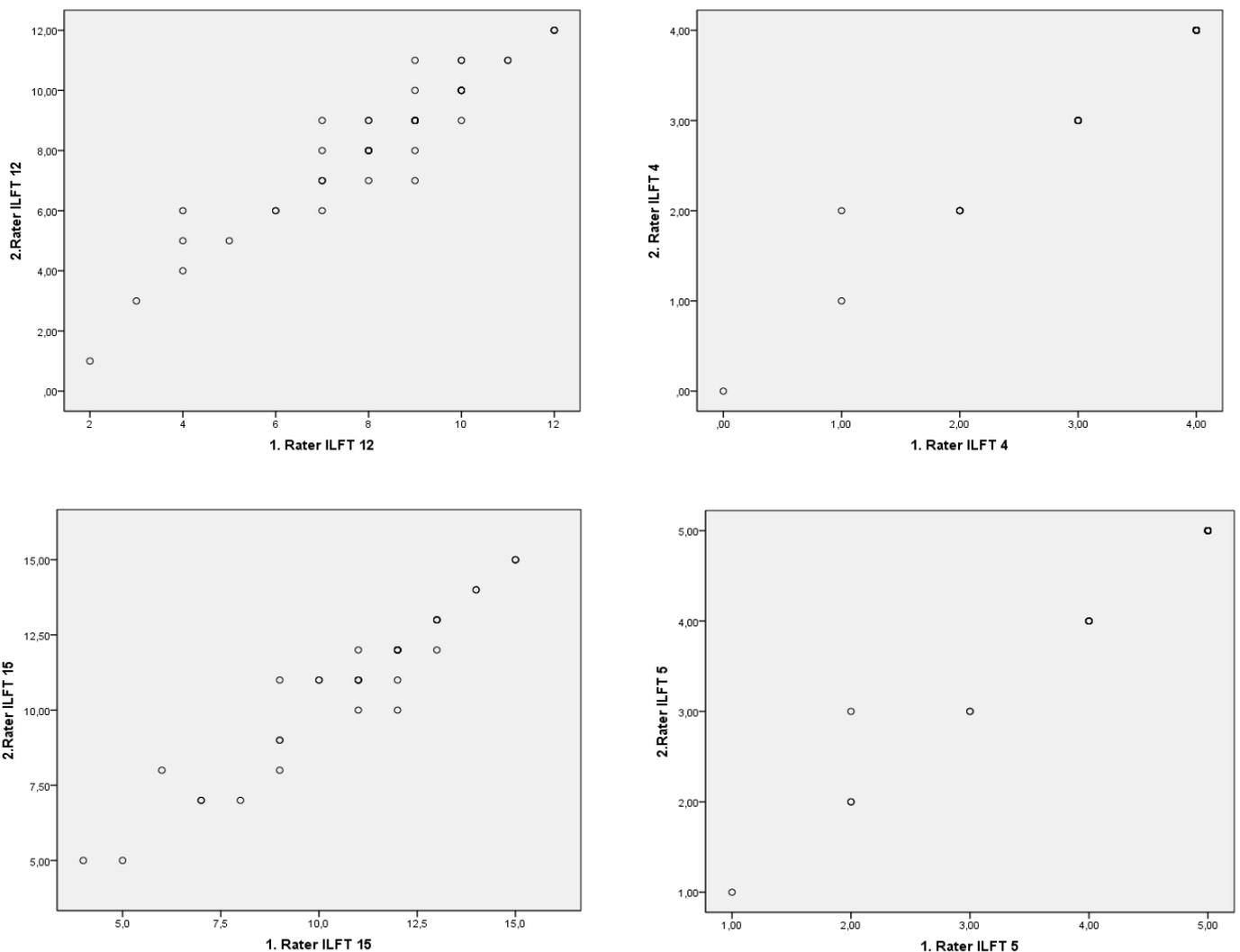


Abbildung 3: Interrater-Reliabilität des ILFT 12, ILFT 4, ILFT 15 und ILFT 5

### 3.4 Interlocking Finger Test und visuell-räumliche Fähigkeiten

Die Ergebnisse des ILFT wurden mit denen der Tests zur Erfassung visuell-räumlicher Fähigkeiten nach Spearman korreliert (s. Tabelle 3). Bei allen 4 möglichen Auswertungsverfahren bestanden signifikante Korrelationen mit fast allen visuell-räumlichen Tests in der Patientengruppe. Bei den Kontrollprobanden bestanden hingegen keine signifikanten Korrelationen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 3: Korrelation des ILFT und etablierten Tests zur Detektion visuell-räumlicher Defizite

	ILFT 12		ILFT 4		ILFT 15		ILFT 5	
	Patient	KP	Patient	KP	Patient	KP	Patient	KP
CERAD	r = 0,450**	r = 0,415	r = 0,413**	r = 0,283	r = 0,440**	r = 0,466	r = 0,451**	r = 0,283
konstruktive Praxis	p = 0,001	p = 0,086	p = 0,002	p = 0,255	p = 0,006	p = 0,206	p = 0,005	p = 0,460
LPS 50+ Untertest 7	r = 0,409**	r = - 0,041	r = 0,339*	r = - 0,168	r = 0,347*	r = - 0,205	r = 0,214	r = - 0,416
	p = 0,003	p = 0,871	p = 0,015	p = 0,506	p = 0,041	p = 0,596	p = 0,216	p = 0,266
LPS 50+ Untertest 9	r = 0,481**	r = 0,323	r = 0,375**	r = - 0,207	r = 0,478**	r = 0,372	r = 0,380*	r = 0,052
	p = 0,000	p = 0,192	p = 0,007	p = 0,409	p = 0,004	p = 0,324	p = 0,024	p = 0,894

(\*Korrelation auf 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig), \*\* Korrelation auf 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig))

KP = Kontrollprobanden, CERAD = Consortium to establish a registry for Alzheimer disease, LPS 50+ = Leistungsprüfsystem 50+

### 3.5 Interlocking Finger Test und exekutive Funktionen

Die Ergebnisse des ILFT wurden des Weiteren mit denen von Tests zur Erfassung exekutiver Funktionen nach Spearman korreliert (s. Tabelle 4). Es bestanden sowohl bei den Patienten, als auch bei den KP keine signifikanten Korrelationen.

Tabelle 4: Korrelation des ILFT und Tests exekutiver Funktionen

	ILFT 12		ILFT 4		ILFT 15		ILFT 5	
	Patient	KP	Patient	KP	Patient	KP	Patient	KP
CERAD	r = 0,224	r = -0,015	r = 0,070	r = -0,271	r = 0,275	r = 0,236	r = 0,124	r = 0,106
Wortflüssigkeit S	p = 0,111	p = 0,954	p = 0,620	p = 0,292	p = 0,104	p = 0,541	p = 0,473	p = 0,786
FWIT Fehlerzahl	r = -0,077	r = 0,068	r = -0,043	r = 0,327	r = 0,093	r = -0,117	r = 0,074	r = 0,371
	p = 0,590	p = 0,790	p = 0,763	p = 0,185	p = 0,597	p = 0,764	p = 0,674	p = 0,325
MCST Kategorien	r = 0,087	r = 0,419	r = 0,204	r = -0,029	r = 0,126	r = 0,261	r = 0,243	r = 0,340
	p = 0,535	p = 0,083	p = 0,144	p = 0,910	p = 0,458	p = 0,497	p = 0,148	p = 0,370
MCST	r = -0,078	r = -0,401	r = -0,146	r = 0,285	r = -0,091	r = -0,267	r = -0,185	r = 0,054
Perseverationen	p = 0,581	p = 0,099	p = 0,297	p = 0,251	p = 0,593	p = 0,488	p = 0,273	p = 0,890

(\*Korrelation auf 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig), \*\* Korrelation auf 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig))

KP = Kontrollprobanden, CERAD = Consortium to establish a registry for Alzheimer disease, FWIT = Farb-Wort-Interferenz-Test, MCST = Modified Card Sorting Test

### 3.6 Interlocking Finger Test und Aufmerksamkeit

Die Ergebnisse des ILFT wurden des Weiteren nach Spearman mit denen von Tests zur Erfassung der Aufmerksamkeitsleistung korreliert (s. Tabelle 5). Bei Betrachtung der Patienten zeigte sich für den ILFT 12 eine signifikante Korrelation mit denen beider Aufmerksamkeitsleistungstests ( $p = 0,022$ ;  $p = 0,009$ ). Bei den Ergebnissen des ILFT 4 und des ILFT 15 bestanden signifikante Korrelationen mit der Bearbeitungszeit des FWIT ( $p = 0,047$ ;  $p = 0,04$ ). Keine Korrelation bestand bei den Patienten zwischen dem ILFT 5 und den Tests der Aufmerksamkeitsleistung. Der ILFT 5 korrelierte hingegen als einziger auf Seiten der KP mit der Aufmerksamkeit, in diesem Falle mit der Bearbeitungszeit im FWIT ( $p = 0,026$ ).

Tabelle 5: Korrelation des ILFT und Tests der Aufmerksamkeit

	ILFT 12		ILFT 4		ILFT 15		ILFT 5	
	Patient	KP	Patient	KP	Patient	KP	Patient	KP
FWIT	r = -0,320*	r = -0,249	r = -0,279*	r = 0,000	r = -0,350*	r = -0,598	r = -0,292	r = -0,728*
Bearbeitungszeit	p = 0,022	p = 0,320	p = 0,047	p = 1,000	p = 0,040	p = 0,089	p = 0,088	p = 0,026
Brief Test of Attention	r = 0,365**	r = -0,058	r = 0,254	r = 0,014	r = 0,319	r = -0,297	r = 0,272	r = 0,106
	p = 0,009	p = 0,825	p = 0,075	p = 0,956	p = 0,062	p = 0,483	p = 0,114	p = 0,786

(\*Korrelation auf 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig), \*\* Korrelation auf 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig))

KP = Kontrollprobanden, FWIT = Farb-Wort-Interferenz-Test

### 3.7 Interlocking Finger Test und weitere klinischen Parameter

Beim Vergleich der Ergebnisse des ILFT mit den klinischen Parameter (siehe Tabelle 6) ergeben sich signifikante Korrelationen zwischen der L-Dopa-Äquivalenzdosis und den Ergebnissen des ILFT 4 bzw. 5 ( $p = 0,045$ ;  $p = 0,016$ ). Ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des ILFT und der Depressivität (GDS) konnte nur für die Auswertung des ILFT 4 aufgezeigt werden ( $p = 0,033$ ). Ein Zusammenhang mit der Krankheitsdauer, der Bildung sowie den motorischen Fähigkeiten konnte nicht gefunden werden. Zwischen den Ergebnissen der KP im ILFT und den klinischen Parametern bestehen keine Zusammenhänge.

Tabelle 6: Korrelation des ILFT mit klinischen Parametern

	ILFT 12		ILFT 4		ILFT 15		ILFT 5	
	Patient	KP	Patient	KP	Patient	KP	Patient	KP
Bildungsjahre	r = 0,077	r = -0,094	r = 0,017	r = -0,427	r = 0,016	r = 0,154	r = 0,104	r = -0,275
	p = 0,586	p = 0,711	p = 0,902	p = 0,078	p = 0,927	p = 0,692	p = 0,541	p = 0,473
Depressivität (GDS)	r = -0,253	r = -0,022	r = -0,306*	r = 0,400	r = -0,218	r = 0,108	r = -0,219	r = 0,109
	p = 0,080	p = 0,931	p = 0,033	p = 0,100	p = 0,222	p = 0,783	p = 0,221	p = 0,780
Krankheitsdauer	r = 0,060		r = 0,131		r = 0,102		r = 0,130	
	p = 0,673		p = 0,360		p = 0,554		p = 0,452	
UPDRS III	r = -0,119		r = -0,096		r = -0,019		r = -0,057	
	p = 0,395		p = 0,495		p = 0,911		p = 0,736	
L-Dopa- Äquivalenzdosis	r = 0,099		r = 0,276*		r = 0,293		r = 0,394*	
	p = 0,479		p = 0,045		p = 0,078		p = 0,016	

(\*Korrelation auf 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig), \*\* Korrelation auf 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig))

KP =Kontrollprobanden, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

### 3.8 Gruppenvergleiche

Zur weiteren Differenzierung der Ergebnisse wurden Gruppenvergleiche durchgeführt. Die Patientengruppe wurde in 2 Gruppen geteilt, wobei der Median der im ILFT erzielten Punktzahl als Trennwert diente. Anschließend wurden Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt, um die Gruppen bezüglich der in den anderen Tests erzielten Punktzahlen zu vergleichen.

#### 3.8.1 ILFT 12

Es zeigten sich hoch signifikante Unterschiede hinsichtlich des Alters zum Zeitpunkt der Untersuchung ( $U = 166$ ;  $Z = -3,22$ ;  $p = 0,001$ ) und der konstruktiven Praxis der CERAD-Testbatterie ( $U = 195$ ;  $Z = -2,87$ ;  $p = 0,004$ ). Außerdem ergaben sich signifikante Ergebnisse im Untertest 9 des LPS 50 + ( $U = 190$ ;  $Z = -2,46$ ;  $p = 0,014$ ) und den BTA ( $U = 205$ ;  $Z = -1,97$ ;  $p = 0,049$ ).

### 3.8.2 ILFT 4

Es zeigten sich signifikante Unterschiede im Hinblick auf das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung ( $U = 117,5$ ;  $Z = -3,31$ ;  $p = 0,001$ ), die konstruktive Praxis der CERAD-Testbatterie ( $U = 137$ ;  $Z = -3,12$ ;  $p = 0,002$ ), den Untertest 7 ( $U = 136,5$ ;  $Z = -2,39$ ;  $p = 0,017$ ) und den Untertest 9 des LPS 50 + ( $U = 128$ ;  $Z = -2,77$ ;  $p = 0,006$ ) sowie die Bearbeitungszeit des FWIT ( $U = 164$ ;  $Z = -2,01$ ;  $p = 0,045$ ).

### 3.8.3 ILFT 15

Es zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich des Alters zum Zeitpunkt der Untersuchung ( $U = 79,5$ ;  $Z = -2,79$ ;  $p = 0,005$ ) sowie der konstruktiven Praxis der CERAD-Testbatterie ( $U = 87$ ;  $Z = -2,75$ ;  $p = 0,006$ ).

### 3.8.4 ILFT 5

Es zeigten sich signifikante Unterschiede im Hinblick auf das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung ( $U = 43,5$ ;  $Z = -3,31$ ;  $p = 0,001$ ) und die konstruktive Praxis der CERAD-Testbatterie ( $U = 66$ ;  $Z = -2,75$ ;  $p = 0,009$ ). Außerdem bestanden signifikante Unterschiede bei der L-Dopa-Äquivalenzdosis ( $U = 77$ ;  $Z = -2,197$ ;  $p = 0,028$ ) und den Ergebnissen des Untertest 9 des LPS 50+ ( $U = 59$ ;  $Z = -2,414$ ;  $p = 0,015$ ).

## 3.9 ROC-Analyse: ILFT und visuell-räumliche Defizite

Zur Normierung von Cut-Off-Werten hinsichtlich der Aussagekraft über das Vorliegen visuell-räumlicher Defizite der verschiedenen Testwerte führten wir ROC-Analysen durch.

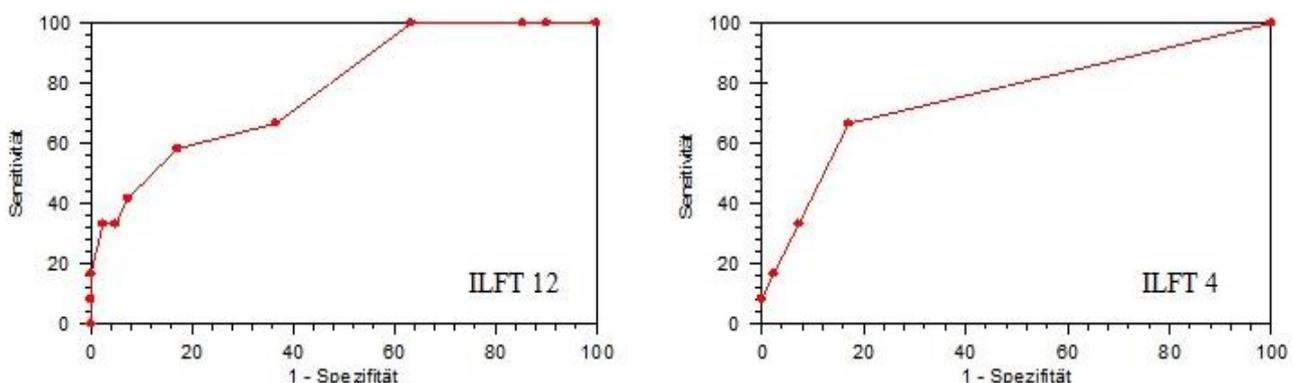


Abbildung 4: graphische Darstellung der ROC-Analyse: ILFT 12 / ILFT 4 und visuell-räumliche - Defizite

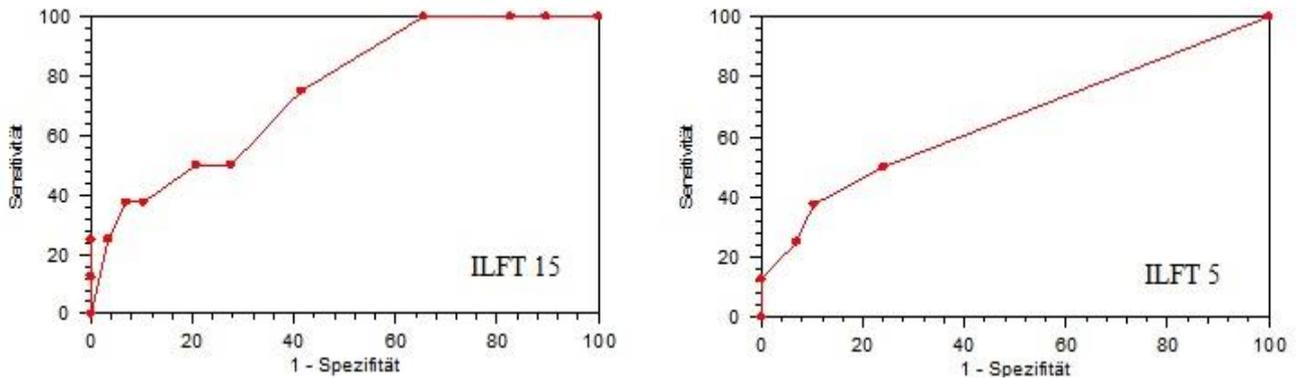


Abbildung 5: graphische Darstellung der ROC-Analyse: ILFT 15 / ILFT 5 und visuell-räumliche - Defizite

Tabelle 7: Koordinaten der ROC-Kurve zur Grenzwertnormierung des ILFT bezüglich visuell-räumlicher Defizite. Die als Cut-Off-Werte gewählten Werte sind markiert.

	ILFT 12		ILFT 4		ILFT 15		ILFT 5	
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
0	0	100	8,3	100	0	100	0	100
1	0	100	46,7	97,6	0	100	12,5	100
2	8,3	100	33,3	92,3	0	100	25	93,1
3	16,7	100	66,7	82,9	0	100	37,5	89,7
4	33,3	97,6	100	0	12,5	100	50	75,9
5	33,3	95,1			25	100	100	50
6	41,7	92,7			25	96,6		
7	58,3	82,9			37,5	93,1		
8	66,7	63,4			37,5	89,7		
9	100	36,6			50	79,3		
10	100	14,6			50	72,4		
11	100	9,8			75	58,6		
12	100	0			100	34,5		
13					100	17,2		
14					100	10,3		
15					100	0		

ILFT = Interlocking Finger Test

### 3.9.1 ROC-Analyse: ILFT 12 und visuell-räumliche Defizite

Aus Tabelle 7 und Abbildung 4 lässt sich ein aussagekräftiges Ergebnis ablesen. Bei einem Wert von 8 oder weniger erreichten Punkten lässt sich mit einer Sensitivität von 66,7 % und einer Spezifität von 63,4 % das Vorliegen visuell-räumlicher Defizite vorhersagen. Die AUC beträgt 0,784.

### 3.9.2 ROC-Analyse: ILFT 4 und visuell-räumliche Defizite

Aus Tabelle 7 und Abbildung 4 lässt sich ein aussagekräftiges Ergebnis ablesen. Bei einem Wert von 3 oder weniger erreichten Punkten lässt sich mit einer Sensitivität von 66,7 % und einer Spezifität von 82,9 % das Vorliegen visuell-räumlicher Defizite vorhersagen. Die AUC beträgt 0,755.

### 3.9.3 ROC-Analyse: ILFT 15 und visuell-räumliche Defizite

Aus Tabelle 7 und Abbildung 5 lässt sich ein aussagekräftiges Ergebnis ablesen. Bei einem Wert von 11 oder weniger erreichten Punkten lässt sich mit einer Sensitivität von 75,0 % und einer Spezifität von 58,6 % das Vorliegen visuell-räumlicher Defizite vorhersagen. Die AUC beträgt 0,754.

### 3.9.4 ROC-Analyse: ILFT 5 und visuell-räumliche Defiziten.

Aus Tabelle 7 und Abbildung 5 lässt sich ein aussagekräftiges Ergebnis ablesen. Bei einem Wert von 4 oder weniger erreichten Punkten lässt sich mit einer Sensitivität von 50 % und einer Spezifität von 75,9 % das Vorliegen visuell-räumlicher Defizite vorhersagen. Die AUC beträgt 0,653.

### 3.10 ROC-Analyse: ILFT und PD-D

Zur Normierung von Cut-Off-Werten hinsichtlich der Aussagekraft über das Vorliegen einer PD-D der verschiedenen Testwerte wurde eine ROC-Analyse durchgeführt.

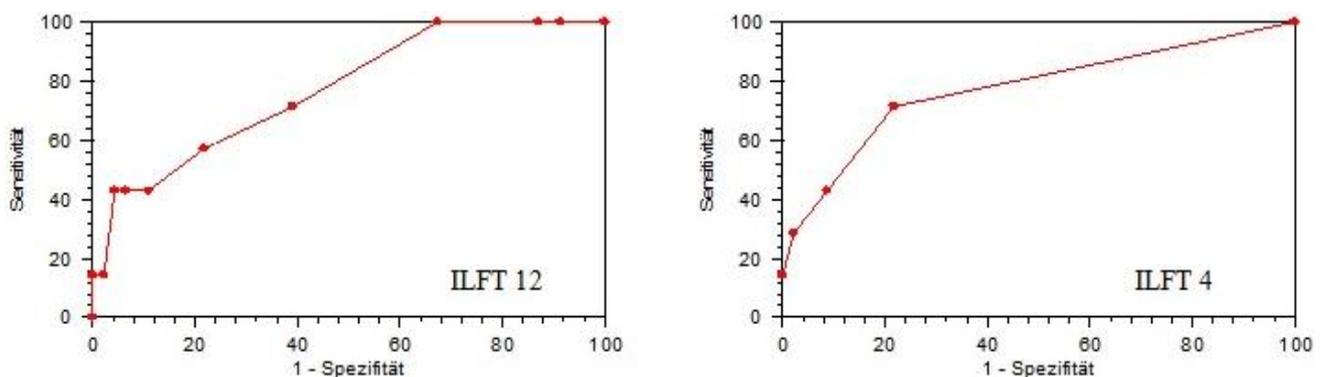


Abbildung 6: graphische Darstellung der ROC-Analyse: ILFT 12 / ILFT 4 und Demenz

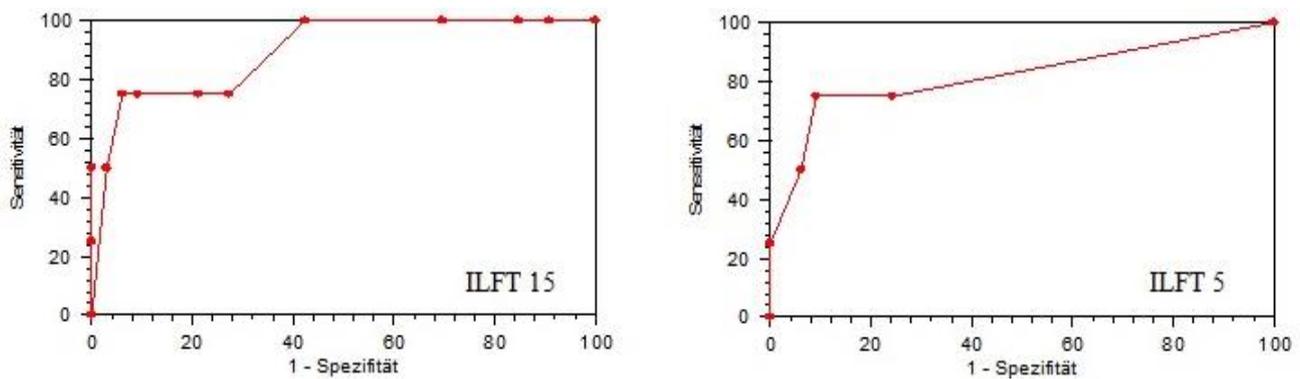


Abbildung 7: graphische Darstellung der ROC-Analyse: ILFT 15 / ILFT 5 und Demenz

### 3.10.1 ROC-Analyse: ILFT 12 und PD-D

Aus der Tabelle 8 und Abbildung 6 lässt sich ein aussagekräftiges Ergebnis ablesen. Bei einem Wert von 8 oder weniger erreichten Punkten lässt sich mit einer Sensitivität von 71,4 % und einer Spezifität von 60,9 % das Vorliegen einer PD-D vorhersagen. Die AUC beträgt 0,772.

### 3.10.2 ROC-Analyse: ILFT 4 und PD-D

Aus der Tabelle 8 und Abbildung 6 lässt sich ein aussagekräftiges Ergebnis ablesen. Bei einem Wert von 3 oder weniger erreichten Punkten lässt sich mit einer Sensitivität von 71,4 % und einer Spezifität von 78,3 % das Vorliegen einer PD-D vorhersagen. Die AUC beträgt 0,773.

### 3.10.3 ROC-Analyse: ILFT 15 und PD-D

Aus der Tabelle 8 und Abbildung 7 lässt sich ein aussagekräftiges Ergebnis ablesen. Bei einem Wert von 11 oder weniger erreichten Punkten lässt sich mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 57,6 % das Vorliegen einer PD-D vorhersagen. Die AUC beträgt 0,902.

### 3.10.4 ROC-Analyse: ILFT 5 und PD-D

Aus der Tabelle 8 und Abbildung 7 lässt sich ein aussagekräftiges Ergebnis ablesen. Bei einem Wert von 4 oder weniger erreichten Punkten lässt sich mit einer Sensitivität von 75,0 % und einer Spezifität von 90,9 % das Vorliegen einer PD-D vorhersagen. Die AUC beträgt 0,818.

Tabelle 8: Koordinaten der ROC-Kurve zur Grenzwertnormierung des ILFT bezüglich einer PD-D.  
Die als Cut-Off-Werte gewählten Werte sind markiert.

	ILFT 12		ILFT 4		ILFT 15		ILFT 5	
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
0	0	100	14,3	100	0	100	0	100
1	0	100	28,6	97,8	0	100	25	100
2	14,3	100	42,9	91,3	0	100	50	93,9
3	14,3	97,8	71,4	78,3	0	100	75	90,9
4	42,9	95,3	100	0	25	100	75	75,8
5	42,9	93,5			50	100	100	0
6	42,9	89,1			50	97		
7	57,1	78,3			75	93,9		
8	71,4	60,9			75	90,9		
9	100	32,6			75	78,9		
10	100	13			75	72,7		
11	100	8,7			100	57,6		
12	100	0			100	30,3		
13					100	15,2		
14					100	9,1		
15					100	0		

ILFT = Interlocking Finger Test

### 3.11 ROC-Analyse: PANDA und PD-D

Zum Vergleich der Validität hinsichtlich der Aussagekraft über das Vorliegen einer PD-D des ILFT mit der des PANDA führten wir anhand der von uns erhobenen Testergebnissen eine ROC-Analyse durch (s. Abbildung 8). Wir nutzten hierfür die gleichen Daten, welche wir auch für die ROC-Analyse des ILFT 5 und ILFT 15 heranzogen Die AUC beträgt 0,887.

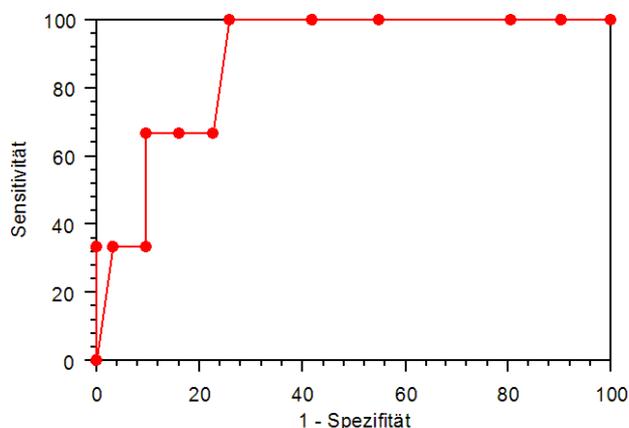


Abbildung 8: graphische Darstellung der ROC-Analyse: PANDA und Demenz

### 3.12 ROC-Analyse: MMST und PD-D

Zum Vergleich der Validität hinsichtlich der Aussagekraft über das Vorliegen einer PD-D des ILFT mit der des MMST führten wir anhand der von uns erhobenen Testergebnisse eine ROC-Analyse durch (s. Abbildung 9). Wir nutzten hierfür die gleichen Daten, welche wir auch für die ROC-Analyse des ILFT 5 und ILFT 15 heranzogen. Die AUC beträgt 0,903.

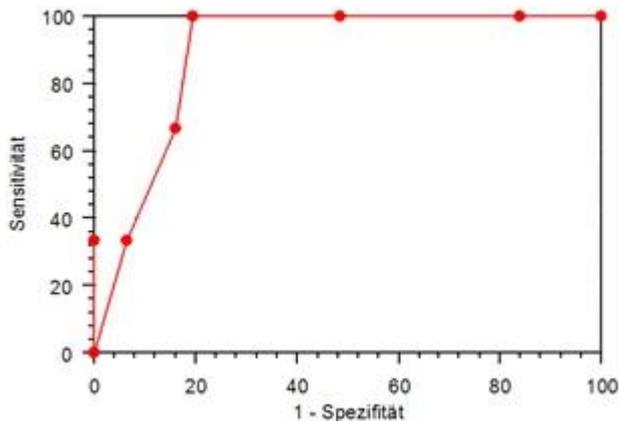


Abbildung 9: graphische Darstellung der ROC-Analyse: MMST und Demenz

### 3.13 ROC-Analyse ILFT und IPS

Es wurde eine weitere ROC-Analyse durchgeführt um zu untersuchen, ob man mit dem ILFT eine Parkinson-Erkrankung abbildet.

Beim ILFT 12 betrug die AUC 0,565, beim ILFT 4 0,550, beim ILFT 15 0,588 und für den ILFT 5 0,532. Die Ergebnisse sind somit nur marginal besser als die Zufallswahrscheinlichkeit einer Aussage von 50%.

## 4 Diskussion

In der Studie wird überprüft inwiefern sich der ILFT als Screeninginstrument zur Detektion visuell-räumlicher Defizite bei Patienten mit M. Parkinson eignet. Hierzu werden vier unterschiedliche Auswertungsmöglichkeiten des ILFT mit etablierten Tests verglichen. Bei allen vier unterschiedlichen Auswertungen des ILFT weisen die Ergebnisse signifikante Korrelationen zu denen etablierter Tests zur Detektion visuell-räumlicher Defizite auf. Weiterhin ergibt sich, dass die Ergebnisse des ILFT unabhängig von der motorischen Einschränkung der IPS-Patienten sind und sich der ILFT somit, trotz motorischer Grunderkrankung, als Screening-Test kognitiver Funktionen eignet. Die Ergebnisse zeigen außerdem, dass sich der Test nicht nur zur Detektion visuell-räumlicher Defizite eignet, sondern mit ihm sogar eine Vorhersage über das Vorliegen einer Demenz getroffen werden kann und er so anhand von Cut-Off-Werten die Entscheidungsfindung zur weiteren neuropsychologischen Diagnostik beeinflussen kann. Durch das hier vorgestellte Auswertungssystem konnte die Aussagekraft des ILFT bezüglich des Vorliegens visuell-räumlicher Defizite oder einer Demenz im Vergleich zum Auswertungssystem der Erstautoren nicht wesentlich verbessert werden. Die Hinzunahme der fünften Figur scheint jedoch die Aussagekraft bezüglich einer Demenz zu verbessern.

### 4.1 ILFT als Test kognitiver Funktionen

Nach Auswertung der Ergebnisse bestätigt sich unsere Hypothese, der ILFT sei ein kognitiver Test und unabhängig von motorischen Fähigkeiten. Dies wird durch mehrere Ergebnisse belegt (siehe oben). Die Korrelation der Ergebnisse des ILFT mit denen der etablierten neuropsychologischen Tests zeigt, dass alle vier ILFTs mit fast allen hier verwendeten Tests zur Detektion visuell-räumlicher Defizite korrelieren und sich somit zur Abbildung eben dieser Defizite eignen. Dieses Ergebnis deckt sich mit denen von Moo et al., da visuell-räumliche Defizite zu den von ihnen untersuchten parietalen Defiziten gehören. Nach Aufteilung der Patienten nach dem Median der erreichten Punktzahl im ILFT zeigten sich im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede bezüglich der Ergebnisse in visuell-räumlichen Fähigkeiten und für den ILFT 12 und ILFT 4 auch im Hinblick auf die Aufmerksamkeitsleistung. Der ILFT 15 wies bereits vor dem Gruppenvergleich in der Auswertung Korrelationen mit der Aufmerksamkeitsleistung auf. Weiterhin bestand überall

ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung. Als erstes ist somit festzustellen, dass Patienten mit visuell-räumlichen Defiziten auch ein schlechteres Ergebnis im ILFT erreichen. In der Studie von Moo et al. wurde im Gegensatz zu dieser keine Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und den Ergebnissen im ILFT nachgewiesen. Auch die Aufmerksamkeit korrelierte nicht mit den Ergebnissen. Während ihre Studie ein sehr heterogenes Patientenkollektiv mit einem breiten Spektrum an Grunderkrankungen aufwies, bei welchem sowohl Patienten mit vaskulären Erkrankungen, Herpes-simplex-Enzephalitis, Demenz, Epilepsie, Komplikationen nach Strahlentherapie, fokale kortikale Degenerationen und Pseudodemenz bei Depression mit einbezogen wurden, handelte es sich in der vorliegenden Studie ausschließlich um Patienten mit IPS. So lassen sich auch die hier gefundenen Korrelationen erklären. Die teilweise vorhandene Korrelation mit der Aufmerksamkeitsleistung könnte durch das unterschiedliche Patientenkollektiv erklärt werden. Während die den parietalen Dysfunktionen zugrunde liegenden Pathologien bei den Patienten von Moo et al. zum Großteil eher fokaler Natur sind, handelt es sich bei IPS um eine Erkrankung, welche eben nicht nur fokale Defizite aufweist. Besonders bei der PD-D sind eine Vielzahl kognitiver Fähigkeiten durch unterschiedliche Pathomechanismen betroffen. So kann es neben visuell-räumlichen Defiziten auch zu einer Einschränkung der Aufmerksamkeitsleistung kommen, welche sich dann in den Korrelationen widerspiegelt. Der ILFT 5 zeigte als einziger der vier Tests keine Korrelationen zur Aufmerksamkeit auf, jedoch ergaben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der L-Dopa-Äquivalenzdosis im Gruppenvergleich. Und wie beim ILFT 4 zeigte sich schon in der Korrelation der Ergebnisse mit den klinischen Daten ein signifikanter Zusammenhang. Je höher die Äquivalenzdosis, desto besser haben die Patienten abgeschnitten. Für diesen Zusammenhang wurde keine abschließende Begründung gefunden. Eine Korrelation mit der Erkrankungsdauer oder der motorischen Einschränkung bestand jedoch nicht, zudem sind visuell-räumliche Defizite Dopamin unabhängig (Kehagia, Barker et al. 2010). Es bestand eine Korrelation zwischen dem ILFT12 und der GDS, also der Depressivität der Patienten. Depressivität gilt als Risikofaktor für das Entstehen einer PD-D (Hughes, Ross et al. 2000; Williams-Gray, Evans et al. 2009). Dies könnte auch die bestehende Korrelation erklären. Im Gruppenvergleich der Parkinsonpatienten konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Depressivität gezeigt werden. Bei keinem der vier ILFTs konnte eine Korrelation mit der Motorik nachgewiesen werden. Dieses ist ein sehr wichtiges Ergebnis, da hiermit bewiesen ist, dass der ILFT keine motorischen Defizite misst. Außerdem weicht die im ILFT erreichte

Punktzahl zwischen kognitiv unbeeinträchtigten Patienten und KP nicht signifikant voneinander ab. Anhand des ILFT lässt sich also nur ein Unterschied bezüglich der kognitiven Einschränkung machen und nicht bezüglich des Vorhandenseins der Erkrankung. Diese Tatsache wurde zusätzlich durch eine ROC-Analyse unterstrichen, bei welcher gezeigt werden konnte, dass es nicht möglich ist, anhand des ILFT eine Vorhersage über das Vorliegen von IPS zu machen.

#### 4.2 ILFT als Screening-Test visuell-räumlicher Defizite

Mit den Ergebnissen konnte die Ausgangshypothese bestätigt werden: Der ILFT bildet visuell-räumliche Defizite ab. Ein weiteres Ziel dieser Studie war es zu schauen, ob sich der ILFT auch als Screening-Instrument für eben diese Defizite eignet und ob es möglich ist, Cut-Off-Werte zu normieren. Die hier gewählten Cut-Off-Werte entsprechen zwar nicht in allen Fällen dem häufig zur Cut-Off-Normierung gewählten Youden-Index, dennoch haben wir uns für diese Werte entschieden, da sie die höchst mögliche Sensitivität haben, ohne auf eine annehmbare Spezifität zu verzichten. In diesem Fall wurde ein besonderer Wert auf eine hohe Sensitivität gelegt, da anhand dieses Screening-Tests im klinischen Alltag eine Entscheidung darüber getroffen werden soll, inwieweit eine weitere neuropsychologische Testung erforderlich ist. Bei einer möglichst hohen Sensitivität kann man also sagen, dass bei allen Patienten, die den Cut-Off-Wert erreicht haben oder unterhalb dieses liegen, eine neuropsychologische Testung durchzuführen ist. Die kognitiv uneingeschränkten Patienten, welche falsch-positiv getestet wurden, werden nach anschließender Testung als gesund erkannt. Diese Überlegung ließ sich allerdings nur beim ILFT 12 und ILFT 15 anwenden. Der ILFT 12 wird hier mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 36,6% am ehesten gerecht. Bei den anderen beiden Tests war die Festlegung nach diesen Kriterien aufgrund der Ergebnisse nicht möglich. Umgekehrt hätte man sicherlich auch auf eine hohe Spezifität Wert legen können; man hätte dann mit einer möglichst hohen Wahrscheinlichkeit vorhersagen können, welche Patienten nicht hätten getestet werden müssen, da bei ihnen keine visuell-räumlichen Defizite zu erwarten wären. Das Verfahren wäre bei einem Test, welcher schwerwiegendere Konsequenzen nach sich zieht als eine neuropsychologische Testung, sinnvoll. Da die hohe Spezifität aber immer mit einer niedrigeren Sensitivität einhergeht, macht es für unser Vorhaben, einen Screening-Test zu etablieren, keinen Sinn.

### 4.3 ILFT als Screening-Test für PD-D

In dieser Analyse wird der Frage nachgegangen, ob der ILFT ein Screeninginstrument für eine Parkinson Demenz ist. Auch hier lässt sich unsere Hypothese bestätigen: mit Hilfe des ILFT lässt sich eine PD-D vorhersagen. Wieder wurden anhand der ROC-Kurve Schwellenwerte definiert, welche im klinischen Alltag die Entscheidung über das weitere Vorgehen erleichtern sollen. Auch hier wurde nach den oben beschriebenen Kriterien gehandelt. Mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 57,6 % bei einem Wert kleiner oder gleich 11 scheint der ILFT 15 am meisten auf diese zuzutreffen. Für den ILFT 4 und ILFT 5 ließen sich die Entscheidungskriterien auch hier nicht anwenden, da hier eine hohe Sensitivität mit einer sehr niedrigen Spezifität verbunden ist.

Der ILFT kommt mit seiner Sensitivität und Spezifität nicht an die Werte anderer Demenz-Screening-Tests wie den Dem-Tect (Kalbe, Kessler et al. 2004) oder MMSE (Folstein, Folstein et al. 1975) heran. Je nach Studien werden Werte von bis zu 100 % Sensitivität und 92 % Spezifität für den Dem-Tect und 92 % Sensitivität und 81,4 % Spezifität für den MMSE (Kalbe, Kessler et al. 2004) erreicht. Diese Werte wurden jedoch für das Alzheimer-Screening ermittelt, und es gibt auch Studien, welche weitaus geringere Werte hervorbrachten und sich gegen die Nutzung des MMSE als Screening-Instrument aussprechen (Tierney, Szalai et al. 2000; Hoops, Nazem et al. 2009). Zur besseren Vergleichbarkeit haben wir ROC-Analysen hinsichtlich der Aussagekraft über das Vorliegen einer PD-D mit den an demselben Patientenkollektiv erhobenen Ergebnissen des PANDA und des MMST durchgeführt. Vergleicht man die AUC's der ROC-Analysen des ILFT 5 und ILFT 15, welche sich in dieser Studie am geeignetsten zur Abbildung einer PD-D zeigten, mit denen des MMST und PANDA, zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede und somit eine vergleichbare Aussagekraft. Bei der Beurteilung der Vergleichbarkeit und des Nutzens des ILFT, sollte man des Weiteren nicht außer Acht lassen, dass der ILFT sich in ungefähr einer Minute durchführen lässt und somit deutlich zeitökonomischer als der Dem-Tect und MMSE ist, welche jeweils 8-10 Minuten in Anspruch nehmen. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass nur eine kognitive Domäne untersucht wird. Der ILFT erscheint mit diesen Ergebnissen ein idealer Partner für weitere Tests in einer Testbatterie für ein kognitives Screening und ist der einzige Test, der ohne weitere Hilfsmittel bedside als Test zur Beurteilung visokonstruktiver Fertigkeiten herangezogen werden kann.

#### 4.4 Methodenkritik

Das Patientenkollektiv weist eine gute Vergleichbarkeit mit dem der Kontrollprobanden auf. Alle Patienten wurden im Neurozentrum der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel untersucht. Einerseits handelt es sich so um ein ausgewähltes Kollektiv, andererseits bestanden so bei allen untersuchten Patienten die gleichen Rahmenbedingungen. Die Diagnosestellung der PD-D wurde nach den Diagnostikkriterien nach Emre et al. (2007) durchgeführt und entspricht somit dem aktuellen Standard. Die zur neuropsychologischen Testung und zum späteren Vergleich herangezogenen Tests sind seit Jahren etabliert und werden zur Einschätzung des kognitiven Zustandes bei Patienten mit IPS genutzt. Die Klassifikation nach den visuell-räumlichen Fähigkeiten wurde mithilfe dieser Testung durchgeführt. Ein Ergebnis 1,5 SD unterhalb des Mittelwertes wurde als Grenze genommen. Dies entspricht dem gängigen Vorgehen und wird in anderen Studien ähnlich gehandhabt oder sogar auf einen Wert von kleiner oder gleich 2 SD erweitert (Moo, Slotnick et al. 2003; Muslimovic, Post et al. 2005; Aarsland, Bronnick et al. 2009). Die UPDRS III ist neben dem Hoehn & Yahr-Stadium der international gebräuchliche Maßstab zur Angabe der motorischen Einschränkung der Patienten.

Der ILFT wurde in seiner ursprünglichen Form mit 4 Figuren bei 55 Patienten durchgeführt. Nach Hinzunahme der 5. Figur wurden 37 Patienten getestet. Durch eine größere Stichprobe ließe sich die genaue Aussagekraft des ILFT genauer vorhersagen; es handelt sich bei dieser Studie jedoch um eine Pilotstudie. Eine kleine Patientenzahl ist somit nicht ungewöhnlich und der gewünschten Aussagekraft der Studie angemessen. Bei der ursprünglichen Form des ILFT nach Moo et al. (2003) mit 4 Figuren, handelt es sich bei allen 4 Figuren um bedeutungslose Figuren. Das Nachahmen dieser ist nach Dee et al. häufiger eingeschränkt als das bedeutungsvoller oder erlernter Figuren (Dee, Benton et al. 1970). Die fünfte Figur ist hingegen auch als „eagle sign“ bekannt. Die vorliegenden Ergebnisse decken sich jedoch nicht mit denen von Dee et al.. In der Auswertung der vorliegenden Studie konnte keine Verschlechterung der Ergebnisse durch die Hinzunahme der Figur hinsichtlich der Eignung des ILFT als Screeningtest gesehen werden, im Hinblick auf die PD-D ließ sich sogar eher eine Verbesserung der Aussagekraft erkennen.

Bei Moo et al. wurden alle Patienten mit voller Punktzahl aus der Bewertung ausgeschlossen, da sie signifikante Korrelationen durch Artefakte vermeiden wollten. Da es bei dieser Studie jedoch nicht darum ging, bloße Zusammenhänge aufzuzeigen, sondern einen praktischen

Nutzen im klinischen Alltag nachzuweisen, war es unumgänglich, alle Patienten mit einzubeziehen.

Der Ablauf des ILFT wurde nicht wesentlich gegenüber dem von Moo et al. publizierten Studie verändert. Ein Unterschied bestand jedoch darin, dass die Figuren nicht direkt im Beisein des Patienten ausgewertet wurden, sondern die Handstellung abfotografiert wurden, um sie anschließend bewerten zu können. So war es möglich, den Test durch einen zweiten Rater auswerten zu lassen und die Objektivität des Testes zu überprüfen. Die Interraterreliabilität der vier ILFTs zeigt, dass sich räumlich-visuelle Defizite und PD-D objektiv vorhersagen lassen. Kritisch anzumerken ist, dass sich die Tests von zwei Patienten aufgrund schlechter Aufnahmen nachträglich nicht auswerten ließen. Ein möglicherweise bestehender Unterschied zwischen einer zeitgleichen und einer nachträglichen Bewertung konnte nicht überprüft werden.

Ein weiterer möglicher Kritikpunkt besteht darin, dass die Figuren den Ergebnissen nach unterschiedliche Schwierigkeitsgrade haben. So ist nach unserem Bewertungssystem (ILFT 12/15) Figur 4 am Schwierigsten und Figur 5 am Einfachsten. Bei den Ergebnissen des ILFT 4/5 ergab sich, dass Figur 3 am Leichtesten und Figur 4 am Schwierigsten zu sein scheint. Die Figuren wurden immer in der gleichen Reihenfolge getestet. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass sich Ergebnisunterschiede ergeben würden, wenn man die Reihenfolge verändern, oder zufällig gestalten würde. Dieser Frage konnten in dieser Studie nicht nachgegangen werden. Des Weiteren ist es möglich, dass man die Aussagekraft des ILFT durch Zunahme weiterer Figuren verstärken oder ihn durch Weglassen von Figuren vereinfachen könnte, ohne an Sensitivität und Spezifität zu verlieren.

Ein deutlicher Nachteil des ILFT ist es, dass keine Daten hinsichtlich der Test-Retest-Reliabilität vorliegen.

## 4.5 Ausblick

Die PD-D ist neben der motorischen Einschränkung die schwerwiegendste Symptomatik der Parkinson-Erkrankung. Nicht nur für den Patienten selbst, sondern insbesondere für seine Angehörigen und Pflegenden stellt sie ein erhebliches Problem dar (Aarsland, Larsen et al. 2000; Leroi, McDonald et al. 2012). Durch Screeninguntersuchungen kann eine beginnende Demenzsymptomatik erkannt und weiter und genauer untersucht werden. Durch eine

Früherkennung ist es möglich, zu versuchen, der Krankheit medikamentös entgegenzuwirken und mit allen Beteiligten gemeinsam Strategien für den Umgang mit der PD-D im Alltag zu erarbeiten.

Der ILFT eignet sich sowohl zur Detektion visuell-räumlicher Defizite als auch einer PD-D. Durch seine einfache Durchführbarkeit, kurze Durchführungsdauer und einfache Auswertung lässt er sich gut im klinischen Alltag verwenden. Bei der Studie handelt es sich um eine Pilotstudie mit kleinem Patientenkollektiv. In weiteren Studien könnte der Nutzen des ILFT im klinischen Gebrauch weiter untersucht und bewiesen werden. Ein weiterer Vergleich mit etablierten Tests wäre anhand eines größeren Patientenkollektivs sinnvoll. Des Weiteren ist es sicherlich auch interessant, ob sich die Aussagekraft des ILFT und anderer Screening-Tests durch eine Kombination erhöhen ließe. Denkbar ist eine Kombination mit dem Dem-Tect, bei welchem die visuell-räumlichen Fähigkeiten nicht erhoben werden. In weiteren Studien könnte die Eignung des ILFT als Screeninginstrument bei anderen Demenzerkrankungen als der PD-D gezielt untersucht werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt wird es sein, zu untersuchen, ob der ILFT einen prädiktiven Wert für eine Demenz hat, also Patienten mit einem IPS und auffälligem ILFT rascher an einer Demenz erkranken werden.

## **5 Zusammenfassung**

Visuell-räumliche Defizite gehören zu den häufigsten kognitiven Defiziten bei Patienten mit Morbus Parkinson (IPS). Sie sind ein prädiktiver Faktor für die Entstehung einer Parkinsondemenz (PD-D). Derzeit sind keine neuropsychologischen Screeninguntersuchungen zur Erhebung dieser Defizite etabliert. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, inwiefern sich der zur Detektion parietaler Defizite etablierte Interlocking-Finger-Test (ILFT) zur Detektion visuell-räumlicher Defizite bei Patienten mit IPS oder gar einer PD-D eignet.

Insgesamt wurden 55 IPS-Patienten und 19 Kontrollprobanden (KP) untersucht. Ihnen wurden nacheinander 4 bzw., nach der Hinzunahme der 5. Figur, 5 Fingerfiguren dargeboten, welche sie ohne Zeitvorgabe so gut wie möglich nachahmen sollten. Anschließend wurden die Handstellungen abfotografiert und von zwei geschulten Untersuchern ausgewertet. Bei der Punktevergabe wurde 1. auf die Haltung der einzuhakenden Finger, 2. auf die Orientierung der Hände zueinander und 3. auf die Haltung der übrigen Finger geachtet. Pro korrekter

Wiedergabe gab es jeweils einen Punkt. Es konnten somit maximal 12 Punkte für den ILFT 12 und 15 Punkte für den ILFT 15 erreicht werden. Außerdem wurden die Figuren noch nach dem von den Erstautoren, Moo et al., beschriebenen Verfahren ausgewertet, bei welchem nur auf die Haltung der einzuhakenden Finger geachtet wird. Somit konnten beim ILFT 4 4 Punkte und beim ILFT 5 5 Punkte erreicht werden. Beim Vergleich der Auswertungen der beiden Rater ergab sich eine gute Interrater-Reliabilität (ILFT 12  $r = 0,96$ , ILFT 4  $r = 1,00$ , ILFT 15  $r = 0,94$ , ILFT 5  $r = 1,00$ ;  $p \leq 0,001$  für alle vier Auswertungen). Die Ergebnisse im ILFT wurden anschließend mit denen etablierter neuropsychologischer Tests verglichen. Es ergaben sich signifikante Korrelationen mit den Tests visuell-räumlicher Fähigkeiten, jedoch scheint die Aufmerksamkeit eine Rolle zu spielen. Der ILFT korreliert nicht mit dem Grad der motorischen Einschränkung; er dient als kognitiver Test. Der ILFT eignet sich zu Detektion visuell-räumlicher Defizite. Der ILFT 12 bietet sich hierfür mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 36,6 % an. Außerdem eignet sich der ILFT auch als Screening-Test für PD-D. Hier ist es besonders der ILFT 15 mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 57,6 % bei einem Wert von  $\leq 11$  Punkten.

Es wurde geschlossen, dass der ILFT durch seine zeitökonomische und einfache Durchführung den klinischen Alltag vereinfachen und die Entscheidungsfindung für oder gegen eine weitere neuropsychologische Testung ergänzen und erleichtern kann.

## 6 Literaturverzeichnis

- Aarsland, D., K. Bronnick, et al. (2009). "Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study." Neurology **72**(13): 1121-1126.
- Aarsland, D., K. Bronnick, et al. (2010). "Mild cognitive impairment in Parkinson disease A multicenter pooled analysis." Neurology **75**(12): 1062-1069.
- Aarsland, D., J. P. Larsen, et al. (2000). "Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study." J Am Geriatr Soc **48**(8): 938-942.
- Bäumler, G. (1985). Farb-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. Göttingen, Hogrefe.
- Bohnen, N. I. and R. L. Albin (2011). "The cholinergic system and Parkinson disease." Behav Brain Res **221**(2): 564-573.
- Bohnen, N. I., D. I. Kaufer, et al. (2006). "Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia." J Neurol **253**(2): 242-247.
- Bohnen, N. I., D. I. Kaufer, et al. (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.
- Burke, W. J., W. H. Roccaforte, et al. (1991). "The short form of the Geriatric Depression Scale: a comparison with the 30-item form." J Geriatr Psychiatry Neurol **4**(3): 173-178.
- Buter, T. C., A. van den Hout, et al. (2008). "Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study." Neurology **70**(13): 1017-1022.
- Calabresi, P., B. Picconi, et al. (2006). "A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance." Lancet Neurol **5**(11): 974-983.
- Damier, P., E. C. Hirsch, et al. (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.
- de Lau, L. M. and M. M. Breteler (2006). "Epidemiology of Parkinson's disease." Lancet Neurol **5**(6): 525-535.
- Dee, H. L., A. L. Benton, et al. (1970). "Apraxia in relation to hemispheric locus of lesion and aphasia." Trans Am Neurol Assoc **95**: 147-150.
- Diener, H.-C. W., C. (2012). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart, Thieme.

- Emre, M., D. Aarsland, et al. (2007). "Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease." Mov Disord **22**(12): 1689-1707; quiz 1837.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein, et al. (1975). "'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res **12**(3): 189-198.
- Hely, M. A., W. G. Reid, et al. (2008). "The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years." Mov Disord **23**(6): 837-844.
- Hoops, S., S. Nazem, et al. (2009). "Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease." Neurology **73**(21): 1738-1745.
- Hughes, A. J., S. E. Daniel, et al. (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.
- Hughes, T. A., H. F. Ross, et al. (2000). "A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease." Neurology **54**(8): 1596-1602.
- Kalbe, E., P. Calabrese, et al. (2008). "Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument." Parkinsonism Relat Disord **14**(2): 93-101.
- Kalbe, E., J. Kessler, et al. (2004). "DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia." Int J Geriatr Psychiatry **19**(2): 136-143.
- Kehagia, A. A., R. A. Barker, et al. (2010). "Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease." Lancet Neurol **9**(12): 1200-1213.
- Klein, J. C., C. Eggers, et al. (2010). "Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo." Neurology **74**(11): 885-892.
- Kuhl, D. E., S. Minoshima, et al. (1996). "In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease." Ann Neurol **40**(3): 399-410.
- Lane, R., Y. He, et al. (2009). "BuChE-K and APOE epsilon4 allele frequencies in Lewy body dementias, and influence of genotype and hyperhomocysteinemia on cognitive decline." Mov Disord **24**(3): 392-400.
- Leroi, I., K. McDonald, et al. (2012). "Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden." J Geriatr Psychiatry Neurol **25**(4): 208-214.
- Levy, G., M. X. Tang, et al. (2002). "The association of incident dementia with mortality in PD." Neurology **59**(11): 1708-1713.

- Litvan, I., J. G. Goldman, et al. (2012). "Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines." Mov Disord **27**(3): 349-356.
- Ludolph, A. C., J. Kassubek, et al. (2009). "Tauopathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options." Eur J Neurol **16**(3): 297-309.
- Moo, L. R., S. D. Slotnick, et al. (2003). "Interlocking finger test: a bedside screen for parietal lobe dysfunction." J Neurol Neurosurg Psychiatry **74**(4): 530-532.
- Morris, J. C., S. Edland, et al. (1993). "The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease." Neurology **43**(12): 2457-2465.
- Muslimovic, D., B. Post, et al. (2005). "Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease." Neurology **65**(8): 1239-1245.
- Nelson, H. E. (1976). "A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects." Cortex **12**(4): 313-324.
- Pagonabarraga, J. and J. Kulisevsky (2012). "Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease." Neurobiol Dis **46**(3): 590-596.
- Schretlen, D. Brief Test of Attention, Psychological Assessments Australia.
- Stepkina, D. A., V. V. Zakharov, et al. (2010). "Cognitive impairments in progression of Parkinson's disease." Neurosci Behav Physiol **40**(1): 61-67.
- Sturm, W., M. Hermann, et al. (2009). Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie: Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie. Heidelberg, Spektrum Akademischer Verlag.
- Sturm, W., K. Willmes, et al. (1993). Leistungsprüfsystem für 50-90jährige (LPS 50+). Göttingen, Hogrefe.
- Thurstone, L. L. (1938). "Primary mental abilities." Chicago: The University of Chicago Press.
- Tierney, M. C., J. P. Szalai, et al. (2000). "Prediction of probable Alzheimer disease in patients with symptoms suggestive of memory impairment. Value of the Mini-Mental State Examination." Arch Fam Med **9**(6): 527-532.
- Ungerleider, L. G. and J. V. Haxby (1994). "'What' and 'where' in the human brain." Curr Opin Neurobiol **4**(2): 157-165.
- Weintraub, D., K. A. Oehlberg, et al. (2006). "Test characteristics of the 15-item geriatric depression scale and Hamilton depression rating scale in Parkinson disease." Am J Geriatr Psychiatry **14**(2): 169-175.

Weiß, C. (2013). Basiswissen Medizinische Statistik, Springer.

Williams-Gray, C. H., J. R. Evans, et al. (2009). "The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort." Brain **132**(Pt 11): 2958-2969.

Williams-Gray, C. H., T. Foltynie, et al. (2007). "Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort." Brain **130**(Pt 7): 1787-1798.

Zarranz, J. J., J. Alegre, et al. (2004). "The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia." Ann Neurol **55**(2): 164-173.

## **7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Abbildung 1: Schematische Darstellung der hypothetischen Pathogenese kognitiver Dysfunktionen bei Patienten mit Morbus Parkinson	S. 3
Abbildung 2: Fingerfiguren	S. 9
Abbildung 3: Interrater-Reliabilität des ILFT 12, ILFT 4, ILFT 15 und ILFT 5	S. 20
Abbildung 4: graphische Darstellung der ROC-Analyse: ILFT 12 / ILFT 4 und visuell-räumliche – Defizite	S. 25
Abbildung 5: graphische Darstellung der ROC-Analyse: ILFT 15 / ILFT 5 und visuell-räumliche – Defizite	S. 26
Abbildung 6: graphische Darstellung der ROC-Analyse: ILFT 12 / ILFT 4 und Demenz	S. 27
Abbildung 7: graphische Darstellung der ROC-Analyse: ILFT 15 / ILFT 5 und Demenz	S. 28
Abbildung 8: graphische Darstellung der ROC-Analyse: PANDA und Demenz	S. 29
Abbildung 9: graphische Darstellung der ROC-Analyse: MMST und Demenz	S. 30
Tabelle 1: Vergleich epidemiologischer Daten	S. 17
Tabelle 2: Ergebnisse der Patienten und KP in neuropsychologischer Testung	S. 18
Tabelle 3: Korrelation des ILFT und etablierten Tests zu Detektion visuell- räumlicher Defizite	S. 21
Tabelle 4: Korrelation des ILFT und Tests exekutiver Funktionen	S. 22
Tabelle 5: Korrelation des ILFT und Aufmerksamkeit	S. 23
Tabelle 6: Korrelation des ILFT mit klinischen Parametern	S. 24
Tabelle 7: Koordinaten der ROC-Analyse: ILFT und visuell-räumliche Defizite	S. 26
Tabelle 8: Koordinaten der ROC-Analyse: ILFT 15 und PD-D	S. 29

## 8 Anhang

### 8.1 Schema zur Berechnung der L-Dopa-Äquivalenzdosis

#### Levodopa-Präparate

- Nur der Dopa-Anteil wird einberechnet (also 100 mg statt 125 mg bei Madopar)
- Bei Retard-Präparaten wird die Dosis halbiert

#### Agonisten:

- Allgemein nach DGN-Richtlinien
- bei ungenauen Angaben: Cabergolin: 1,5 mg; Pramipexol: 0,7 mg; Piribedil: 75 mg, Ropinrol: 4 mg
- Retard-Präparate genauso wie normal

#### COMT-Hemmer:

- Dopa-Dosis mit 1,2 multipliziert (Achtung: nicht die umgerechneten Agonisten) Bei Stalevo wird die Stalevo-Dopa-Dosis mit 1,2 multipliziert
- Bei zusätzlichen COMT-Hemmern wird die komplette Dopa-Dosis mit 1,2 multipliziert

MAO-B-Hemmer, NMDA-Agonisten und atypische Antipsychotika werden nicht berücksichtigt.

## **9 Danksagung**

In erster Linie möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Karsten Witt für die Ermöglichung dieser Arbeit bedanken. Außerdem bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Günther Deuschl dafür, an der Klinik für Neurologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel promovieren zu dürfen.

Ein ganz besonderer Dank gebührt Dr. phil. Nele Schmidt, welche mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und mir in jeglicher Phase der Promotion sehr geholfen hat. Sie hat erheblich zur erfolgreichen Durchführung der Studie beigetragen. Außerdem möchte ich mich auch bei Dr. phil. Bettina Möller für Ihre Unterstützung und Hilfe bedanken, sowie bei Roman Reske, welcher mir als zweiter Rater zur Seite stand.

Weiterer Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder, sowie Jakob Hofmann und Jana Grambach für die Hilfe bei der Korrektur meiner Arbeit.

Außerdem möchte ich mich natürlich ganz herzlich bei allen Patienten und Kontrollprobanden für die Teilnahme an der Studie bedanken.