

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Borgwardt

Häufigkeit, medikamentöse Therapie und assoziierte Faktoren der  
depressiven Symptomatik beim idiopathischen Parkinson-Syndrom in einer  
initial bevölkerungsbasierten Kohorte

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck  
- aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von  
Greta Noblejas Sanchez, geb. Plewa  
aus Lübeck

1. Berichterstatter\*in: Prof. Dr. med. Meike Kasten
2. Berichterstatter\*in: Prof. Dr. med. Björn Machner

Tag der mündlichen Prüfung: 04.10.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 19. Oktober 2023

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Das idiopathische Parkinson-Syndrom.....	1
1.1.1	Definition und Epidemiologie.....	1
1.1.2	Pathogenese.....	2
1.1.3	Klinische Präsentation.....	4
1.1.4	Diagnostik.....	6
1.1.4	Therapie.....	8
1.2	Depression beim idiopathischen Parkinson-Syndrom.....	9
1.2.1	Depression als nicht-motorisches Symptom.....	9
1.2.2	Epidemiologie.....	10
1.2.3	Ätiopathogenese.....	11
1.2.4	Assoziierte Faktoren.....	13
1.2.5	Klinik und Diagnose.....	15
1.2.6	Therapie.....	17
1.3	Fragestellung.....	19
2	Material und Methoden.....	22
2.1	Die initial bevölkerungsbasierte Studie „EPIPARK – Epidemiologie nicht-motorischer Symptome bei Parkinsonsyndromen: Häufigkeit, Charakteristika, Spezifität und Verlauf“ - Überblick.....	22
2.2	Das Studiendesign.....	23
2.2.1	Rekrutierung der Studienteilnehmer.....	23
2.2.2	Studienablauf.....	26
2.2.3	Gruppeneinteilung der Studienteilnehmer.....	28
2.3	Tests, Fragebogen und Untersuchungen.....	31
2.3.1	<i>Beck Depression Inventory IA (BDI IA)</i> .....	31
2.3.2	<i>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</i> .....	32
2.3.3	<i>MDS – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)</i> .....	33
2.3.4	Modifizierte <i>Hoehn &amp; Yahr</i> -Skala.....	34
2.3.5	<i>Schwab &amp; England</i> -Skala.....	35
2.3.6	<i>Epworth Sleepiness Scale (ESS)</i> .....	35
2.3.7	<i>Parkinson’s Disease Sleep Scale-2 (PDSS-2)</i> .....	35
2.3.8	<i>Postural-Instability/Gait-Difficulty-Score (PIGD-Score)</i> .....	36
2.3.9	Antidepressive Medikation.....	36
2.4	Statistik.....	37
2.5	Eigener Arbeitsanteil.....	38

3	Ergebnisse .....	39
3.1	Charakterisierung der Studienpopulation.....	39
3.2	Charakterisierung der Fallgruppe mit IPS .....	42
3.3	Forschungsfragen .....	45
3.3.1	Frage 1: Unterscheiden sich die Häufigkeiten für eine depressive Symptomatik zwischen den verschiedenen Gruppen? .....	45
1a.	Unterscheiden sich die Häufigkeiten für eine depressive Symptomatik zwischen den verschiedenen Gruppen gemessen am BDI? .....	45
1b.	Unterscheiden sich die verschiedenen Gruppen in Bezug auf eine bereits bestehende Diagnose einer Depression innerhalb der Vorerkrankungen?.....	48
3.3.2	Frage 2: Gibt es Hinweise auf eine Unterversorgung der IPS-Patienten mit depressiver Symptomatik? .....	49
2a.	Bei wie vielen IPS-Patienten mit einem BDI $\geq 10$ Punkte bestand zuvor die Diagnose einer Depression? .....	49
2b.	Unterscheiden sich die verschiedenen Gruppen in Bezug auf eine bereits bestehende antidepressive Medikation?.....	50
2c.	Wie viele IPS-Patienten mit einem BDI $\geq 10$ Punkte werden antidepressiv behandelt? ..	51
2d.	Welche Antidepressiva werden bei den IPS-Patienten eingesetzt? .....	53
3.3.3	Frage 3: Mit welchen Faktoren ist die depressive Symptomatik bei IPS-Patienten assoziiert?.....	54
3a.	Gibt es Prädiktoren für eine depressive Symptomatik bei Patienten mit IPS?.....	54
3b.	Besteht bei IPS-Patienten eine Assoziation zwischen der motorischen Symptomatik gemessen am UPDRS III und der depressiven Symptomatik? .....	55
3c.	Wie häufig sind Schlafstörungen gemessen am ESS und am PDSS bei IPS-Patienten mit depressiver Symptomatik?.....	56
4	Diskussion.....	58
4.1	Häufigkeit der depressiven Symptomatik .....	58
4.2	Vordiagnosen und antidepressive Medikation von IPS-Patienten mit depressiver Symptomatik .....	63
4.3	Assoziierte Faktoren.....	67
4.4	Limitationen .....	71
4.5	Schlussfolgerung .....	75
5	Zusammenfassung.....	77
6	Literaturverzeichnis.....	78
7	Anhang .....	99
8	Danksagung .....	126
9	Publikationen .....	127

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Rekrutierung der Studienteilnehmer	25
Abbildung 2: Gruppeneinteilung nach Screening und nach Erstuntersuchung	30
Abbildung 3: Modifizierte <i>Hoehn &amp; Yahr</i> -Stadien der Teilnehmer der PS-Gruppe	44
Abbildung 4: Erreichte Werte der Teilnehmer der PS-Gruppe in der <i>Schwab &amp; England</i> -Skala	44
Abbildung 5: Häufigkeiten (in %) für das Auftreten einer depressiven Symptomatik (BDI $\geq$ 10 Punkte) in den Gruppen HC, DC, MPS und PS im Vergleich	45
Abbildung 6: Häufigkeiten (in %) für das Auftreten einer milden, mittelschweren und schweren Symptomatik in den Gruppen HC, DC, MPS und PS im Vergleich	46
Abbildung 7: Häufigkeiten für eine depressive Symptomatik (in %) bei unterschiedlichen Cut-Off-Werten in den Gruppen HC, DC, MPS und PS im Vergleich	47
Abbildung 8: Häufigkeiten für die Diagnose einer Depression (in %) in den Gruppen HC, DC, MPS und PS im Vergleich	48
Abbildung 9: Absolute Häufigkeiten der IPS-Patienten in Bezug auf die erreichten BDI-Punktwerte und die erreichten BDI-Punktwerte mit Vordiagnose einer Depression im Vergleich	50
Abbildung 10: Häufigkeiten für Behandlung mit antidepressiver Medikation (in %) in den Gruppen HC, DC, MPS und PS im Vergleich	51
Abbildung 11: Absolute Häufigkeiten der IPS-Patienten in Bezug auf die erreichten BDI-Punktwerte und die erreichten BDI-Punktwerte mit antidepressiver Medikation im Vergleich	53

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	MDS-Kriterien zur klinischen Diagnosestellung eines IPS	6
Tabelle 2:	Übersicht: Mit Depression assoziierte Faktoren	14
Tabelle 3:	Übersicht überlappender Symptomatik bei schwerer Depression und IPS	16
Tabelle 4a:	Geschlechterverteilung in den verschiedenen Gruppen	39
Tabelle 4b:	Ergebnisse der <i>Chi-Quadrat-Tests</i> zum Vergleich der verschiedenen Gruppen in Bezug auf die Geschlechterverteilung	40
Tabelle 5a:	Altersdurchschnitt in den verschiedenen Gruppen	40
Tabelle 5b:	Ergebnisse der t-Tests zum Vergleich der verschiedenen Gruppen in Bezug auf den Altersdurchschnitt	40
Tabelle 6:	Verteilung der Vorerkrankungen/Therapien auf die verschiedenen Gruppen	40
Tabelle 7a:	Vergleich der erreichten Punktzahl im BDI unter den verschiedenen Gruppen	41
Tabelle 7b:	Ergebnisse des <i>Mann-Whitney-U-Tests</i> zum Vergleich der verschiedenen Gruppen in Bezug auf den mittleren Punktwert im BDI	41
Tabelle 8:	Sozialdemografische und klinische Basisdaten der Fallgruppe mit IPS	42
Tabelle 9a:	Charakterisierung des Parkinson-Syndroms (Hemiparkinsonismus)	43
Tabelle 9b:	Charakterisierung des Parkinson-Syndroms (Verlaufstyp)	43
Tabelle 10:	Ergebnisse der PS-Gruppe in den verwendeten klinischen Scores	43
Tabelle 11a:	Häufigkeiten für eine depressive Symptomatik in den Gruppen HC, DC, MPS und PS im Vergleich	47
Tabelle 11b:	Ergebnisse der <i>Chi-Quadrat-Tests</i> zum Vergleich der verschiedenen Gruppen in Bezug auf die depressive Symptomatik mit BDI $\geq 10$ Punkte und $\geq 9$ Punkte	47
Tabelle 12:	Häufigkeiten für die Diagnose einer Depression in den Gruppen HC, DC, MPS und PS im Vergleich	48
Tabelle 13:	Häufigkeiten der Diagnose einer Depression in der PS-Gruppe je nach erreichter Punktzahl im BDI	49
Tabelle 14a:	Häufigkeiten für Behandlung mit antidepressiver Medikation in den Gruppen HC, DC, MPS und PS im Vergleich	51
Tabelle 14b:	Ergebnisse der <i>Chi-Quadrat-Tests</i> zum Vergleich der verschiedenen Gruppen in Bezug auf das Fehlen einer antidepressiven Medikation	51

Tabelle 15:	Häufigkeiten einer bestehenden antidepressiven Medikation in der PS-Gruppe je nach erreichter Punktzahl im BDI	52
Tabelle 16:	Aufzählung der in der Vormedikation verordneten antidepressiven Wirkstoffe in der PS-Gruppe	54
Tabelle 17:	Ergebnisse der binären logistischen Regression für die abhängige Variable „Depressive Symptomatik“ bei einem BDI $\geq 10$ Punkte	55
Tabelle 18:	Ergebnisse der multiplen linearen Regression für die abhängige Variable UPDRS III-Gesamtzahl	56
Tabelle 19:	Häufigkeiten für eine relevante Tagesschläfrigkeit gemessen am ESS in den Gruppen mit einer depressiven Symptomatik und ohne eine depressive Symptomatik	57
Tabelle 20:	Häufigkeiten für relevante Schlafstörungen gemessen am PDSS in den Gruppen mit einer depressiven Symptomatik und ohne eine depressive Symptomatik	57

## Abkürzungsverzeichnis

ADL	<i>Activities of Daily Living</i>
BDI	Beck-Depressions-Inventar
CNS	<i>Central nervous system</i>
DC	<i>Disease control</i>
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EPIPARK-Studie	Studie „EPIPARK – Epidemiologie nicht-motorischer Symptome bei Parkinsonsyndromen: Häufigkeit, Charakteristika, Spezifität und Verlauf“
ESS	<i>Epworth Sleepiness Scale</i>
Ham-D	Hamilton-Skala für Depression
HC	<i>Healthy control</i>
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10</i>
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
MDS	<i>International Parkinson and Movement Disorder Society</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MPS	<i>Mild Parkinsonian signs</i>
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MADRS	<i>Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale</i>
MAO-B-Hemmer	Monoaminoxidase-B-Hemmer
PET	Positronenemissionstomografie
PDSS	<i>Parkinson’s Disease Sleep Scale</i>
PIGD	<i>Postural-Instability/Gait-Difficulty</i>
PNS	<i>Peripheral nervous system</i>
PS	Parkinson-Syndrom
REM	<i>Rapid eye movement</i>
SCL-12	<i>Hopkins symptom checklist somatization scale-12</i>
SSRI	<i>Selective Serotonin -Reuptake-Inhibitor</i>



SSNRI	<i>Selective Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor</i>
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomografie
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>

## 1 Einleitung

### 1.1 Das idiopathische Parkinson-Syndrom

#### 1.1.1 Definition und Epidemiologie

Das Parkinson-Syndrom und das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS), auch Morbus Parkinson genannt, wurden nach ihrem medizinischen Erstbeschreiber James Parkinson (1755-1824) benannt. Einzelne Beschreibungen, die auf eine mögliche Parkinson-Erkrankung hindeuten, waren schon in Indien 600 Jahre v.Chr. zu finden (Ovallath und Deepa, 2013), James Parkinson jedoch fasste 1817 in seiner Schrift „*Essay on the Shaking Palsy*“ die motorischen Symptome Ruhetremor, vornübergebeugte Körperhaltung, Muskelschwäche und Gangstörung zu einem Krankheitsbild zusammen (Parkinson, 1817). Jean-Martin Charcot ergänzte 1872 weitere Symptome wie Bradykinese und Dysautonomie und etablierte schließlich den Begriff des Morbus Parkinson (Charcot, 1872; Goetz, 2011).

Heute definiert sich das Parkinson-Syndrom gemäß der *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) durch das Vorliegen einer Bradykinese (Verlangsamung der Willkürmotorik) in Begleitung eines Rigors und/oder eines Ruhetremors (Postuma et al., 2015). Dabei kann die Ätiologie des Parkinson-Syndroms unterschiedlich sein. Man unterscheidet vier verschiedene Gruppen des Parkinson-Syndroms (DGN, 2016):

1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (auch Morbus Parkinson), auf das in dieser Arbeit näher eingegangen wird.
2. Genetisch bedingte Parkinson-Syndrome
3. Parkinson-Syndrome bedingt durch andere neurodegenerative Erkrankungen (auch atypische Parkinson-Syndrome): Multisystematrophie, Lewy-Body-Demenz, progressive supranukleäre Blickparese, kortikobasale Degeneration
4. Symptomatische (auch sekundäre) Parkinson-Syndrome: medikamenteninduziert, posttraumatisch, vaskulär, paraneoplastisch, toxisch, entzündlich, metabolisch (Höllerhage, 2019)

In Deutschland stellt das IPS die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Demenz dar (DGN, 2016). Prävalenzen für das IPS werden in europäischen

## Einleitung

Ländern auf ungefähr 100-200 pro 100.000 Einwohner geschätzt (von Campenhausen et al., 2005). Die Prävalenz steigt mit dem Lebensalter und wird in einigen Studien bei einer Population über 60 Jahren mit 1000 pro 100.000 Einwohner angegeben (Tysnes und Storstein, 2017). Aufgrund des demografischen Wandels in unserer Gesellschaft geht man davon aus, dass die Erkrankungszahlen in Zukunft zunehmen werden (Dorsey et al., 2007). Männer haben ein höheres Risiko zu erkranken als Frauen (Blin et al., 2015).

### 1.1.2 Pathogenese

Das IPS zählt mit der Lewy-Body-Demenz und der Multisystematrophie zu den Synukleinopathien. Synukleinopathien sind neurodegenerative Erkrankungen, bei denen histopathologisch eine Aggregation von Alpha-Synuklein in den Neuronen und Gliazellen nachgewiesen werden kann. Beim IPS kommt es hierbei zu einer Ablagerung von Alpha-Synuklein in Lewy-Körpern in der Substantia nigra (Spillantini et al., 1998). Lewy-Körper sind mikroskopisch sichtbar und bestehen aus Fibrillen der zelltoxischen Oligomere des Alpha-Synukleins, welches in seiner monomeren Form nicht toxisch ist (Kalia et al., 2013). Es resultiert eine Degeneration der dopaminergen Neuronen der Pars compacta der Substantia nigra im Mesencephalon. Dies führt zu einem Dopaminmangel an den Rezeptoren des Striatums, einem Teil der motorischen Basalganglienschleife (Hornykiewicz, 2008). Die Parkinson-typische Bradykinese entsteht durch eine zunehmende Hemmung der Motorik aufgrund der gestörten Disinhibition des Striatums. Auch die noradrenergen (Locus coeruleus), serotonergen (Raphe-Kerne) und cholinergen (Nucl. basalis Meynert) Transmittersysteme sind von der Neurodegeneration betroffen, wodurch sich die typische nicht-motorische Begleitsymptomatik erklären lässt (Jellinger, 1991).

Braak et al. stellten 2003 die Hypothese auf, dass die Aggregation des Alpha-Synukleins zunächst im Bulbus olfactorius und in den dorsalen motorischen Kernen des Nervus vagus und des Nervus glossopharyngeus beginnt (Braak et al., 2003). Die pathologischen Aggregate des Alpha-Synukleins stammen aus dem peripheren Nervensystem und gelangen über das Riechepithel und über retrograden Transport durch den Nervus vagus in das zentrale Nervensystem (Braak et al., 2003). Anhand von neuropathologischen

## Einleitung

Untersuchungen konnte der Prozess der Verteilung des Alpha-Synukleins in die sechs folgenden Stadien aufgeteilt werden:

Während der präsymptomatischen Stadien 1 und 2 ist eine Ablagerung der Lewy-Bodies vor allem in der Medulla oblongata und im Bulbus olfactorius zu beobachten. In den Stadien 3 und 4 sind die Substantia nigra und die graue Substanz des Mittelhirns und des basalen Vorderhirns betroffen, in diesen Stadien zeigt sich die Parkinson-typische Symptomatik. In den Stadien 5 und 6 ist der gesamte Kortex involviert (Braak et al., 2002).

Die Hypothese von Braak et al. wurde im Verlauf durch weitere epidemiologische und pathologische Studien gestützt (Hilton et al., 2014; Liu et al., 2017; Stokholm et al., 2016), gleichzeitig aber auch kontrovers diskutiert (Breen et al., 2019; Brundin und Melki, 2017; Surmeier et al., 2017).

Borghammer und Van den Berge schlugen 2019 eine weitere Hypothese vor (Borghammer und Van Den Berge, 2019): Es gibt einen „*Peripheral nervous system (PNS)-first*“-Subtypen und einen „*Central nervous system (CNS)-first*“-Subtypen. Der „*PNS-first*“-Subtyp ist mit einer REM-Schlafverhaltensstörung sowie einer frühen autonomen Störung assoziiert und die pathologische Ablagerung von Alpha-Synuklein beginnt im enterischen oder autonomen peripheren Nervensystem. Der „*CNS-first*“-Subtyp geht ohne eine REM-Schlafverhaltensstörung einher und zeigt eine nigrostriatale Dysfunktion vor der autonomen Symptomatik, hierbei kommt es zunächst zu einer Alpha-Synuklein-Ablagerung im Hirnstamm oder limbischen System. Mit dieser Theorie soll die heterogene Symptomatik des IPS erklärt werden, gestützt wird sie durch post mortem und klinische Studien sowie multimodale Imaging-Studien mit IPS-Patienten (Horsager et al., 2020). 2021 wurde die Hypothese von Borghammer et al. durch das „*Alpha-Synuclein Origin site and Connectome (SOC) model*“ ergänzt (Borghammer, 2021). Hierbei wird davon ausgegangen, dass eine symmetrische motorische Symptomatik eher mit einem „*body-first*“-Subtypen einhergeht, während eine asymmetrische Symptomatik mit einem „*brain-first*“-Subtypen assoziiert ist.

Warum es zu einer pathologischen Ablagerung des Alpha-Synukleins mit Propagation im Nervensystem kommt, ist bisher unbekannt. Ätiologisch wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Neben genetischen Risikofaktoren spielen auch das Alter, Einflüsse aus der Umwelt und des Lebensstils eine Rolle (Balestrino und Schapira, 2020; Lill und Klein,

## Einleitung

2017). In einer europaweiten Fall-Kontroll-Studie war die Exposition gegenüber Pestiziden sowie die Vorgeschichte eines Schädel-Hirn-Traumas mit einem höheren Risiko assoziiert (Dick et al., 2007).

### 1.1.3 Klinische Präsentation

In Hinblick auf die zuvor beschriebene Pathogenese des IPS geht man aktuell von drei Erkrankungsstadien aus:

- Präklinische Phase: In dieser Phase sind noch keine Symptome vorhanden, man geht jedoch davon aus, dass sich die Alpha-Synukleinopathie bereits im peripheren und zentralen Nervensystem ausbreitet (Beach et al., 2010; Gelpi et al., 2014).
- Prodromalphase: Jahre bis Jahrzehnte vor dem Erfüllen der Diagnosekriterien eines IPS können bereits subtile motorische, aber auch nicht-motorische Symptome auftreten (Ross et al., 2012). Häufige Frühsymptome sind unter anderem eine REM-Schlafverhaltensstörung, Hyposmie, Depression oder Obstipation (Berg et al., 2015).

Diese beiden Phasen sind Gegenstand aktueller Forschung, um eine Methode der Früherkennung oder einer präventiven Therapie des IPS zu entwickeln (Schäffer und Berg, 2021).

- Klinische Phase: In dieser Phase präsentieren sich die typischen motorischen Kardinalsymptome und eine klinische Diagnosestellung ist möglich. Die Neurodegeneration ist in dieser Phase bereits fortgeschritten, man geht davon aus, dass bereits 50 % der Neurone betroffen sind. (Schäffer und Berg, 2017)

### *Motorische Symptome*

Wie bereits erwähnt kann die klinische Diagnose eines Parkinson-Syndroms beim Vorliegen der Symptome Bradykinese mit Rigor und/oder Ruhetremor gestellt werden. Diese stellen die typischen motorischen Kardinalsymptome dar (Postuma et al., 2015). Nach der alten Definition wurde auch die posturale Instabilität zu den Kardinalsymptomen gezählt (DGN, 2016). Das Gang- und Standbild von IPS-Patienten zeigt häufig folgende Auffälligkeiten: Der Rumpf ist nach vorne über gebeugt, was auch als Kamptokormie bezeichnet wird. Die

## Einleitung

Ellenbogen-, Knie- und Hüftgelenke sind meist flektiert, die Arme an den Körper adduziert. Beim Gehen zeigt sich ein kleinschrittiges Gangbild mit reduziertem Mitschwingen der Arme, der Start- und Abbremsvorgang kann gehemmt sein. Es kann auch zu einem „Einfrieren“ des Bewegungsablaufes kommen, dem sogenannten „freezing of gait“. Weitere Symptome eines IPS sind Mikrografie, Hypomimie, Hypophonie sowie eine Dysphagie (Jankovic, 2008). Gemäß der Präsentation der motorischen Symptomatik werden drei Verlaufsformen unterschieden. Beim Tremordominanz-Typ sind Bradykinese und Rigor gering ausgeprägt, während diese Symptome beim akinetisch-rigiden Typ überwiegen. Beim Äquivalenz-Typ liegen Ruhetremor, Bradykinese und Rigor in gleicher Ausprägung vor (DGN, 2016).

### *Nicht-motorische Symptome*

Viele der nicht-motorischen Symptome treten bereits in der Prodromalphase des IPS auf (Heinzel et al., 2019), sie können sich aber auch erst im Verlauf der Erkrankung manifestieren. Besonders spezifisch für das spätere Auftreten einer Alpha-Synukleinopathie ist die idiopathische REM-Schlafverhaltensstörung (Postuma et al., 2019), hier zeigt sich ein abnormes Schlafverhalten während der REM-Schlafphase, in der Traumhalte auch körperlich ausgeführt werden. Des Weiteren kann sich eine exzessive Tagesschläfrigkeit zeigen. Neben der bereits erwähnten Obstipation im Rahmen einer vegetativen Symptomatik kann es auch zu einer orthostatischen Hypotension, erektilen Dysfunktion oder Miktionsstörung kommen. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien können eine Hypersalivation, eine Sialorrhö (Speichelinkontinenz) sowie eine Hyperhidrose und eine Seborrhö (vermehrte Talgproduktion) auftreten. Man geht davon aus, dass im Verlauf über 90 % der IPS-Patienten eine Hyposmie aufweisen (Haehner et al., 2014). In der Prodromalphase wie auch bei Krankheitsprogression können neuropsychiatrische Symptome wie Depression, Angststörung oder ein globales kognitives Defizit auftreten. Eher später können Symptome wie Apathie, Demenz und Psychosen beobachtet werden. Als Nebenwirkung einer Medikation mit Dopaminagonisten kann es zu Impulskontrollstörungen kommen (Weintraub et al., 2022).

## Einleitung

### 1.1.4 Diagnostik

Für die klinische Diagnosestellung eines IPS wurden 2015 neue Diagnosekriterien von der *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) vorgestellt und 2018 validiert (Postuma et al., 2015, 2018). Zur klinischen Feststellung eines IPS sind neben dem Vorliegen eines Parkinson-Syndroms (Bradykinese mit Rigor und/oder Ruhetremor) mindestens zwei supportive Kriterien erforderlich, dabei dürfen keine Ausschlusskriterien oder „Red flags“ vorliegen. Eine klinische Diagnose ist wahrscheinlich, wenn nicht mehr als zwei „Red flags“ vorliegen, genauso viele supportive Kriterien vorhanden sind und keine Ausschlusskriterien vorzuweisen sind. Die MDS-Kriterien sind umfangreich und werden zur besseren Übersichtlichkeit in der *Tabelle 1* dargestellt. Die MDS-Kriterien wurden jedoch noch nicht in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie berücksichtigt (DGN, 2016). In der Leitlinie werden die *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*-Kriterien besprochen, welche auch in klinischen Studien Anwendung finden. Der Diagnose-Algorithmus erfolgt hierbei in drei Stufen. Erstens muss ein Parkinson-Syndrom vorliegen, hierbei wird auch die posturale Instabilität als Kardinalsymptom berücksichtigt. Zweitens müssen weitere unterstützende Kriterien erfüllt werden wie beispielsweise ein gutes Ansprechen auf eine Therapie mit Levodopa oder eine Krankheitsprogression über 10 Jahre. Drittens sollte ein atypisches oder sekundäres Parkinson-Syndrom ausgeschlossen werden.

*Tabelle 1: MDS-Kriterien zur klinischen Diagnosestellung eines IPS (übersetzt und gekürzt nach Postuma et al. 2015)*

<b>Supportive Kriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>Red flags</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Verbesserung unter dopaminergem Therapie</li><li>• Levodopa-induzierte Dyskinesien</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zerebelläre Symptome</li><li>• Vertikale Blickparese nach unten</li><li>• Diagnose einer Frontotemporalen Demenz oder einer Primären progressiven Aphasie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Schnelle Progression der Gangstörung in fünf Jahren</li><li>• Fehlendes Fortschreiten der Erkrankung über fünf Jahre</li><li>• Frühe bulbäre Dysfunktion</li></ul>

## Einleitung

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ruhetremor einer Extremität</li> <li>• Riechstörung oder kardiale sympathische Denervation in der MIBG-Szintigrafie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parkinson-Symptome über drei Jahre auf untere Extremitäten limitiert</li> <li>• Therapie mit Dopamin-Rezeptorblockern im zeitlichen Zusammenhang</li> <li>• Kein Ansprechen auf dopaminerge Therapie</li> <li>• Kortikale Sensibilitätsstörungen, ideomotorische Apraxie, progressive Aphasie</li> <li>• Unauffällige radiologische Darstellung des präsynaptischen dopaminergen Systems</li> <li>• Dokumentation eines Auslösers eines sekundären Parkinson-Syndroms, Expertenmeinung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inspiratorisch respiratorische Dysfunktion</li> <li>• Schwere Dysautonomie in den ersten fünf Jahren</li> <li>• Wiederkehrende Stürze zu Beginn</li> <li>• Dystoner Anterocollis oder Kontrakturen der Hände und Füße in den ersten zehn Jahren</li> <li>• Fehlen von nicht-motorischen Symptomen nach fünf Jahren: Schlafstörungen, autonome Dysfunktion, Hyposmie, neuropsychiatrische Symptome</li> <li>• Unklare Pyramidenbahnzeichen</li> <li>• Bilateral symmetrischer Parkinsonismus</li> </ul>
---	--	---

Eine völlige diagnostische Sicherheit kann zu Lebzeiten bisher jedoch nicht erreicht werden (Postuma et al., 2015), der histopathologische Nachweis post mortem einer Alpha-Synukleinopathie bestätigt die klinische Diagnose. Zum Ausschluss eines atypischen Parkinsonsyndroms oder zur Diagnosesicherung kann neben der bildgebenden



## Einleitung

Basisdiagnostik mittels Magnetresonanztomografie oder Computertomografie eine Zusatzdiagnostik mit transkraniellem Ultraschall, Dopamin-Transporter-Szintigrafie (DaTSCAN) oder Dopamin-D2-Rezeptor-Szintigrafie (IBZM-SPECT) erfolgen.

### 1.1.4 Therapie

Eine kausale Therapie des IPS existiert bisher nicht, ist jedoch Gegenstand aktueller Forschung (Levin et al., 2021). Eine medikamentöse und nicht medikamentöse symptomatische Therapie ist dennoch möglich (DGN, 2016). Des Weiteren profitieren IPS-Patienten von physio- und ergotherapeutischen sowie logopädischen Interventionen.

#### *Medikamentöse Therapie*

Die Pharmakotherapie zielt auf eine Substitution des nigrostriatalen Dopaminmangels ab. Dies kann in Form von Levodopa (der Vorstufe des Dopamins) in Kombination mit einem nicht-liquorgängigen Decarboxylasehemmer wie Benserazid oder Carbidopa erfolgen. In der Anfangsphase können Monotherapien mit Non-Ergot-Dopaminagonisten wie Pramipexol oder Monoaminoxidase (MAO)-B-Hemmern wie Rasagilin gewählt werden. Eine Levodopa-Therapie kann bei Wirkfluktuationen durch Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer wie beispielsweise Opicapon ergänzt werden, auch Amantadin oder Anticholinergika wie Biperiden sind weitere Therapieoptionen. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium sind intensiviertere Therapieformen wie die Levodopa-Gabe über eine Jejunalsonde oder eine subkutane Apomorphinpumpe möglich.

#### *Nicht-medikamentöse Therapiemöglichkeiten*

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die Tiefe Hirnstimulation (auch *Deep brain stimulation*) als weitere Therapieoption etabliert. Bei ausgewählten IPS-Patienten erfolgt hierbei eine stereotaktische Implantation stimulierender Elektroden. Als Stimulationsorte kommen der Nucleus subthalamicus, Globus pallidus internus oder Thalamus (Nucleus ventralis intermedius) in Betracht.

## Einleitung

### 1.2 Depression beim idiopathischen Parkinson-Syndrom

#### 1.2.1 Depression als nicht-motorisches Symptom

Als Depression wird eine psychische Störung bezeichnet, welche mit einer gedrückten Stimmung, einer Freud- und Interessenlosigkeit sowie einer Antriebsminderung einhergeht (DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, 2015). Beim IPS stellt die Depression ein häufiges nicht-motorisches Symptom dar (Marsh, 2013), welches in jeder Phase der Erkrankung auftreten kann (Schrag et al., 2015). Auch ein Auftreten in der Prodromalphase ist möglich, sodass die Depression zu den neuropsychiatrischen Frühzeichen der Erkrankung gezählt wird (Heinzel et al., 2019; Shiba et al., 2000). Darüber hinaus kann eine depressive Symptomatik nach einer langjährigen Therapie mit Levodopa sekundär als nicht-motorische Fluktuation in „Off“-Phasen auftreten (van der Velden et al., 2018).

In den letzten Jahrzehnten konnten depressive Störungen beim IPS hinsichtlich der Häufigkeiten, der IPS-typischen Klinik sowie der Diagnosestellung zunehmend charakterisiert werden (Weintraub und Mamikonyan, 2019). Dennoch wird davon ausgegangen, dass Depressionen beim IPS unterdiagnostiziert und untertherapiert sind (Orayj et al., 2021; Shulman et al., 2002; Weintraub et al., 2003) und die zusätzliche Belastung unterschätzt wird (Riedel et al., 2014). Weintraub et al. beschrieben 2003, dass innerhalb einer Studie zwei Drittel der IPS-Patienten mit einer depressiven Symptomatik keine antidepressive Therapie erhielten (Weintraub et al., 2003). Auch andere Studien vermerkten, dass nur bei 25-30 % der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer depressiver Symptomatik eine pharmakologische Therapie registriert wurde (Althaus et al., 2008; van der Hoek et al., 2011). Dabei kann die depressive Symptomatik für Patienten und ihre Angehörigen belastender als die Parkinson-typische motorische Symptomatik sein (Hely et al., 2005) und wirkt sich ähnlich negativ auf die Lebensqualität aus (Kasten et al., 2012; Müller et al., 2013; Schrag, 2006). Darüber hinaus kann eine Depression zu einem früheren Beginn einer dopaminergen Therapie, einem höheren Behinderungsgrad und einer erhöhten Mortalität führen (Hughes et al., 2004; Papapetropoulos et al., 2006; Ravina et al., 2007).

## Einleitung

### 1.2.2 Epidemiologie

Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens einer depressiven Symptomatik beim IPS finden sich in der Literatur verschiedene Angaben, es wurden Prävalenzen von 2,7 bis über 90 % (Mindham, 1970) angegeben. Dabei ist die Häufigkeit abhängig von der Definition der depressiven Symptomatik, der untersuchten Population und dem Studiendesign (Marsh, 2013). Während in einigen Studien die depressive Symptomatik anhand von Screening-Fragebogen wie beispielsweise dem BDI festgestellt wird, erfolgt in anderen Studien die Diagnosestellung einer Depression mit Hilfe einer psychiatrischen Untersuchung und Einschätzung gemäß den aktuellen Diagnosekriterien. In der systematischen Übersichtsarbeit von Reijnders et al. traten klinisch relevante depressive Symptome bei 35 % der IPS-Patienten auf (Reijnders et al., 2008). Auch weitere Studien schätzen die Prävalenz einer klinisch relevanten depressiven Symptomatik auf etwa 30 % (Althaus et al., 2008; Chendo et al., 2022; Riedel et al., 2010b; van der Hoek et al., 2011). Die Prävalenz wäre bei IPS-Patienten damit deutlich höher als beispielsweise der Gesamtbevölkerung Deutschlands, in der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) gaben 8,1 % der Erwachsenen an, an einer depressiven Symptomatik zu leiden (Busch et al., 2013). Des Weiteren zeigte sich bei Becker et al. bei IPS-Patienten eine doppelt so hohe Inzidenz im Gegensatz zu gleichaltrigen gesunden Kontrollen (Becker et al., 2011).

Wenige Studien untersuchten bisher, ob eine depressive Symptomatik bei IPS-Patienten häufiger auftritt als bei Personen mit anderen die Beweglichkeit einschränkenden Erkrankungen. Gotham et al. untersuchten mittels Screening-Fragebogen das Auftreten depressiver Symptome in drei verschiedenen Gruppen: in einer Gruppe mit IPS-Patienten, in einer mit Arthritis-Patienten sowie in einer gesunden Kontrollgruppe ähnlichen Alters. Gegenüber der Kontrollgruppe zeigten sich sowohl in der Gruppe mit IPS-Patienten als auch in der Gruppe mit Arthritis erhöhte Werte, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit IPS oder Arthritis (Gotham et al., 1986). In einer weiteren Studie wurde die Prävalenz depressiver Symptome von IPS-Patienten mit der von Patienten mit essentiellen Tremor oder mit Dystonien verglichen, auch hier zeigte sich kein signifikantes Ergebnis (Miller et al., 2007). Ehmann et al. beschrieben jedoch in einer kleineren Studie,

## Einleitung

dass Parkinson-Patienten häufiger depressive Symptome zeigten als die Kontrollgruppe, die ähnlich funktionell eingeschränkt war (Ehmann et al., 1990).

Aufgeteilt in die verschiedenen Schweregrade einer Depression scheint es sich meist um eine leichtgradige Symptomatik zu handeln, Major Depressionen sind hingegen seltener. Die Prävalenz lag bei Reijnders et al. für eine leichtgradige depressive Symptomatik bei 22 % und für eine Dysthymie bei 13 %. Auch die Häufigkeiten für subsyndromale Depressionen beim IPS wurden häufig untersucht, also eine klinisch relevante Symptomatik, welche noch nicht die Diagnosekriterien einer Depression erfüllt. In Studien wurden Prävalenzen von 21 bis 28,8 % angegeben (Ehrt et al., 2007; Nation et al., 2009; Reiff et al., 2011). Eine schwere depressive Symptomatik würde jedoch nur bei 12,9 bis 17 % der IPS-Patienten auftreten (Reijnders et al., 2008; van der Hoek et al., 2011).

Wie bereits erwähnt kann eine Depression in jeder Erkrankungsphase des IPS auftreten. In der Prodromalphase können depressive Symptome vor der Diagnosestellung eines IPS auftreten (Gustafsson et al., 2015; Ishihara und Brayne, 2006; Schrag et al., 2015). In einer Studie mit neu diagnostizierten IPS-Patienten zeigte sich eine Prävalenz von 13,9 % (de la Riva et al., 2014). Der Verlauf depressiver Symptome ist unterschiedlich, in einer Studie von Ravina et al. konnten sowohl Remissionen innerhalb von sechs Monaten als auch Entwicklungen zu einer schweren depressiven Symptomatik beobachtet werden (Ravina et al., 2009). Eine schnellere Progression einer Depression wurde bei einer Gruppe mit *late-onset* IPS beobachtet (Kim et al., 2020). In Gruppen mit fortgeschrittenem IPS wurden höhere Prävalenzen von ungefähr 60 % beschrieben (Hommel et al., 2020).

### 1.2.3 Ätiopathogenese

Nach bisherigem Stand ist der genaue Pathomechanismus der depressiven Symptomatik beim IPS noch unklar, am ehesten wird von einer Interaktion psychosozialer und neurobiologischer Faktoren ausgegangen (Weintraub und Mamikonyan, 2019).

Dass eine Depression bei IPS-Patienten schon in der Prodromalphase auftreten kann (Ishihara und Brayne, 2006; Schrag et al., 2015), sieht man als Hinweis für den Einfluss neurobiologischer Faktoren (Weintraub et al., 2022). Der neurodegenerative Prozess beim IPS geht über den Verlust dopaminerger Neuronen der Substantia nigra hinaus, weitere

## Einleitung

Hirnregionen sind von der monoaminergen und katecholaminergen Dysfunktion betroffen (Prange et al., 2022). Studien mit verschiedenen bildgebenden Methoden (SPECT, PET) wiesen auf eine dopaminerge Dysfunktion im Striatum, Putamen, Thalamus, rechten Nucleus caudatus und im linken cingulären Kortex bei IPS-Patienten mit Depression hin (Frosini et al., 2015; Hesse et al., 2009; Rektorova et al., 2008; Remy et al., 2005; Weintraub et al., 2005). Neuropathologisch zeigte sich bei depressiven IPS-Patienten eine vermehrte Ansammlung von Alpha-Synuklein in der Substantia nigra, dem ventralen Tegmentum und dem Nucleus accumbens (Patterson et al., 2019), sodass man von einer Beeinträchtigung der dopaminergen Signalwege ausgeht. Die Studie von Park et al. konnte den Zusammenhang zwischen einem dopaminergen Abbau im Striatum und neuropsychiatrischen Symptomen nicht nachweisen, weshalb eine Beteiligung nicht dopaminergener Systeme angenommen wird (Park et al., 2019). Maillet et al. sahen eine Verbindung zwischen serotonergen Veränderungen in den kortikostriatalen limbischen Bereichen und der Schwere von Symptomen wie Apathie oder Depression bei IPS-Patienten (Maillet et al., 2021). Eine Verbindung zwischen serotonerger Dysfunktion und depressiven Symptomen wurde mehrfach beschrieben (Ballanger et al., 2012; Politis et al., 2010). Darüber hinaus gibt es Hinweise auf eine noradrenerge Dysfunktion im Locus coeruleus, im Thalamus und in der rechten Amygdala bei gleichzeitigem Vorliegen einer Depression oder Angststörung (Frisina et al., 2009; Remy et al., 2005; Sommerauer et al., 2018). Auch eine kortikale cholinerge Denervierung wurde mit einer depressiven Symptomatik assoziiert (Bohnen et al., 2007). Im Vergleich zu IPS-Patienten ohne depressive Symptomatik wurden darüber hinaus Atrophien verschiedener Strukturen des limbischen Systems beschrieben (Goto et al., 2018; Prange et al., 2022). Weitere Studien weisen auf Unterschiede bezüglich der funktionellen Konnektivität hin (Kostić und Filippi, 2011; Lin et al., 2020).

Weiterhin geben Studien Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen inflammatorischen Prozessen und neuropsychiatrischen Symptomen beim IPS, gemäß der Übersichtsarbeit von Pessoa Rocha et al. konnte der Zusammenhang aufgrund unterschiedlicher Studienergebnisse jedoch nicht bestätigt werden (Pessoa Rocha et al., 2014).

## Einleitung

### 1.2.4 Assoziierte Faktoren

Eine Vielzahl von Studien untersuchte Faktoren, welche mit dem Auftreten oder dem Schweregrad einer depressiven Symptomatik in Zusammenhang stehen können.

Das weibliche Geschlecht wird häufig als Risikofaktor angesehen (Becker et al., 2011; Ehrt et al., 2007; Riedel et al., 2010a, 2010b). Bezüglich des Alters oder des Alters bei Erkrankungsbeginn zeigten sich je nach Studiendesign unterschiedliche Ergebnisse (Ehrt et al., 2007; Riedel et al., 2010a). Häufig wurde ein Zusammenhang zwischen einem jungen Alter bei Erkrankungsbeginn des IPS und dem Auftreten einer depressiven Symptomatik beobachtet (Farabaugh et al., 2011; Giladi et al., 2000; Schrag et al., 2003).

Eine starke Assoziation wird zwischen depressiver Symptomatik und dem Schweregrad des IPS gesehen, häufig gemessen an den *Hoehn & Yahr*-Stadien (Althaus et al., 2008; Menza und Mark, 1994; Riedel et al., 2010a; Sagna et al., 2014). Eine Depression kann sich negativ auf die motorische Symptomatik auswirken (Dissanayaka et al., 2011; Papapetropoulos et al., 2006), gleichzeitig weisen depressive IPS-Patienten eine ausgeprägtere motorische Einschränkung auf (Bega et al., 2015; Ravina et al., 2007). Des Weiteren geht man beim Vorliegen einer Depression von einer schlechteren Prognose bezüglich der motorischen Symptome aus (Ng et al., 2015). Depressionen korrelieren auch mit motorischen Fluktuationen und Dyskinesien (Lubomski et al., 2020; Tandberg et al., 1997; Wee et al., 2016) und werden mit Gangstörungen in der frühen Phase des IPS assoziiert (Lord et al., 2013).

Einige Studien sahen Zusammenhänge zwischen den unterschiedlichen Phänotypen des IPS, die Ergebnisse sind jedoch zum Teil widersprüchlich. Es wurde ein erhöhtes Auftreten einer depressiven Symptomatik beim Tremordominanten-Typen (van der Hoek et al., 2011), aber ein erhöhter Schweregrad bei nicht Tremordominanten-Typen (Reijnders et al., 2009; Weintraub et al., 2015) beschrieben. Assoziationen wurden mehrfach bei axialer Symptomatik beobachtet (Burn et al., 2012; Factor et al., 2011; Papapetropoulos et al., 2006). Zusammenhänge wurden je nach Studie mit einem linksseitigen (Ehrt et al., 2007; Fleminger, 1991) oder einem rechtsseitigen Parkinsonismus (Leentjens et al., 2002) beobachtet.

Weitere nicht-motorische Faktoren werden mit einer depressiven Symptomatik in Verbindung gebracht. Neuropsychiatrische Störungen wie Angststörungen (Chang et al.,

## Einleitung

2020; Wee et al., 2016), Impulskontrollstörungen (Callesen et al., 2014; Voon et al., 2011), Apathie (Pagonabarraga et al., 2015; Pedersen et al., 2009), Psychosen (Morgante et al., 2012) und kognitive Defizite bis hin zur Demenz (Pirogovsky-Turk et al., 2017; Riedel et al., 2010a) treten häufig neben einer depressiven Symptomatik auf.

Darüber hinaus wurde ein gleichzeitiges Auftreten mit Schlafstörungen beobachtet, in Form einer allgemein bewerteten Insomnie (Kay et al., 2018; Rutten et al., 2017) oder einer exzessiven Tagesschläfrigkeit (Wen et al., 2017). Auch eine REM-Schlafverhaltensstörung geht häufig mit einer Depression einher (Bargiotas et al., 2019; Liu et al., 2021).

Des Weiteren wird eine Verbindung mit autonomer Dysfunktion (Cui et al., 2021; Sklerov et al., 2020), Dysphagie (Althaus et al., 2008) und Dysphonie (Sunwoo et al., 2014) beschrieben.

Als nicht Parkinson-typisches Symptom gehen Schmerzen mit einem erhöhten Auftreten wie auch mit einem höheren Schweregrad einer depressiver Symptomatik einher (Ehrt et al., 2009; Valkovic et al., 2015).

Das Auftreten einer Depression in der Eigen- oder Familienanamnese wird als Risikofaktor angesehen (Leentjens et al., 2013, 2002). Zu den psychologischen Prädiktoren zählen Wahrnehmung einer fehlenden Kontrolle, Wahrnehmung der Erkrankung als Teil der Identität, Wahrnehmung eines großen Einflusses der Erkrankung auf das eigene Leben sowie eine vermeidende Persönlichkeit (Garlovsky et al., 2016). Außerdem neigen IPS-Patienten mit wenig sozialer Unterstützung und fehlenden Coping-Strategien nach wichtigen Lebensereignissen eher dazu, eine Depression zu entwickeln (Rod et al., 2013).

*Tabelle 2: Übersicht: Mit Depression assoziierte Faktoren*

IPS-spezifische Faktoren	
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Junges Alter bei Beginn des IPS</li><li>• Hoher Schweregrad, fortgeschrittene <i>Hoehn &amp; Yahr</i>-Stadien</li><li>• Ausgeprägtere motorische Symptomatik</li><li>• Motorische Fluktuationen und Dyskinesien, Gangstörung</li><li>• Axiale Symptomatik</li></ul>

## Einleitung

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neuropsychiatrische Störungen: Impulskontrollstörungen, Angststörungen, demenzielle Entwicklung, Apathie, Psychosen</li><li>• Schlafstörungen, exzessive Tagesschläfrigkeit, REM-Schlafverhaltensstörung</li><li>• Autonome Dysfunktion, Dysphagie, Dysphonie</li></ul>
Nicht spezifische Faktoren	<ul style="list-style-type: none"><li>• Weibliches Geschlecht</li><li>• Schmerzen</li><li>• Depression in Eigen- oder Familienanamnese</li><li>• Fehlende soziale Unterstützung und Coping-Strategien, Persönlichkeitsmerkmale</li></ul>

### 1.2.5 Klinik und Diagnose

Zur Diagnosestellung einer Depression werden in Deutschland die ICD-10-Kriterien verwendet (DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, 2015), in anderen Ländern und in wissenschaftlichen Studien sind die Diagnosekriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V) oder der vorherigen Version DSM-IV geläufig (Regier et al., 2013).

Bisher wurden lediglich die Diagnosekriterien des DSM-IV für schwere depressive Störungen und Dysthymie bei IPS-Patienten validiert (Starkstein et al., 2008). Die Kriterien des DSM-IV beinhalten folgende Symptome: 1. Depressive Stimmung, 2. Freud- oder Interessenverlust, 3. Gewichtszu- oder -abnahme bzw. veränderter Appetit, 4. Schlaflosigkeit oder Hypersomnie, 5. Psychomotorische Agitation oder Verlangsamung, 6. Fatigue oder Energieverlust, 7. Gefühle der Wertlosigkeit oder von Schuld, 8. Konzentrations- bzw. Denkstörungen oder Unentschiedenheit, 9. Wiederkehrende Suizidgedanken, -ideation oder Suizidhandlung. Für eine schwere depressive Episode sollten mindestens fünf, für eine leichte bis mittelschwere Episode mindestens zwei der genannten Kriterien vorliegen, davon muss ein Kriterium der depressiven Stimmung oder dem Freud- oder Interessenverlust entsprechen. Des Weiteren sollten die Symptome nicht die Kriterien anderer affektiver Störungen erfüllen, zu einer signifikanten Einschränkung im



Einleitung

Alltag führen, nicht durch andere Erkrankungen verursacht werden und nicht besser durch einen Trauerfall erklärt werden können.

Die Diagnosestellung gemäß üblicher Kriterien ist bei Patienten mit IPS erschwert, da sich einige Parkinson-typische Symptome mit denen einer Depression überschneiden (Marsh, 2013). In *Tabelle 3* erfolgt eine Darstellung der überlappenden Symptomatik.

*Tabelle 3: Übersicht überlappender Symptomatik bei schwerer Depression und IPS (modifiziert nach Marsh, 2013)*

	<b>Schwere depressive Episode</b>	<b>IPS</b>
<b>Motorische Symptomatik</b>	Psychomotorische Verlangsamung, verringerter/depressiver Affekt, Agitation, vornübergebeugte Körperhaltung	Bradykinese, Hypomimie, Tremor, Kamptokormie
<b>Somatische Beschwerden</b>	Körperliche Beschwerden, Muskelverspannung, gastrointestinale Symptome, sexuelle Dysfunktion	
<b>Vegetative Veränderungen</b>	Verminderter Antrieb, Fatigue, Schlafstörungen, veränderter Appetit	
<b>Kognitive Einschränkung</b>	Konzentrationsstörung, Gedächtnisstörung, verminderte Problemlösungskompetenz	

Darüber hinaus kann die Symptomatik durch andere komorbide neuropsychiatrische Störungen wie Angststörungen oder Apathie beeinflusst werden (Menza et al., 1993; Schrag et al., 2007; Ziropadja et al., 2012). Um ein Unter- oder Überdiagnostizieren von Depression bei IPS-Patienten zu vermeiden, wurde vorgeschlagen, IPS-spezifische Diagnosekriterien zu entwickeln (Marsh et al., 2006). Fragebogen zur Symptomerfassung können für Screening sowie Therapie- und Verlaufskontrollen einer depressiven Symptomatik eingesetzt werden, sollten eine klinische Untersuchung jedoch nicht ersetzen (Williams et al., 2012). Für die Verwendung von gängigen Fragebogen wie dem Beck-Depressions-Inventar (BDI), der *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) oder der Hamilton-Skala für Depression (Ham-D) wurden spezielle Empfehlungen erarbeitet, welche beispielsweise eine Adaption der Cut-Off-Werte je nach gewünschter Sensitivität und Spezifität vorsehen (Schrag et al., 2007). Speziell für IPS-Patienten

## Einleitung

erarbeitete Diagnosekriterien oder Fragebogen zur Erfassung depressiver Symptome existieren bisher nicht.

Bezüglich der Charakterisierung der depressiven Symptomatik bei IPS-Patienten gibt es Hinweise darauf, dass bei IPS-Patienten eher eine Freudlosigkeit und Konzentrationsstörungen zu beobachten sind und Schuldgefühle sowie ein negatives Selbstbild seltener auftreten (Brown et al., 1988; Ehrt et al., 2006; Kasten et al., 2012; Kritzinger et al., 2015). Während Suizidgedanken bei IPS-Patienten häufig sind (Nazem et al., 2008; Slaughter et al., 2001), kommt es im Vergleich zur restlichen Bevölkerung seltener zu suizidalen Handlungen (Merschdorf et al., 2003; Myslobodsky et al., 2001). Eine neuere Studie sah bei IPS-Patienten mit Depression häufig eine Demoralisation, Suizidgedanken waren jedoch selten und das Suizidrisiko wurde als niedrig eingeschätzt (Elfil et al., 2020). Eine Besonderheit bei IPS-Patienten ist die Abhängigkeit der Stimmungslage und der depressiven Symptome von „On- und Off“-Perioden im Rahmen der Medikation mit Antiparkinsonika (Marsh, 2013; Racette et al., 2002). Eine depressive Symptomatik tritt vor allem in „Off“-Perioden auf und geht häufig mit motorischen Fluktuationen einher (van der Velden et al., 2018).

### 1.2.6 Therapie

Wie auch bei der Therapie motorischer Symptome gibt es medikamentöse wie auch nicht-medikamentöse Therapiemöglichkeiten. In den letzten Jahren haben sich mehrere Studien und Metaanalysen speziell mit der Therapie depressiver Symptome bei Parkinson-Patienten befasst (Prange et al., 2022; Seppi et al., 2019). Angesichts der Häufigkeit und der negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität sind es jedoch vergleichsweise wenig Arbeiten und insbesondere Studien zur medikamentösen Therapie ergaben widersprüchliche Ergebnisse. Spezielle Leitlinien zur Therapie existieren bisher nicht, Seppi et al. hatten jedoch im Rahmen einer Kommission der MDS eine Bewertung der vorhandenen Therapien auf Grundlage der verfügbaren Studienergebnisse vorgenommen (Seppi et al., 2019). In den aktuellen deutschen S3-Leitlinien zum Thema IPS wird lediglich empfohlen, dass Trizyklika oder Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder selektive Serotonin-Noradrenalin-

## Einleitung

Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) generell bei Depression eingesetzt werden sollen bzw. sollten (DGN, 2016). Wie zuvor beschrieben, können Wirkfluktuationen der Levodopa-Therapie mit depressiven Symptomen einhergehen, sodass zunächst eine Optimierung der Antiparkinsonika vorgenommen werden sollte, bevor weitere Therapieschritte eingeleitet werden.

### *Medikamentöse Therapie*

Unter den Therapieoptionen mit dopaminerger Wirkung konnte ein positiver Effekt auf die Stimmung bei dem Dopaminagonisten Pramipexol (Barone et al., 2010, 2006; Rektorová et al., 2003), dem reversiblen MAO-B-Hemmer Safinamid (Cattaneo et al., 2017) und der kontinuierlichen Therapie mit intestinale Duodopa (Ciurleo et al., 2018) gezeigt werden. Ein positiver Effekt konnte für den Einsatz des selektiven irreversiblen MAO-B-Hemmers Rasagilin zunächst nicht gesehen werden (Barone et al., 2015), in Kombination mit einem Antidepressivum wurde jedoch eine Reduktion der depressiven Symptome ohne Auftreten eines Serotonin-Syndroms beschrieben (Smith et al., 2015). Der Dopaminagonist Rotigotin wurde bisher von Seppi et al. als untersuchungswürdig eingestuft, Pergolid war als nicht nützlich bewertet worden. Insgesamt wurde lediglich Pramipexol als „klinisch nützlich“ angesehen (Seppi et al., 2019).

Für Antidepressiva konnte ein Nutzen bei dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Citalopram, bei dem selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) Venlafaxin und den Trizyklika Desipramin und Nortriptylin in Placebo-kontrollierten randomisierten Studien beobachtet werden (Devos et al., 2008; Menza et al., 2009; Richard et al., 2012). Für Paroxetin als SSRI ergaben die Studien widersprüchliche Ergebnisse (Menza et al., 2009; Richard et al., 2012). Seppi et al. sahen nur Venlafaxin als „klinisch nützlich“ an, die übrigen beschriebenen Antidepressiva wurden als „möglicherweise nützlich“ eingestuft (Seppi et al., 2019). Zu beachten ist dabei, dass die Wirksamkeit von Venlafaxin lediglich in einer Studie (Richard et al., 2012) untersucht wurde und nur 34 von insgesamt 115 Probanden der Venlafaxin-Gruppe zugeordnet waren. Es wird angenommen, dass Antidepressiva mit dualem und vor allem noradrenergem Wirkmechanismus wie Nortriptylin, Desipramin und Venlafaxin anderen Antidepressiva überlegen sind (Prange et al., 2022). Beim Einsatz von Trizyklika, SSRI oder SSNRI sollte jedoch stets das Nebenwirkungsprofil beachtet werden. Es gibt Hinweise darauf, dass SSRI motorische Symptome bei IPS-Patienten verschlechtern können

## Einleitung

(Ceravolo et al., 2000; Leo, 1996). Des Weiteren sollte die Möglichkeit eines Serotonin-Syndroms bei gleichzeitigem Einsatz von MAO-B-Hemmern bedacht werden.

### *Nicht-medikamentöse Therapiemöglichkeiten*

Wie auch bei Patienten ohne IPS kann eine Verbesserung der depressiven Symptomatik durch kognitive Verhaltenstherapie erreicht werden (Dobkin et al., 2011), dies gilt sogar für telemedizinische Interventionen (Dobkin et al., 2021; Wuthrich und Rapee, 2019).

Gemäß einer Metaanalyse konnte durch Elektrokrampftherapie sowohl ein positiver Effekt in Bezug auf die schwere depressive als auch auf die motorische Symptomatik erzielt werden (Takamiya et al., 2021).

Des Weiteren kann die Tiefe Hirnstimulation neben einer Verbesserung der motorischen Symptomatik auch zu einer Reduktion der depressiven Symptomatik führen, vor allem die Stimulation des Nucleus subthalamicus (Funkiewiez et al., 2004; Tröster et al., 2017).

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) wurde von Seppi et al. als „möglicherweise nützlich“ eingestuft (Seppi et al., 2019), dabei wurde auf zwei Studien Bezug genommen, welche zwar beide eine Verbesserung der motorischen Symptomatik sahen (Brys et al., 2016; Makkos et al., 2016). Jedoch wurde nur bei Makkos et al. eine Linderung der depressiven Symptomatik beschrieben.

Darüber hinaus scheint wie auch bei anderen neurologischen Erkrankungen körperliche Aktivität zu einer Verbesserung der Stimmungslage zu führen (Dauwan et al., 2021; Wu et al., 2017), positive Effekte konnten auch durch Yoga-Übungen bei IPS-Patienten erzielt werden (Sagarwala und Nasrallah, 2020).

### 1.3 Fragestellung

Depressionen werden beim IPS als typisches nicht-motorisches Symptom (Marsh, 2013; Seppi et al., 2019) wie auch als Symptom der Prodromalphase (Heinzel et al., 2019) angesehen, verursacht durch die neurodegenerativen Prozesse in Zusammenhang mit der Erkrankung (Marsh, 2013; Prange et al., 2022). Die angegebenen Häufigkeiten einer depressiven Symptomatik beim IPS variieren stark, ein erhöhtes Auftreten im Vergleich zur restlichen Bevölkerung wurde beschrieben (Becker et al., 2011). Einige Studien geben jedoch Hinweise darauf, dass eine depressive Symptomatik beim IPS nicht häufiger auftritt als in anderen Gruppen mit bewegungseinschränkenden Erkrankungen (Gotham et al.,

Einleitung

1986; Miller et al., 2007). In dieser Arbeit soll das Auftreten einer depressiven Symptomatik mithilfe der Daten aus der EPIPARK-Studie untersucht werden. In der Studie wurden Daten zu vier verschiedenen Gruppen erhoben: Einer gesunden Kontrollgruppe, einer Gruppe mit anderen chronischen, die Bewegung einschränkenden Erkrankungen, einer Gruppe mit milder Symptomatik eines möglichen Parkinson-Syndroms sowie einer Gruppe mit diagnostiziertem IPS. Eine erste Analyse der Häufigkeiten einer depressiven Symptomatik war bereits von Kritzinger et al. durchgeführt worden (Kritzinger et al., 2015), in den letzten Jahren konnten jedoch weitere IPS-Patienten rekrutiert werden. Hinweise auf eine depressive Symptomatik liefern die Punktwerte im Beck-Depressions-Inventar (BDI), die Vordiagnosen oder eine vorbestehende antidepressive Medikation. Daraus ergeben sich folgende Fragen:

**Frage 1: Unterscheiden sich die Häufigkeiten für eine depressive Symptomatik zwischen den verschiedenen Gruppen?**

- a) Unterscheiden sich die Häufigkeiten für eine depressive Symptomatik zwischen den verschiedenen Gruppen gemessen am BDI?
- b) Unterscheiden sich die verschiedenen Gruppen in Bezug auf eine bereits bestehende Diagnose einer Depression innerhalb der Vorerkrankungen?

Dabei besagt die Nullhypothese, dass zwischen den Gruppen keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit bestehen.

Vorherige Studien beobachteten eine Unterversorgung von IPS-Patienten mit depressiver Symptomatik, dabei wird eine depressive Symptomatik häufig nicht wahrgenommen und auch nicht behandelt (Orayj et al., 2021; Shulman et al., 2002; Weintraub et al., 2003). Daher soll der Frage nachgegangen werden, ob es auch innerhalb der EPIPARK-Studie Hinweise auf eine Unterversorgung von IPS-Patienten mit depressiver Symptomatik gibt.

**Frage 2: Gibt es Hinweise auf eine Unterversorgung der IPS-Patienten mit depressiver Symptomatik?**

- a) Bei wie vielen IPS-Patienten mit einem BDI  $\geq 10$  Punkte bestand zuvor die Diagnose einer Depression?
- b) Unterscheiden sich die verschiedenen Gruppen in Bezug auf eine bereits bestehende antidepressive Medikation?

## Einleitung

- c) Wie viele IPS-Patienten mit einem BDI  $\geq 10$  Punkte werden antidepressiv behandelt?
- d) Welche Antidepressiva werden bei den IPS-Patienten eingesetzt?

Studien untersuchten verschiedene Faktoren, die mit einer depressiven Symptomatik bei IPS-Patienten in Verbindung stehen, jedoch mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen. In dieser Arbeit sollen einige der aus der Literatur bekannten Faktoren innerhalb der IPS-Gruppe überprüft werden.

### **Frage 3: Mit welchen Faktoren ist die depressive Symptomatik bei IPS-Patienten assoziiert?**

- a) Gibt es Prädiktoren für eine depressive Symptomatik bei Patienten mit IPS?
- b) Besteht bei IPS-Patienten eine Assoziation zwischen der motorischen Symptomatik gemessen am UPDRS III und der depressiven Symptomatik?
- c) Wie häufig sind Schlafstörungen gemessen am ESS und am PDSS bei IPS-Patienten mit depressiver Symptomatik?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Die initial bevölkerungsbasierte Studie „EPIPARK – Epidemiologie nicht-motorischer Symptome bei Parkinsonsyndromen: Häufigkeit, Charakteristika, Spezifität und Verlauf“ - Überblick

Die Daten der statistischen Analyse dieser Arbeit entstammen der initial bevölkerungsbasierten Studie „EPIPARK – Epidemiologie nicht-motorischer Symptome bei Parkinsonsyndromen: Häufigkeit, Charakteristika, Spezifität und Verlauf“. Die Studie wurde im Juni 2010 mit dem Ziel begonnen, die Spezifität der nicht-motorischen Symptome beim IPS zu untersuchen. Zuvor waren nicht-motorische Symptome häufig in Fall-Kontroll-Studien untersucht worden, in dieser Studie sollte das Auftreten der Symptome mit unterschiedlichen Kontrollgruppen innerhalb einer Kohorte verglichen und nachverfolgt werden. Dafür wurde eine Bevölkerungsstichprobe von 10000 Einwohnern in Lübeck im Alter von 50-79 Jahren kontaktiert. 5838 Personen sendeten ausgefüllte Fragebogen zurück und 620 Personen nahmen schließlich an weiteren Untersuchungen teil. Im ersten Fragebogen sollten Fragen zu motorischer Behinderung, Lebensqualität, Schmerzen, Komorbiditäten, Somatisierung und demografischen Aspekten beantwortet werden. Im Verlauf wurden Fragen zur psychischen Gesundheit und zum Schlaf ergänzt und spezifische Untersuchungen wie beispielsweise ein transkranieller Ultraschall sowie eine Evaluation der kognitiven Leistung und der motorischen Symptome durchgeführt (Kasten et al., 2013). Je nach Ergebnis der Untersuchung wurden die Teilnehmer in fünf unterschiedliche Gruppen aufgeteilt und ein Teil der Probanden zu weiteren Verlaufsuntersuchungen eingeladen, worauf ich im Verlauf noch einmal genauer eingehen werde. In dieser Arbeit wird von einer initial bevölkerungsbasierten Studie gesprochen, da weitere Teilnehmer nach der ersten Rekrutierung in die Studie aufgenommen wurden. Hierbei handelt es sich um Patienten mit IPS, um die Fallzahl in dieser Gruppe für weitere statistische Analysen zu vergrößern.

Die Studie wurde initiiert und organisiert von Prof. Dr. med. M. Kasten, Prof. Dr. med. C. Klein und Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe. Die Ethikkommission der Universität zu Lübeck hatte die Studie vor Aufnahme der Arbeit genehmigt (Aktenzeichen 09-069). Zu Beginn

## Material und Methoden

wurde die Studie über drei Jahre von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert (KA 3179/2-1 and RA 314/12-1).

Im Rahmen der EPIPARK-Studie wurden in den letzten Jahren bereits verschiedene Forschungsfragen bearbeitet und einige Abschlussarbeiten und medizinische Dissertationen angefertigt.

## 2.2 Das Studiendesign

### 2.2.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Zur Rekrutierung der Studienteilnehmer wurde von Juni 2010 bis Januar 2011 an 10000 Einwohner der Hansestadt Lübeck im Alter zwischen 50 und 79 Jahren ein Set aus Screening-Fragebogen postalisch zugesendet. In Abstimmung mit der Ethikkommission wurden die zufällig ausgewählten Adressen durch das Einwohnermeldeamt Lübeck zur Verfügung gestellt. Das Set aus Screening-Fragebogen sollte in der Beantwortung nur 15 Minuten in Anspruch nehmen und enthielt insgesamt 77 Fragen. Bei den Fragen handelte es sich neben Auszügen aus dem *Short Form 12* und *Short Form 36 Health Survey* (Fragen zum Gesundheitszustand) auch um Screening-Fragen zum Restless-Legs-Syndrom, zur REM-Schlafverhaltensstörung und zu Schmerzen. Dazu erhielten die Probanden eine Liste zu Komorbiditäten, eine *Hopkins symptom checklist somatization scale (SCL)-12* sowie weitere demografische Fragen. Zur Erfassung von Symptomen, die auf ein Parkinson-Syndrom hinweisen können, wurde darüber hinaus der Fragebogen „*9-item Parkinson syndrom screening instrument*“ (Pramstaller et al., 1999) hinzugefügt, welcher auch zur Einteilung in die unterschiedlichen Gruppen vor der Erstuntersuchung verwendet wurde. Es war zu Beginn der Studie eine Aufteilung in fünf Gruppen geplant:

- eine Gruppe mit gesunden Kontrollpersonen (HC = *healthy control*),
- eine Gruppe mit Personen mit anderen bewegungseinschränkenden Erkrankungen (DC = *disease control*),
- eine Gruppe mit Personen mit Somatisierung (S = *somatization*),
- eine Gruppe mit Personen, bei denen der Verdacht auf ein IPS besteht, die Diagnosekriterien jedoch nicht erfüllt werden (MPS = *mild Parkinsonian signs*) und



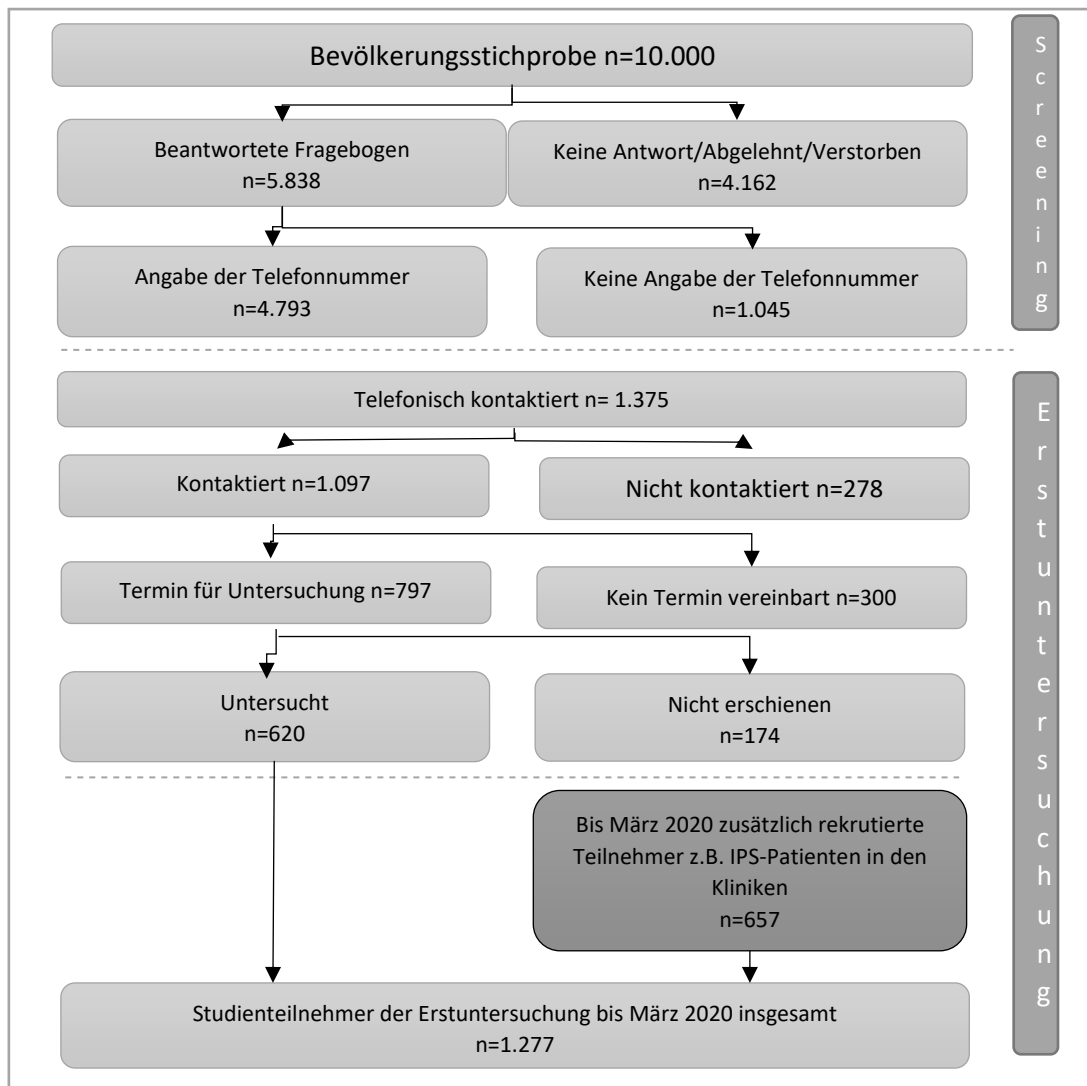
## Material und Methoden

- eine Gruppe mit Personen mit diagnostiziertem IPS (PS = *Parkinson syndrome*)

Auf die Einteilung der Studienteilnehmer in die verschiedenen Gruppen werde ich im Verlauf weiter eingehen. Insgesamt wurden 5838 beantwortete Fragebogen-Sets zurückgesendet, davon hatten 4793 Personen die Erlaubnis erteilt, telefonisch kontaktiert zu werden. Anhand der Antworten aus den verschiedenen Fragebogen wurden erste Subgruppen erstellt und die zufällig ausgewählten Personen entsprechend den Gruppen telefonisch kontaktiert, um einen Termin für eine Untersuchung in der neurologischen Poliklinik des UKSH, Campus Lübeck, zu vereinbaren. Aus der Bevölkerungsstichprobe konnten schließlich 620 Personen untersucht werden (Kasten et al., 2013). Die Rekrutierung der Studienteilnehmer wird in *Abbildung 1* noch einmal dargestellt.

Da die Prävalenz für das IPS bei Personen älter als 60 Jahre bei etwa 1 % liegt (van den Eeden et al., 2003; Wirdefeldt et al., 2011), war absehbar, dass die vorab kalkulierte gewünschte Fallzahl von mindestens 200 Patienten mit IPS mit Hilfe der Bevölkerungsstichprobe nicht erreicht werden konnte. Daher wurden weitere Teilnehmer aus verschiedenen neurologischen Zentren im norddeutschen Raum in die Studie eingeschlossen (Warrlich, 2021). Die Rekrutierung der IPS-Patienten wurde nach der Bevölkerungsstichprobe kontinuierlich fortgeführt, bis zum Zeitpunkt der Auswertung (Juni 2021) konnten so insgesamt 591 weitere IPS-Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Patienten mit IPS stammten aus der Sprechstunde der neurologischen Poliklinik des UKSH, Campus Lübeck, von den Stationen der Klinik für Neurologie des UKSH, Campus Lübeck, aus dem Rehabilitationszentrum Curschmann-Klinik, Timmendorfer Strand, aus dem Geriatriezentrum Deutsches Rotes Kreuz, Lübeck, aus den neurologischen Zentren der Segeberger Kliniken, aus der neurologischen Station des Westküstenklinikums Heide sowie aus Studien des Instituts für Neurogenetik in Lübeck. Darüber hinaus konnten einige Patienten über niedergelassene Neurologen vermittelt werden.

Abbildung 1: Rekrutierung der Studienteilnehmer (modifiziert nach Kasten et al., 2013)



In diesem Flussdiagramm werden die Fallzahlen über die einzelnen Schritte während der Rekrutierung zusammengefasst. Die Gesamtzahl der Studienteilnehmer setzt sich schließlich aus den Probanden der Bevölkerungstichprobe und der zusätzlich rekrutierten Patienten aus den verschiedenen Kliniken zusammen.

Zusätzlich wurden neun Patienten in den verschiedenen Zentren rekrutiert, bei denen ein genetisches Parkinson-Syndrom diagnostiziert wurde, sie wurden jedoch im weiteren Verlauf aufgrund der niedrigen Fallzahl von der Studie ausgeschlossen. Nach der ersten Auswertung des Bevölkerungsscreenings trafen noch verspätete Antworten ein, sodass weitere Studienteilnehmer, welche den Kontrollgruppen zugeordnet wurden, in die Studie aufgenommen werden konnten. Somit konnten insgesamt 657 weitere Teilnehmer untersucht werden.

## Material und Methoden

Neben mindestens 200 geplanten Teilnehmern für die Gruppe der Parkinson-Patienten, waren zunächst 150 Personen für die gesunde Kontrollgruppe und 50 Personen für die anderen Kontrollgruppen geplant (Kasten et al., 2013). Die Planung der Fallzahlen wurde von Prof. Dr. med. M. Kasten, Prof. Dr. med. C. Klein und Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe durchgeführt, die Berechnung basierte auf den Ergebnissen der GENEPARK-Studie (Kertelge et al., 2010; Warrlich, 2021). Ziel war es, eine ausreichende Trennschärfe für die verschiedenen nicht-motorischen Symptome zu erreichen. Bis zur Auswertung der Daten im Juni 2021 konnte eine deutlich höhere Teilnehmerzahl in den jeweiligen Gruppen erzielt werden.

### 2.2.2 Studienablauf

Nach dem Screening der Bevölkerung zur Rekrutierung der Studienteilnehmer fand eine Erstuntersuchung (E0) statt. Den Ergebnissen entsprechend wurde eine Umverteilung der Teilnehmer auf die verschiedenen Gruppen vorgenommen. Alle Probanden wurden außerdem mit ihrem Einverständnis zu weiteren Verlaufsuntersuchungen eingeladen.

Für die Erstuntersuchung (E0) waren die Erhebung weiterer demografischer Daten und eine genaue Anamnese zu Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme sowie körperliche und apparative Untersuchungen geplant. Des Weiteren wurde eine Reihe spezifischer Tests durchgeführt und Fragebogen zur Lebensqualität und psychischen Gesundheit zum eigenständigen Ausfüllen durch die Probanden ausgehändigt. Die Erstuntersuchung fand nach individueller Terminvergabe und nach ausführlicher Aufklärung in der Poliklinik der Klinik für Neurologie des UKSH, Campus Lübeck, statt. Ein Teil der Untersuchungen wurde von Doktoranden und wissenschaftlichen Hilfskräften begleitet, spezifische Untersuchungen wie der transkranielle Ultraschall oder der UPDRS wurden von erfahrenen Ärzten übernommen (Warrlich, 2021).

Die Erstuntersuchung umfasste folgende Untersuchungen (Kasten et al., 2013):

## Material und Methoden

### Spezifische Tests

- Modifizierte *Hoehn & Yahr*-Skala
- Modifizierte *Schwab & England*-Skala
- Archimedes Spiralen
- Standardisierte Schriftprobe
- *Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment* (PANDA)
- *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)
- *Mini Mental State Examination* (MMSE)
- Screening zu Achse-I-Störungen
- *Brief Smell Identification Test* (BSIT)

### Von den Teilnehmern selbst ausgefüllte Fragebogen

- *World Health Organization Quality of Life* (WHOQOL)
- *Becks Depression Inventory 1A* (BDI)
- *State Trait Anxiety Inventory* (STAI)
- *Epworth Sleepiness Scale* (ESS)
- *Parkinson's Disease Sleep Scale 2* (PDSS)
- *Fatigue Severity Scale* (FSS)
- MDS-UPDRS-Patientenfragebogen
- Fragen zu Lebensgewohnheiten, die das IPS-Risiko beeinflussen können (Rauchen, Kaffee, Pestizide, Schädel-Hirn-Trauma mit Bewusstlosigkeit)

### Körperliche und apparative Untersuchungen

- Transkranielle Sonografie (TCS)
- *Unified Parkinson's Disease Rating Scale I-IV* (UPDRS I-IV)
- Venöse Blutentnahme zur DNA-Extrahierung im Institut für Neurogenetik und für spätere Untersuchungen

Diese Arbeit befasst sich lediglich mit den erhobenen Daten aus der Erstuntersuchung (E0). Im Rahmen weiterer Forschungsarbeiten fanden je nach Fragestellung variierende Nachuntersuchungen statt. So wurden beispielsweise die Gruppen DC und PS nach einem Jahr erneut zu einer depressiven Symptomatik befragt.

## Material und Methoden

### 2.2.3 Gruppeneinteilung der Studienteilnehmer

Wie bereits erwähnt fand nach dem Bevölkerungsscreening eine erste Aufteilung in die folgenden fünf Gruppen statt:

- Gruppe mit gesunden Kontrollpersonen (HC = *healthy control*)
- Gruppe mit Personen mit anderen bewegungseinschränkenden Erkrankungen (DC = *disease control*)
- Gruppe mit Personen mit Somatisierung (S = *somatization*),
- Gruppe mit Personen, bei denen der Verdacht auf ein IPS besteht, die Diagnosekriterien jedoch nicht erfüllt werden (MPS = *mild Parkinsonian signs*)
- Gruppe mit Personen mit diagnostiziertem IPS (PS = *Parkinson syndrome*)

Hinter der Aufteilung in die fünf verschiedenen Gruppen steht die Idee eines Kontrastkonzeptes (Kasten et al., 2013). Die Fallgruppe der Patienten mit IPS sollte mit Gruppen von Teilnehmern verglichen werden, deren Symptomatik in unterschiedlicher Ausprägung der der IPS-Patienten ähnelt. Dafür wurden die Studienteilnehmer gemäß der erreichten Punktzahl im Parkinson-Screening-Fragebogen „9-item Parkinson syndrom screening instrument“ (Pramstaller et al., 1999) in die verschiedenen Gruppen eingeteilt. Für jede mit „Ja“ beantwortete Frage des Parkinson-Screening-Fragebogens wird ein Punkt verteilt.

Der Parkinson-Screening-Fragebogen enthält neun Fragen zu den folgenden Symptomen, welche häufig im Rahmen eines IPS auftreten:

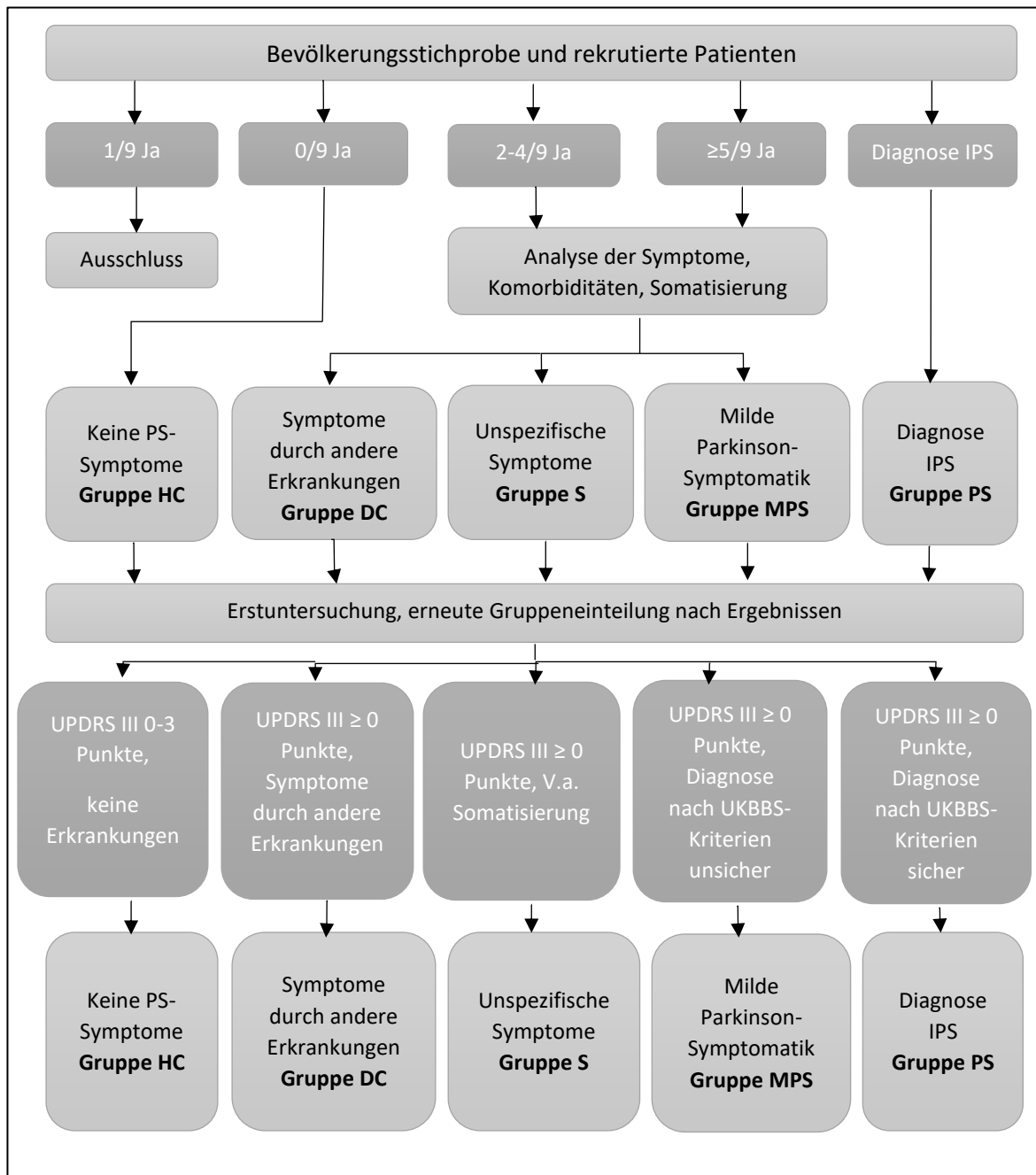
- Schwierigkeiten, vom Stuhl aufzustehen
- Mikrografie
- Leise Stimme
- Unsicheres Gangbild
- „Freezing“ (für IPS typisches ungewolltes Anhalten des Bewegungsablaufs)
- Hypomimie
- Tremor
- Schwierigkeiten, ein Hemd zuzuknöpfen
- Schlurfendes Gangbild

## Material und Methoden

Wurden von den Teilnehmern null von neun Punkte erreicht, wurden sie der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen (HC) zugeordnet. Bei einem von neun Punkten erfolgte ein Ausschluss der Teilnehmer. Bei zwei bis vier von neun erreichbaren Punkten, fand eine Analyse der weiteren Screeningfragebogen statt. Wurden Komorbiditäten angegeben, die die Punktzahl ebenfalls erklären können, wurden die Teilnehmer der Gruppe mit anderen Erkrankungen (DC) zugeteilt. Sollte die Auswertung der SCL-12 einen Gesamtwert von 24 Punkten erreichen und somit Anhalt auf eine Somatisierungsstörung geben, wurden die Personen der Gruppe mit Somatisierung (S) zugeordnet. Bei fünf Punkten oder mehr wurden die Teilnehmer in die Gruppe mit milden Zeichen eines Parkinson-Syndroms (MPS) eingeteilt. Bei bereits bestehender Diagnose eines IPS erfolgte die Einteilung in die Gruppe der Personen mit IPS (PS).

Im Anschluss an die Erstuntersuchung fand in Berücksichtigung der Untersuchungsergebnisse eine Umverteilung der Teilnehmer auf die fünf verschiedenen Gruppen statt. Zur Umverteilung dienten die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung von motorischen Symptomen nach der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS III) sowie die Diagnosekriterien des IPS nach den *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria* sowie im Verlauf der MDS-Diagnosekriterien, welche ausführlich in der Einleitung dargestellt werden (siehe *Tabelle 1*). Bei den gesunden Kontrollen (HC) wurden null bis drei Punkte im UPDRS III akzeptiert und es durften keine Komorbiditäten vorliegen, welche die Mobilität relevant einschränken. In der Gruppe der Personen mit anderen bewegungseinschränkenden Erkrankungen (DC) durften mehr als null Punkte im UPDRS III erreicht werden, jedoch sollte die Symptomatik durch eine andere Erkrankung erklärt werden können und es durfte kein IPS vorliegen. Auch bei der Gruppe der Somatisierung sollte eine Somatisierungsstörung die Symptomatik bedingen. Teilnehmer, welche der Gruppe mit milder Parkinson-Symptomatik zugeordnet werden sollten (MPS), konnten ebenfalls auffällige Werte im UPDRS III aufweisen, jedoch durften die Diagnosekriterien eines IPS nicht vollständig erfüllt werden. Die Studienteilnehmer mit einem UPDRS III größer als null Punkte und einer gesicherten Diagnose wurden der Gruppe mit IPS (PS) zugeordnet. Die Diagnose konnte bereits bei Aufnahme in die Studie bestehen oder durch die an der Studie beteiligten Ärzte gestellt werden. Die Aufteilung der Teilnehmer in die verschiedenen Gruppen nach dem Screening und nach der Erstuntersuchung wird in *Abbildung 2* dargestellt.

Abbildung 2: Gruppeneinteilung nach Screening und nach Erstuntersuchung (modifiziert nach Kasten et al., 2013)



In diesem Flussdiagramm ist die Einteilung der Studienteilnehmer in die fünf verschiedenen Gruppen über die beiden Phasen von Screening und Erstuntersuchung dargestellt.

Nach der endgültigen Gruppeneinteilung erreichte die Gruppe der Personen mit Somatisierung (S) nur eine Fallzahl von sechs Teilnehmern. Da diese Fallzahl als nicht ausreichend für eine weitere Analyse angesehen wurde, wurde die Gruppe aus den weiteren Analysen ausgeschlossen und wird auch in dieser Arbeit nicht ausgewertet.

## Material und Methoden

Teilnehmer der PS-Gruppe, bei denen ein anderes Parkinson-Syndrom (atypisches Parkinson-Syndrom, genetisches Parkinson-Syndrom) als das IPS festgestellt wurde, wurden ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen.

### 2.3 Tests, Fragebogen und Untersuchungen

An dieser Stelle möchte ich noch einmal genauer auf die Tests, Fragebogen und Untersuchungen der Erstuntersuchung eingehen, deren Ergebnisse für die statistische Analyse dieser Arbeit verwendet worden sind.

#### 2.3.1 *Beck Depression Inventory IA* (BDI IA)

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) ist ein häufig verwendetes psychologisches Testverfahren zur Selbstbeurteilung depressiver Symptome. Die erste Version wurde 1961 von Aaron T. Beck veröffentlicht (Beck et al., 1961), die in dieser Arbeit verwendete Version 1A entstand in einer Revision 1978. Seit 1996 ist mit dem Beck-Depressions-Inventar II eine überarbeitete Version verfügbar (Beck et al., 1996). Die psychometrischen Eigenschaften des Beck-Depressions-Inventar wurden mehrfach untersucht (Richter et al., 1998) und auch für die Verwendung bei Patienten mit IPS erfolgte eine Validierung (Leentjens et al., 2000). Das Beck-Depressions-Inventar enthält insgesamt 21 Items, welche verschiedene für eine Depression typische Symptome beschreiben. Pro Item gibt es vier Antwortmöglichkeiten, die mit null bis drei Punkten bewertet werden können, eine höhere Punktzahl entspricht hier einer ausgeprägteren Symptomatik. Eine Ausnahme stellen die Items 19 und 19a im Beck-Depressions-Inventar IA dar. Sollte eine Gewichtsabnahme absichtlich erfolgt sein, wird das Item 19 mit null Punkten bewertet. Insgesamt können 63 Punkte erreicht werden. In dieser Arbeit wurde ein BDI-Fragebogen als ausreichend beantwortet gewertet, wenn nur ein Item ausgelassen wurde. Teilnehmer, die mehr als ein Item nicht beantwortet hatten, wurden von der Bewertung ausgeschlossen. Das nicht beantwortete Item wurde durch den Punktwert des Medians ersetzt, welcher sich aus den beantworteten Items errechnen ließ. Bei dem Beck-Depressions-Inventar I geht man bei einer erreichten Punktzahl von null bis neun Punkten von keiner depressiven Symptomatik, bei einer



## Material und Methoden

Punktzahl von 10-19 von einer milden, bei 20-29 erreichten Punkten von einer mittelschweren und bei über 30 Punkten von einer schweren depressiven Symptomatik aus (Beck et al., 1961; DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, 2015). Für den Beck-Depressions-Inventar II gelten andere Werte. Das Beck-Depressions-Inventar darf lediglich als Screening-Instrument oder zur Erfassung des Schweregrades einer Depression dienen, eine endgültige Diagnose kann gemäß den Diagnosekriterien der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) gestellt werden. Bei Patienten mit IPS wurde das BDI bereits in mehreren Studien als Screening-Instrument einer depressiven Symptomatik verwendet, jedoch wurden verschiedene Cut-Off-Werte zur Detektion einer Depression festgelegt. In einer Studie von Leentjens et al. zur Validierung des BDI bei IPS-Patienten wurde ein Cut-Off-Wert von acht bis neun Punkten für ein Screening bei niedriger Spezifität und ein Cut-Off-Wert von 16 bis 17 Punkten als Diagnosehilfe bei einer niedrigen Sensitivität vorgeschlagen (Leentjens et al., 2000). In spätere Empfehlungen wurde der Cut-Off-Wert von 14/15 Punkten aufgenommen (Schrag et al., 2007; Visser et al., 2006), für die Detektion einer subsyndromalen Depression bei IPS wurde in einigen Studien ein Cut-Off-Wert von neun Punkten ermittelt (Ehrt et al., 2007; Reiff et al., 2011). In dieser Arbeit erfolgt die Einteilung des Schweregrades der depressiven Symptomatik nach den allgemein verwendeten Richtwerten, da die Fallgruppe der IPS-Patienten mit Kontrollgruppen ohne IPS verglichen wird.

### 2.3.2 *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*

Das *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* ist ein Screening-Instrument für leichte kognitive Defizite, welches 1996 von Ziad Nasreddine entwickelt und 2005 validiert wurde (Nasreddine et al., 2005). Bei einem Cut-Off-Wert von 26 Punkten soll es leichte kognitive Defizite deutlich sicherer erkennen als der weit verbreitete *Mini-Mental-Status-Test (MMST)*. Insgesamt können von den Probanden 30 Punkte erreicht werden, es werden die kognitiven Leistungen in den Bereichen räumliches Denken, Sprache, Exekutivfunktion, Abstraktion, Rechenfähigkeit, Aufmerksamkeit, Konzentration, Orientierung und Gedächtnisleistung geprüft. Es wird empfohlen, bei Probanden mit 12 oder weniger Bildungsjahren einen Punkt zu addieren (Nasreddine et al., 2005). Das MoCA wurde für die Verwendung in der deutschen Sprache validiert (Costa et al., 2012) und zur Erfassung

## Material und Methoden

leichter kognitiver Defizite bei Patienten mit IPS in mehreren Studien empfohlen (Dalrymple-Alford et al., 2010; Hoops et al., 2009; Kasten et al., 2010). Auch bei Patienten mit IPS wurde ein Cut-Off-Wert von  $\leq 26$  Punkten zur Detektion leichter kognitiver Defizite mehrfach untersucht (Hendershott et al., 2019; Hoops et al., 2009). Nach Dalrymple-Alford et al. kann bei einem Cut-Off-Wert von  $< 21$  Punkten von einer Demenz ausgegangen werden (Dalrymple-Alford et al., 2010). In dieser Studie wurden Teilnehmer von der Auswertung ausgeschlossen, sobald ein Gesamtwert von 19 Punkten unterschritten wurde, da aus klinischer Erfahrung die Beantwortung der weiteren Fragebogen als nicht verlässlich eingeschätzt wird. Ein Gesamtwert von  $< 19$  Punkten entspricht im Mini-Mental-Status-Test dem Cut-Off-Wert für Demenz von  $\leq 24$  Punkten (Lawton et al., 2016).

### 2.3.3 MDS – *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS)

Die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) ist eine einheitliche Bewertungsskala zur klinischen Verlaufsbeurteilung des IPS. Sowohl in wissenschaftlichen Studien als auch im klinischen Alltag wird sie standardmäßig angewendet. Die Skala wurde in den 1980er Jahren entwickelt (Fahn et al., 1987) und 2007 von der MDS revidiert (Goetz et al., 2008, 2007). Es liegt eine offizielle Übersetzung in deutscher Sprache vor, diese wurde jedoch noch nicht in Studien validiert. In der EPIPARK-Studie wurde eine eigene Übersetzung der englischen Version verwendet, da zu Beginn der Studie noch keine offizielle Übersetzung verfügbar war. Die MDS-UPDRS wird in vier Teile gegliedert:

- UPDRS I: Erfahrungen des täglichen Lebens – nicht-motorische Aspekte
- UPDRS II: Motorische Aspekte bei Erfahrungen des täglichen Lebens
- UPDRS III: Motorische Symptome
- UPDRS IV: Motorische Komplikationen

Die enthaltenen Messpunkte werden entweder vom Untersucher oder vom Patienten mit null bis vier Punkten bewertet, wobei vier Punkte einer schweren Ausprägung entsprechen. Die UPDRS I besteht aus einem Teil zur Fremdbeurteilung kognitiver und psychiatrischer Symptome und einem Fragebogen zur Selbstbeurteilung nicht-motorischer Symptome wie beispielsweise Schlaf- oder Blasenstörungen.

## Material und Methoden

Im zweiten Teil wird der Fragebogen zur Selbstbeurteilung fortgeführt, hier soll die Auswirkung der motorischen Symptome auf ausgewählte Alltagsaktivitäten von den Patienten eingeschätzt werden. Folgende Bereiche sollen dabei bewertet werden: Sprache, Speichelsekretion, Schlucken, Schreiben, Essen, Ankleiden, Hygiene, Umdrehen im Bett, Stürze, Laufen, Tremor sowie sensorische Beschwerden. 52 Punkte stellen dabei den Höchstwert dar.

Bei der UPDRS III beurteilt ein erfahrener Untersucher die verschiedenen motorischen Symptome. Die verschiedenen Messpunkte enthalten Aussagen zu Sprache, Rigor, Beweglichkeit, Gehfähigkeit, posturaler Stabilität, Körperhaltung, Tremor und möglicher Bradykinese. Insgesamt können in diesem Teil 108 Punkte erreicht werden. Je nach Symptom werden die einzelnen Körperteile separat beurteilt, es findet eine Differenzierung zwischen rechter und linker Körperhälfte statt. Die nicht revidierte Version wurde 1994 validiert (Martínez-Martín et al., 1994). In der revidierten Fassung ist zusätzlich die *Hoehn & Yahr*-Skala in der UPDRS III enthalten, in der für diese Studie verwendeten Übersetzung wurde der Gesamtwert jedoch ohne die *Hoehn & Yahr*-Skala berechnet.

Im vierten Abschnitt bewertet ein Untersucher anhand anamnestischer und objektiver Informationen die Ausprägung der motorischen Komplikationen. Hier werden Dyskinesien, motorische Fluktuationen und Dystonien im „Off“-Stadium betrachtet.

### 2.3.4 Modifizierte *Hoehn & Yahr*-Skala

Die *Hoehn & Yahr*-Skala wurde 1967 entwickelt (Hoehn und Yahr, 1967) und dient als Einteilung in fünf verschiedene Krankheitsstadien bei IPS. Das jeweilige Stadium wird von einem Untersucher je nach neurologischem Befund festgelegt. Die Skala wird in wissenschaftlichen Studien und im klinischen Alltag regelmäßig verwendet (Goetz et al., 2004). Im Stadium 0 liegen noch keine Anzeichen der Erkrankung vor, im Stadium 5, der höchste erreichbare Wert, ist der Patient bettlägerig oder ohne Hilfe auf einen Rollstuhl angewiesen. Eine detaillierte Aufzählung der Stadien und die verwendete Übersetzung kann dem Anhang entnommen werden.

## Material und Methoden

### 2.3.5 Schwab & England-Skala

Die *Schwab & England*-Skala wurde 1968 präsentiert (Schwab und England, 1969). Anhand der Skala wird der Grad der Einschränkung durch die Erkrankung im alltäglichen Leben bei Patienten mit IPS eingeschätzt. Die Skala wird in 10 %- Schritten unterteilt und reicht von 0 % bis 100 %, wobei 100 % eine völlige Unabhängigkeit von zusätzlicher Hilfe darstellt. Die Einteilung erfolgt je nach Befund durch den Untersucher. Auch hier kann eine detaillierte Darstellung der Skala im Anhang eingesehen werden.

### 2.3.6 Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Die *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) wird häufig zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit bei IPS-Patienten verwendet (Santamaria, 2004) und wurde 1991 veröffentlicht (Johns, 1991), dabei wurde der Fragebogen jedoch nicht primär für IPS-Patienten entwickelt. Der Fragebogen besteht aus acht Fragen zu verschiedenen alltäglichen Situationen. Es soll jeweils subjektiv die Wahrscheinlichkeit, in dieser Situation einzuschlafen, beurteilt werden. Ein Wert von null gilt dabei als „unwahrscheinlich“ und ein Wert von drei als „sehr wahrscheinlich“. Ab einem Gesamtwert von 10 Punkten geht man von einer relevanten Tagesschläfrigkeit aus, welche ärztlich abgeklärt werden sollte (Johns, 1991).

### 2.3.7 Parkinson's Disease Sleep Scale-2 (PDSS-2)

Die *Parkinson's Disease Sleep Scale* wurde 2002 von Chaudhuri et al. vorgestellt (Chaudhuri et al., 2002), die revidierte Version PDSS-2 wurde 2011 validiert (Trenkwalder et al., 2011). Innerhalb der EPIPARK-Studie wurde der PDSS-2 verwendet. Die Skala besteht aus 15 Punkten. Abgesehen von der ersten Frage, bei der ein guter Schlaf erfragt wird und die erste Antwort „sehr häufig“ null Punkte erhält, werden die folgenden Fragen absteigend mit vier (sehr häufig) bis null (nie) Punkten bewertet. Hierbei werden IPS-typische Symptome wie beispielsweise Dystonien oder Tremor, die den Schlaf stören können, berücksichtigt. Für einen schlechten Schlaf wurde ein Cut-Off-Wert von  $\geq 15$  Punkten

## Material und Methoden

vorgeschlagen (Suzuki et al., 2015), Punktwerte  $\geq 18$  Punkte können auf klinisch relevante Schlafstörungen hindeuten (Muntean et al., 2016).

### 2.3.8 *Postural-Instability/Gait-Difficulty-Score (PIGD-Score)*

Der *Postural-Instability/Gait-Difficulty-Score* ist ein Subscore des MDS-UPDRS und wird aus den Punkten 2.13-15 und 3.29-30 gebildet. Diese Punkte erfassen eine mögliche posturale Instabilität wie auch Gangstörungen. Nach der Methode von Stebbins et al. kann mit diesem Score in Verbindung mit einem Tremor-Score (2.16 und 3.20-21) ein Verhältniswert errechnet werden, der eine Einteilung in einen Tremor- wie auch in einen PIGD-Subtypen erlaubt (Stebbins et al., 2013). Der UPDRS basierte PIGD-Score wurde zur Erfassung der PIGD-Symptomatik von einem MDS-Komitee als „empfohlen“ bewertet (Bloem et al., 2016).

### 2.3.9 Antidepressive Medikation

Für die Beantwortung der Forschungsfragen wurden folgende Wirkstoffgruppen aus der Vormedikation als antidepressive Medikation erfasst, welche auch in den aktuellen DGPPN-Leitlinien aufgeführt werden (DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, 2015): Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva (TZA), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Monoaminoxidase-Inhibitoren, selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), Alpha-2-Rezeptor-Antagonisten, selektive Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer und nichtklassifizierte Antidepressiva wie Trazodon. Unter den Phytopharmaka wurde nur Johanniskraut dokumentiert. Lithiumsalze, welche zu den Stimmungsstabilisatoren zählen, werden in der Leitlinie der DGPPN ebenfalls unter der antidepressiven Medikation aufgezählt, sodass diese ebenfalls berücksichtigt wurden.

## 2.4 Statistik

Die erhobenen Daten wurden mit der Statistiksoftware *IBM SPSS Statistics 27* analysiert.

Um die Verteilung kategorialer Variablen zwischen mehreren unverbundenen Gruppen zu vergleichen, wurde der *Chi-Quadrat-Test* verwendet. An den Vergleich mehrerer Gruppen wurde jeweils ein paarweiser *Chi-Quadrat-Test* angeschlossen, um signifikante Unterschiede auch zwischen den einzelnen Gruppen zu detektieren. Für den Vergleich eines intervallskalierten Merkmals zwischen mehreren unverbundenen Gruppen wurde zunächst eine ANOVA (*Analysis Of VAriance*) durchgeführt und anschließend durch einen t-Test für paarweise Vergleiche ergänzt. Die Fallzahlen pro Gruppe lagen bei mindestens 30. Mithilfe des *Kruskal-Wallis-Tests* wurde das Auftreten ordinalskaliertes Merkmale zwischen den unverbundenen Gruppen verglichen, anschließend fand ein paarweiser Vergleich mithilfe des *Mann-Whitney-U-Tests* statt. Das zweiseitige Signifikanzniveau wurde bei den genannten Tests auf  $\alpha=0,05$  (p-Wert) festgelegt. Es wurde für das multiple Testen die *Bonferroni-Adjustierung* angewendet und die p-Werte entsprechend umgerechnet.

Um Prädiktoren für das Auftreten eines Merkmals zu bestimmen, wurden Regressionsmodelle verwendet. Für binäre Variablen wurden logistische Regressionsmodelle berechnet. In die Analyse wurden nur Regressionsmodelle mit nicht-signifikantem Ergebnis im *Hosmer-Lemeshow-Test* aufgenommen, außerdem fand eine Überprüfung des *Omnibus-Tests* auf ein signifikantes Ergebnis im Modell statt. Bei intervallskalierten abhängigen Variablen wurden lineare Regressionsmodelle ausgewählt. Hier wurden vor der Auswertung die Residuen grafisch in einem Residuenplot überprüft, im Falle einer Heteroskedastizität wurden die Modelle aus der Analyse ausgeschlossen. Es wurde sowohl bei der linearen als auch bei der logistischen Regression eine Rückwärtselimination mit *Likelihood-Quotienten-Test* durchgeführt, der Ausschluss erfolgte bei einem Signifikanzwert von  $<0,1$ . Eine Multikollinearitätsprüfung der unabhängigen Variablen wurde durchgeführt, es wurde davon ausgegangen, dass bei Toleranzwerten von 0,2 oder bei Varianz-Inflations-Faktor-Werten von kleiner 5,0 keine große Multikollinearität besteht (Faik, 2018). Es wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  (p-Wert) bestimmt.

## 2.5 Eigener Arbeitsanteil

Die für die statistische Analyse verwendeten Daten waren zu Beginn meiner Arbeit bereits von Mitarbeitern und Doktoranden der EPIPARK-Studie erhoben worden. Nach ausführlicher Sichtung des Datensatzes formulierte ich die Forschungsfragen dieser Arbeit, es erfolgte die Rücksprache mit Prof. Dr. med. Meike Kasten. Die Auswahl statistischer Testverfahren und die statistische Analyse führte ich nach weiteren Qualitätskontrollen der Daten eigenständig durch.

Es wurde am Institut für Medizinische Biometrie und Statistik eine biometrische Beratung im Umfang von ca. zwei Stunden in Anspruch genommen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Zur statistischen Analyse lagen die Daten von insgesamt 1277 Probanden vor, welche bis März 2020 an der Erstuntersuchung der EPIPARK-Studie teilgenommen hatten. Für die weiteren Berechnungen wurden insgesamt 392 Teilnehmer ausgeschlossen. Bei 18 Teilnehmern erwies sich die Datenerhebung als unvollständig. Zu Beginn der Rekrutierung wurden auch Probanden für mögliche Kohorten mit Somatisierungsstörung oder genetischer Parkinsonerkrankung untersucht, jedoch wurden diese Personen aufgrund der niedrigen Teilnehmerzahl aus der Bewertung genommen. Hierbei handelte es sich um insgesamt 16 Probanden. Bei 27 Patienten wurde im Verlauf ein atypisches Parkinson-Syndrom diagnostiziert, sie konnten ebenfalls nicht eingeschlossen werden. Von 1218 verbleibenden Teilnehmern wurden 89 aufgrund eines MoCA-Testergebnisses von unter 19 Punkten ausgeschlossen, weil die kognitive Leistungsfähigkeit aus klinischer Erfahrung als nicht ausreichend für die Beantwortung der Selbstrating-Bogen angesehen wurde. Weitere 28 Personen hatten den MoCA nicht ausreichend ausgefüllt. Da zur Beurteilung der depressiven Symptomatik der BDI verwendet wurde, konnten 214 weitere Personen in der Analyse nicht berücksichtigt werden, weil die Fragebogen nicht ausreichend (mindestens 20 beantwortete Fragen) ausgefüllt worden waren. Schließlich wurden in die Analyse der Forschungsfragen 885 Studienteilnehmer aufgenommen. 250 Personen gehörten der HC-Gruppe an, 189 der DC-Gruppe, 64 der MPS-Gruppe und 382 der PS-Gruppe.

Insgesamt nahmen an der Erstuntersuchung mehr Männer als Frauen teil, der Männeranteil war in den Gruppen HC, MPS und PS höher als der Frauenanteil, nur in der Gruppe DC waren prozentual mehr Frauen vertreten. Die Gruppe DC zeigte das höchste Durchschnittsalter mit 66,6 Jahren (siehe *Tabellen 4 a und b, 5 a und b*).

*Tabelle 4a: Geschlechterverteilung in den verschiedenen Gruppen*

	HC	DC	MPS	PS	Gesamt
<b>n</b>	250	189	64	382	885
<b>Frauen</b>	49,6 %	54,5 %	34,4 %	35,6 %	43,5 %
<b>Männer</b>	50,4 %	45,5 %	65,4 %	64,4 %	56,5 %



## Ergebnisse

*Tabelle 4b: Ergebnisse der Chi-Quadrat-Tests zum Vergleich der verschiedenen Gruppen in Bezug auf die Geschlechterverteilung*

Gruppenvergleich	HC/DC	HC/MPS	HC/PS	DC/MPS	DC/PS	MPS/PS
<b>p-Wert</b>	1,000	0,176	0,003	0,032	<0,001	1,000

*Tabelle 5a: Altersdurchschnitt in den verschiedenen Gruppen*

	HC	DC	MPS	PS	Gesamt	p-Wert
<b>n</b>	250	189	64	371	874	
<b>Alter (Mittelwert ± SD)</b>	63,4 ± 7,0	66,6 ± 7,3	65,7 ± 7,5	65,7 ± 9,9	65,2 ± 8,5	<0,001

*Tabelle 5b: Ergebnisse der t-Tests zum Vergleich der verschiedenen Gruppen in Bezug auf den Altersdurchschnitt*

Gruppenvergleich	HC/DC	HC/MPS	HC/PS	DC/MPS	DC/PS	MPS/PS
<b>p-Wert</b>	<0,001	0,122	0,006	1,000	1,000	1,000

Zur Einteilung in die verschiedenen Gruppen wurden in der Erstuntersuchung das Auftreten von 28 verschiedenen Vorerkrankungen/Therapien erfragt. Hierbei handelt es sich um Erkrankungen, die in der älteren Bevölkerung häufig auftreten und/oder zu einer Einschränkung der Lebensqualität oder der Beweglichkeit führen können. Wie schon unter „Material und Methoden“ erläutert, wurden diejenigen in die DC-Gruppe eingeteilt, die im Parkinson-Screening-Test eine Punktzahl von zwei bis vier Punkten erreicht hatten, die Symptomatik jedoch durch andere Vorerkrankungen als ein IPS erklärbar war. Trotzdem lässt sich in der *Tabelle 6* erkennen, dass 19 von 28 Vorerkrankungen/Therapien in der PS-Gruppe gemessen an der Prozentzahl häufiger auftraten als in den Kontrollgruppen. Diese Auswertung ist explorativ, daher erfolgte keine Korrektur für multiples Testen.

*Tabelle 6: Verteilung der Vorerkrankungen/Therapien auf die verschiedenen Gruppen*

	HC		DC		MPS		PS	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Arterieller Hypertonus</b>	56	22,4	32	16,9	11	17,1	121	<b>31,7</b>
<b>Koronare Herzkrankheit</b>	14	5,6	17	8,9	4	6,3	36	<b>9,4</b>
<b>Schrittmacher/Defibrillator</b>	3	1,2	2	1,1	8	<b>12,5</b>	8	2,1
<b>Herzrhythmusstörungen/Vorhofflimmern</b>	5	2,0	4	2,1	2	3,1	31	<b>8,1</b>
<b>Periphere arterielle Verschlusskrankung</b>	2	0,8	3	<b>1,5</b>	0	0,0	4	1,0
<b>Thrombose</b>	5	2,0	1	0,5	0	0,0	15	<b>3,9</b>
<b>ACI-Carotisstenose</b>	0	0,0	2	1,1	1	<b>1,6</b>	5	1,3
<b>Lungenarterienembolie</b>	1	0,4	0	0,0	1	1,6	8	<b>2,1</b>

## Ergebnisse

<b>Diabetes mellitus</b>	12	4,8	17	9,0	5	7,8	38	<b>9,9</b>
<b>Schilddrüsenerkrankung</b>	9	3,6	10	5,3	1	1,6	59	<b>15,4</b>
<b>Hypercholesterinämie</b>	9	3,6	9	4,8	2	3,1	25	<b>6,5</b>
<b>Adipositas</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	15	<b>3,9</b>
<b>Benigne Prostatahyperplasie</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	19	<b>4,9</b>
<b>Schlaganfall/TIA</b>	4	1,6	15	<b>7,9</b>	2	3,1	24	6,3
<b>Entz. ZNS-Erkrankungen/Multiple Sklerose</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	<b>0,3</b>
<b>Z.n. Schädel-Hirn-Trauma</b>	2	0,8	2	1,1	14	<b>21,9</b>	14	3,6
<b>Epilepsie</b>	1	0,4	3	<b>1,6</b>	1	<b>1,6</b>	3	0,8
<b>Migräne</b>	3	1,2	3	1,6	1	1,6	14	<b>3,7</b>
<b>Schwindel</b>	4	1,6	1	0,5	2	3,1	31	<b>8,1</b>
<b>Essentieller Tremor</b>	0	0,0	1	0,5	2	3,1	22	<b>5,7</b>
<b>Restless-Legs-Syndrom</b>	3	1,2	4	2,1	0	0,0	25	<b>6,5</b>
<b>Polyneuropathie</b>	1	0,4	7	3,7	1	1,6	19	<b>4,9</b>
<b>Tumorerkrankung</b>	1	0,4	0	0,0	0	0,0	34	<b>8,9</b>
<b>Chemotherapie</b>	2	0,8	0	0,0	0	0,0	7	<b>1,8</b>
<b>Bestrahlung</b>	0	0,0	0	0,0	1	1,6	11	<b>2,9</b>
<b>Arthrose/Arthritis</b>	15	6,0	20	10,6	4	6,3	64	<b>16,7</b>
<b>Totalendoprothese</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	28	<b>7,3</b>
<b>Chronische Rückenschmerzen</b>	14	5,6	9	4,7	2	3,1	68	<b>17,8</b>

Die Prozentangabe bezieht sich auf das Vorkommen der Vorerkrankung/Therapie innerhalb der einzelnen Fallgruppen. Die Gruppe mit der höchsten prozentualen Häufigkeit wurde hervorgehoben.

Zur Feststellung des Auftretens einer depressiven Symptomatik verwendeten wir die Ergebnisse des BDI. Das mittlere Ergebnis war in den Gruppen DC und PS mit 9 Punkten am höchsten (siehe Tabelle 7a). Der mittlere Punktwert unterschied sich zwischen den Gruppen HC und DC sowie HC und PS signifikant (siehe Tabelle 7b).

Tabelle 7a: *Vergleich der erreichten Punktzahl im BDI unter den verschiedenen Gruppen*

	HC	DC	MPS	PS	Gesamt	p-Wert
<b>Median</b>	6	9	6,5	9	8	<0,001
<b>Minimum</b>	0	0	0	0	0	
<b>Maximum</b>	43	52	34	48	52	
<b>1. Quartil</b>	3	5	4	5	4	
<b>3. Quartil</b>	11	16	12,9	14	13	

Tabelle 7b: *Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich der verschiedenen Gruppen in Bezug auf den mittleren Punktwert im BDI*

Gruppenvergleich	HC/DC	HC/MPS	HC/PS	DC/MPS	DC/PS	MPS/PS
<b>p-Wert</b>	0,002	1,000	0,001	1,000	1,000	1,000

### 3.2 Charakterisierung der Fallgruppe mit IPS

In der PS-Gruppe wurden 382 Studienteilnehmer mit IPS ausgewertet. 64,3 % der Teilnehmenden waren männlich. Das Durchschnittsalter bei Teilnahme betrug 65,7 ( $\pm$  9) Jahre. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung lag bei 59,3 Jahren und die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug 6,8 ( $\pm$  5,1) Jahre. Je nach ausgeübtem Beruf unterschied sich die Zeit der Ausbildung (Schule und Berufsausbildung kombiniert), sie betrug im Durchschnitt 14,2 ( $\pm$  3,3) Jahre.

In der Erstuntersuchung wurde bei 37 % der IPS-Patienten ein rechtsseitiger und bei 42 % ein linksseitiger Hemiparkinsonismus bei Beginn der Erkrankung festgestellt, bei 21 % wurde keine Angabe gemacht. Zu 34 % wurde bei den Patienten ein akinetisch-rigider-Typ und zu 35 % ein Äquivalenztyp dokumentiert, 14 % wiesen einen Tremordominanz-Typ auf und bei 17 % wurde keine Einteilung vorgenommen. 42 Patienten wurden mit Tiefer Hirnstimulation (*Deep Brain Stimulator*) therapiert, bei 349 Personen lagen Informationen zur medikamentösen Therapie vor. Die durchschnittliche Levodopa-Äquivalenzdosis belief sich auf 677,9 mg, sie konnte nach den aktuell vorliegenden Umrechnungsfaktoren bei 212 Patienten ermittelt werden (Tomlinson et al., 2010). In *Tabelle 8* sowie in den *Tabellen 9a* und *b* sind die Ergebnisse noch einmal zusammengefasst.

*Tabelle 8: Sozialdemografische und klinische Basisdaten der Fallgruppe mit IPS*

	n (%)	Mittelwert $\pm$ SD	Minimum	Maximum
<b>Geschlecht (weiblich/männlich)</b>	136/246 (35,6/64,4)			
<b>Alter bei Teilnahme (Jahre)</b>	371	65,8 $\pm$ 9,9	37	88
<b>Alter bei Diagnose (Jahre)</b>	357	59,4 $\pm$ 10,8	28	81
<b>Erkrankungsdauer (Jahre)</b>	338	6,8 $\pm$ 5,1	0	25
<b>Ausbildungsjahre</b>	377	14,2 $\pm$ 3,3	1,5	26
<b>Therapie mit Tiefer Hirnstimulation</b>	42			
<b>Medikamentöse Therapie</b>	347			
<b>L-Dopa-Äquivalenzdosis (mg/Tag)</b>	211	676,4 $\pm$ 486,7	0	3967,5

## Ergebnisse

*Tabelle 9a: Charakterisierung des Parkinson-Syndroms (Hemiparkinsonismus)*

Hemiparkinsonismus	rechts	links	Angabe fehlend
n (%)	140 (37)	162 (42)	80 (21)

*Tabelle 9b: Charakterisierung des Parkinson-Syndroms (Verlaufstyp)*

Parkinson-Typ	Tremordominanz-Typ	Akinetisch-rigider Typ	Äquivalenztyp	Angabe fehlend
n (%)	54 (14)	129 (34)	132 (35)	67 (17)

Bei den Teilnehmern wurde ein mittlerer Wert von 2,5 bezüglich des *Hoehn & Yahr*-Stadiums (1. Quartil Stadium 2, 3. Quartil Stadium 3, fehlende Angabe bei 62 Teilnehmern, siehe *Abbildung 3*) und ein mittlerer Wert von 80 % bezüglich der *Schwab & England*-Skala (1. Quartil 70, 3. Quartil 90, fehlende Angabe bei 86 Teilnehmern, siehe *Abbildung 4*) festgestellt. Wie bereits erwähnt lag der mittlere Punktwert im BDI bei neun Punkten (1. Quartil 5 Punkte, 3. Quartil 14 Punkte). Beim UPDRS III betrug der Median 23 Punkte (1. Quartil 16 Punkte, 3. Quartil 30 Punkte, Angabe nicht komplett bei 74 Teilnehmern), beim MoCA 26 Punkte (1. Quartil 23 Punkte, 3. Quartil 28 Punkte), beim ESS 10 Punkte (1. Quartil 6 Punkte, 3. Quartil 14 Punkte, Angabe nicht komplett bei 26 Teilnehmern) und beim PDSS 17 Punkte (1. Quartil 11 Punkte, 3. Quartil 24 Punkte, Angabe nicht komplett bei 9 Teilnehmern). Die erreichten Werte in den klinischen Scores werden in *Tabelle 10* dargestellt.

*Tabelle 10: Ergebnisse der PS-Gruppe in den verwendeten klinischen Scores*

	n	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil
<b>BDI</b>	382	9	0	48	5	14
<b>Hoehn&amp;Yahr-Stadium</b>	320	2,5	0	5	2	3
<b>Schwab&amp;England-Skala</b>	296	80	10	100	70	90
<b>UPDRS III</b>	308	23	3	60	16	30
<b>MoCA</b>	382	26	19	30	23	28
<b>ESS</b>	356	10	0	23	6	14
<b>PDSS</b>	373	17	0	56	11	24

## Ergebnisse

Abbildung 3: Modifizierte Hoehn & Yahr-Stadien der Teilnehmer der PS-Gruppe

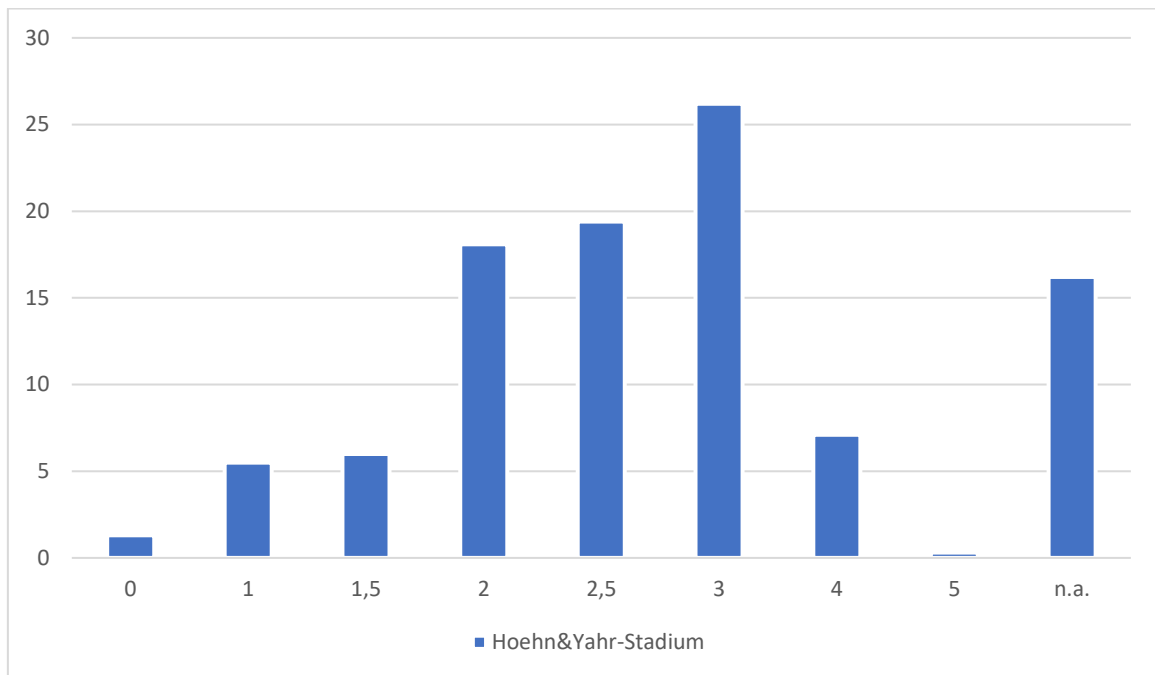
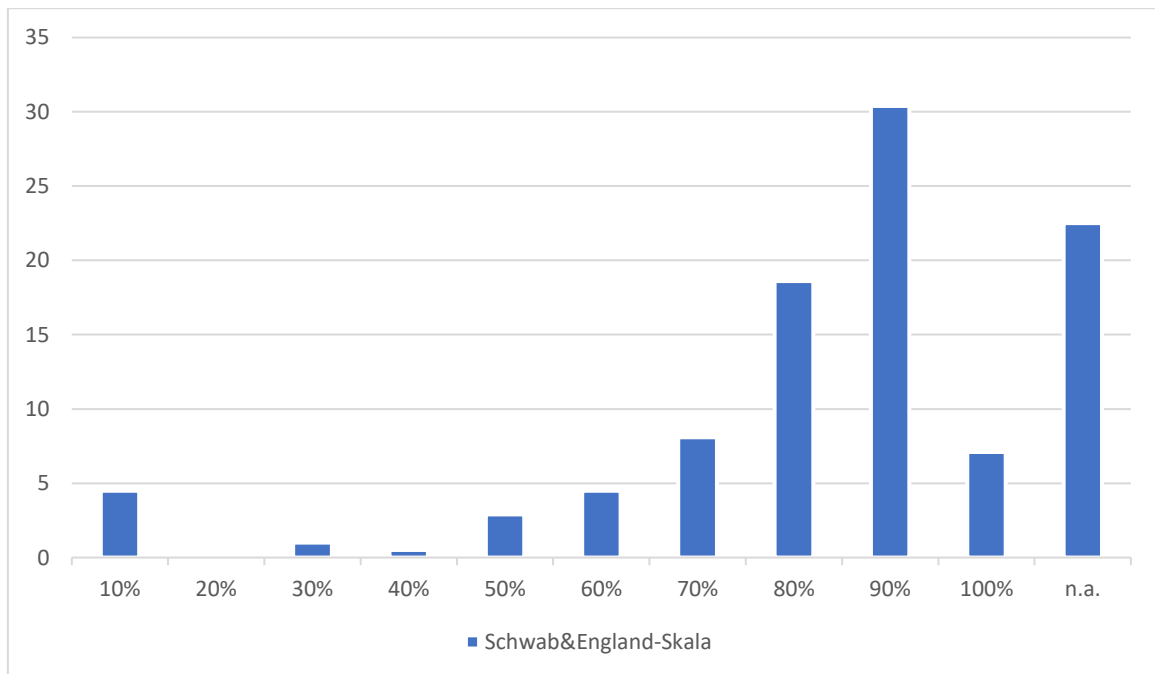


Abbildung 4: Erreichte Werte der Teilnehmer der PS-Gruppe in der Schwab & England-Skala



## Ergebnisse

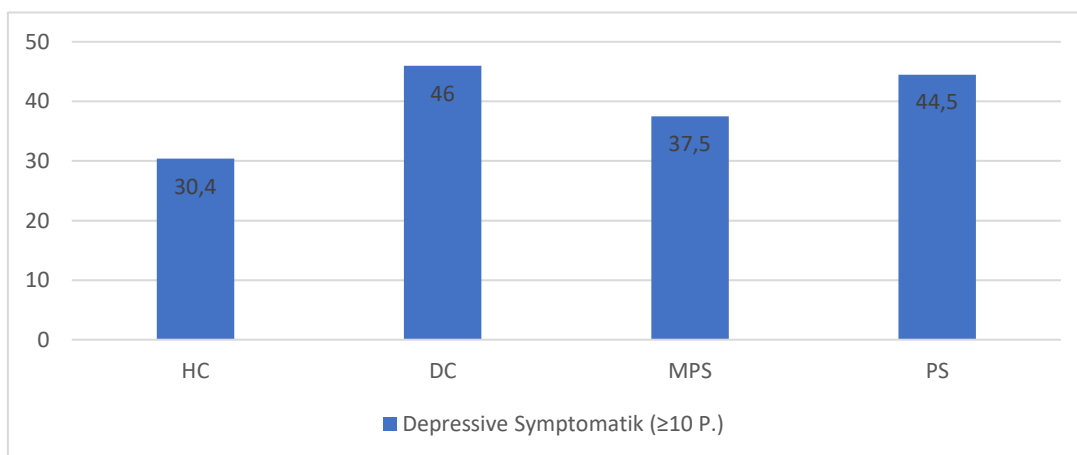
### 3.3 Forschungsfragen

#### 3.3.1 Frage 1: Unterscheiden sich die Häufigkeiten für eine depressive Symptomatik zwischen den verschiedenen Gruppen?

1a. Unterscheiden sich die Häufigkeiten für eine depressive Symptomatik zwischen den verschiedenen Gruppen gemessen am BDI?

Für die statistische Auswertung wurden nur Probanden berücksichtigt, welche den BDI 1A ausreichend ausgefüllt hatten. So konnten für die Beantwortung der Frage die Ergebnisse von 885 Teilnehmern verwendet werden. Bei einer Punktzahl von  $\geq 10$  wurde von einer depressiven Symptomatik ausgegangen. Demnach lag bei 40,3 % der Studienteilnehmer eine depressive Symptomatik vor. Der prozentuale Anteil von Probanden mit depressiver Symptomatik war mit 46,0 % in der Gruppe DC am höchsten. In der HC-Gruppe erreichten 30,4 %  $\geq 10$  Punkte, in der MPS-Gruppe 37,5 % und in der PS-Gruppe 44,5 % (siehe *Abbildung 5, Tabelle 11a*). Im Chi-Quadrat-Test lagen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen HC und DC (p-Wert: 0,005) sowie zwischen den Gruppen HC und PS (p-Wert: 0,002) vor (siehe *Tabelle 11b*).

*Abbildung 5: Häufigkeiten (in %) für das Auftreten einer depressiven Symptomatik (BDI  $\geq 10$  Punkte) in den Gruppen HC, DC, MPS und PS im Vergleich*

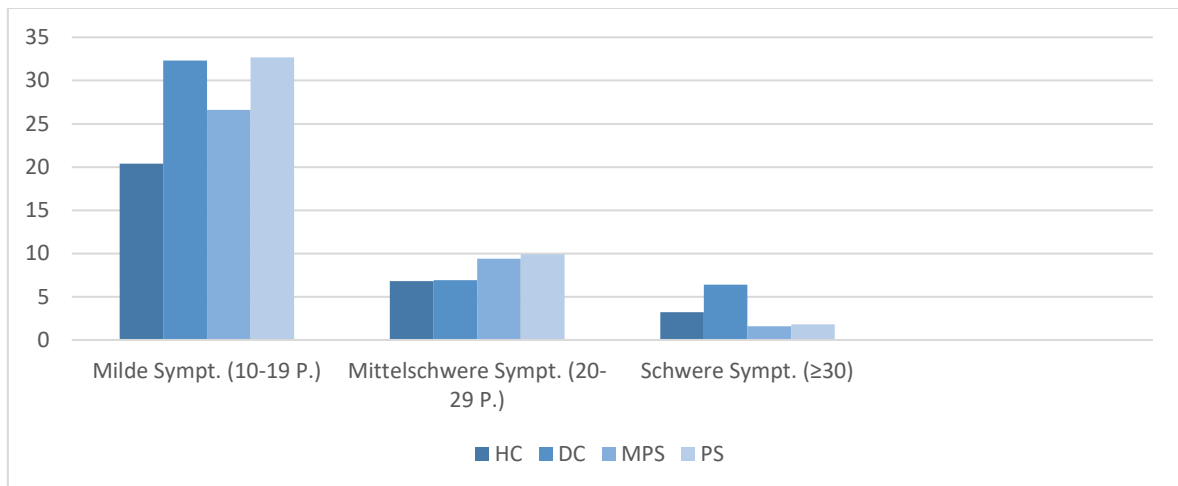


Eine milde depressive Symptomatik (10-19 Punkte im BDI) lag in der HC-Gruppe bei 20,4 %, in der DC-Gruppe bei 32,3 %, in der MPS-Gruppe bei 26,6 % und in der PS-Gruppe bei 32,7 % der Probanden vor. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen HC und DC (p-Wert: 0,028) sowie den Gruppen HC und PS (p-Wert: 0,004) (siehe *Tabelle 11b*).

## Ergebnisse

Der Anteil von Studienteilnehmern mit einer mittelschweren (20-29) oder schweren depressiven Symptomatik ( $\geq 30$  Punkte) nahm im Vergleich zu der milden Symptomatik deutlich ab. Prozentual zeigte sich in den Gruppen MPS (9,4 %) und PS (9,9 %) häufiger eine mittelschwere Symptomatik als in den Gruppen HC (6,9 %) und DC (6,9 %). Eine schwere Symptomatik trat prozentual am häufigsten in der DC-Gruppe auf (6,4 %). Aufgrund der niedrigen Zahlen an Teilnehmern mit mittelschwerer oder schwerer depressiver Symptomatik ( $n$  größtenteils  $< 30$ ) wurde von weiteren statistischen Tests abgesehen. Die Werte werden in der *Abbildung 6* dargestellt.

*Abbildung 6: Häufigkeiten (in %) für das Auftreten einer milden, mittelschweren und schweren Symptomatik in den Gruppen HC, DC, MPS und PS im Vergleich*



Um eine depressive Symptomatik bei Parkinson-Patienten zu detektieren, wurden in anderen Studien Cut-Off-Werte von  $\geq 9$  und  $\geq 15$  Punkten vorgeschlagen (Reiff et al., 2011; Schrag et al., 2007). Prozentual war das Vorkommen einer depressiven Symptomatik bei einem Cut-Off-Wert von  $\geq 9$  Punkten in den Gruppen DC (50,8 %) und PS (50,3 %) ähnlich. Signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen den Gruppen HC und DC sowie den Gruppen HC und PS (siehe Tabelle 11b). Bei einem Cut-Off-Wert von  $\geq 15$  Punkten konnte eine depressive Symptomatik gemessen am BDI am häufigsten in der Gruppe DC (26,5 %) festgestellt werden, in der Gruppe HC war der Anteil am geringsten. Signifikante Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit einer depressiven Symptomatik konnten zwischen den Gruppen mittels Chi-Quadrat-Test nicht ermittelt werden. In der Tabelle 11a und der *Abbildung 7* werden die Ergebnisse noch einmal dargestellt.

## Ergebnisse

Abbildung 7: Häufigkeiten für eine depressive Symptomatik (in %) bei unterschiedlichen Cut-Off-Werten in den Gruppen HC, DC, MPS und PS im Vergleich

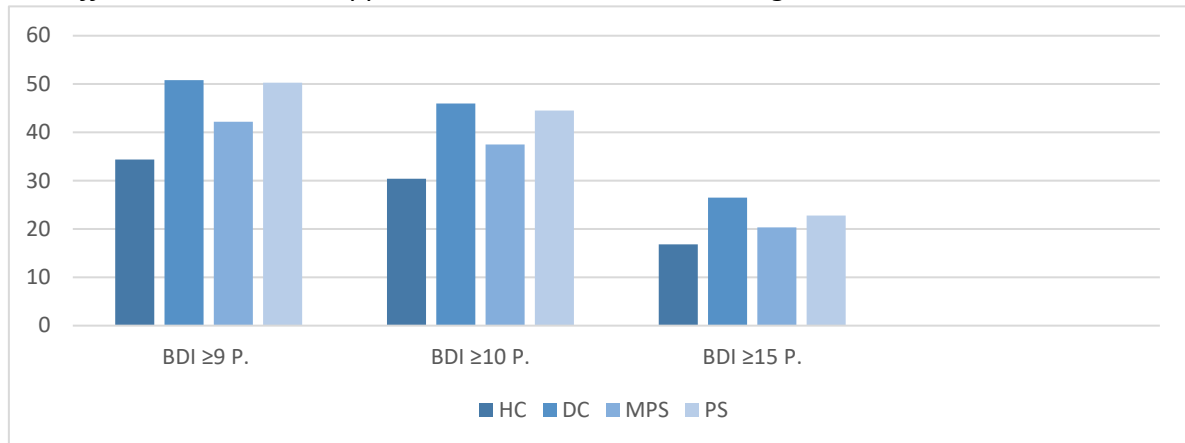


Tabelle 11a: Häufigkeiten für eine depressive Symptomatik in den Gruppen HC, DC, MPS und PS im Vergleich

	HC		DC		MPS		PS		Gesamt		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>BDI ≥10 Punkte Depressive Symptomatik</b>	76	30,4	87	46,0	24	37,5	170	44,5	357	40,3	0,001
<b>BDI 10-19 P. Milde depressive Symptomatik</b>	51	20,4	61	32,3	17	26,6	125	32,7	254	28,7	0,005
<b>BDI 20-29 P. Mittelschwere depressive Symptomatik</b>	17	6,8	13	6,9	6	9,4	38	9,9	74	8,4	
<b>≥30 Punkte Schwere depressive Symptomatik</b>	8	3,2	12	6,4	1	1,6	7	1,8	28	3,2	
<b>≥9 Punkte</b>	86	34,4	96	50,8	27	42,2	192	50,3	401	45,3	<0,001
<b>≥15 Punkte</b>	42	16,8	50	26,5	13	20,3	87	22,8	192	21,7	0,094

Tabelle 11b: Ergebnisse der Chi-Quadrat-Tests zum Vergleich der verschiedenen Gruppen in Bezug auf die depressive Symptomatik mit BDI ≥10 Punkte und ≥9 Punkte

Gruppenvergleich	HC/DC	HC/MPS	HC/PS	DC/MPS	DC/PS	MPS/PS
<b>p-Wert BDI ≥10 Punkte</b>	0,005	1,000	0,002	1,000	1,000	1,000
<b>p-Wert BDI 10-19 Punkte</b>	0,028	1,000	0,004	1,000	1,000	1,000
<b>p-Wert BDI ≥9 Punkte</b>	0,003	1,000	0,001	1,000	1,000	1,000



## Ergebnisse

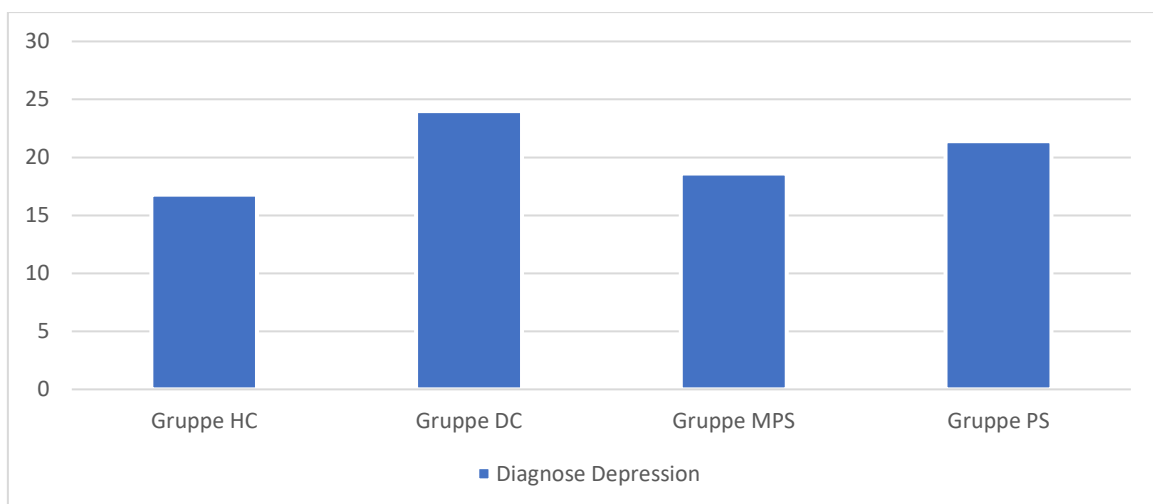
1b. Unterscheiden sich die verschiedenen Gruppen in Bezug auf eine bereits bestehende Diagnose einer Depression innerhalb der Vorerkrankungen?

Bei 845 von 885 Studienteilnehmern wurde dokumentiert, ob die Diagnose einer Depression vor der Teilnahme an der EPIPARK-Studie gestellt worden war oder nicht. Der prozentuale Anteil einer in der Vergangenheit gestellten Diagnose war in der Gruppe DC mit 24 % am höchsten, in der Gruppe HC mit 16,8 % am niedrigsten (siehe *Tabelle 12* und *Abbildung 8*). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der verschiedenen Gruppen.

*Tabelle 12: Häufigkeiten für die Diagnose einer Depression in den Gruppen HC, DC, MPS und PS im Vergleich*

	HC		DC		MPS		PS		Gesamt		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Diagnose Depression bestehend</b>	40	16,8	42	24,0	11	18,6	80	21,4	173	20,5	0,303

*Abbildung 8: Häufigkeiten für die Diagnose einer Depression (in %) in den Gruppen HC, DC, MPS und PS im Vergleich*



## Ergebnisse

### 3.3.2 Frage 2: Gibt es Hinweise auf eine Unterversorgung der IPS-Patienten mit depressiver Symptomatik?

2a. Bei wie vielen IPS-Patienten mit einem BDI  $\geq 10$  Punkte bestand zuvor die Diagnose einer Depression?

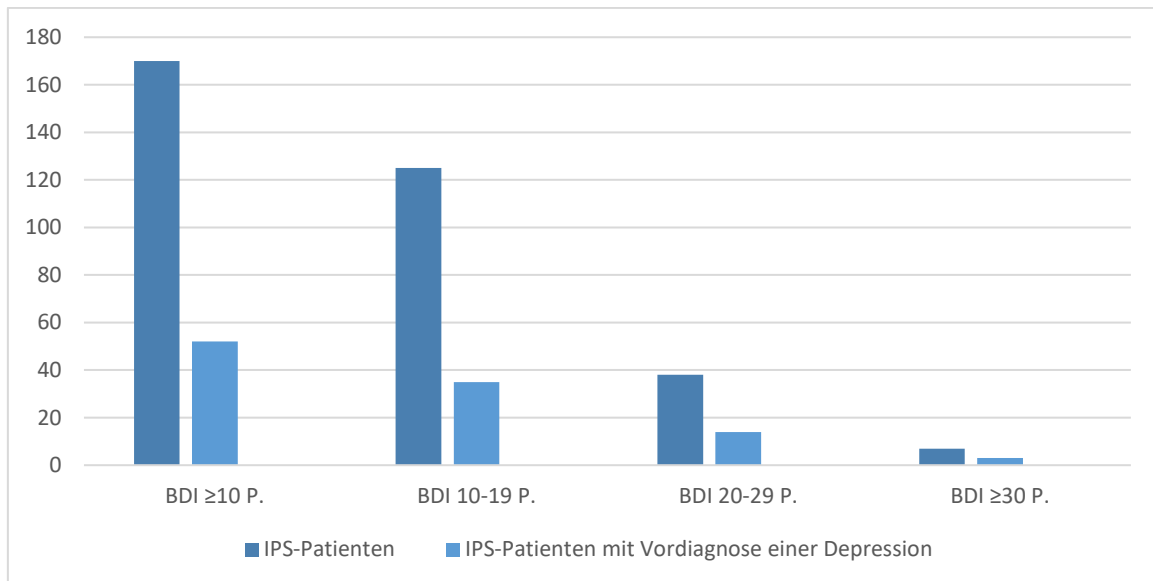
In der PS-Gruppe wurde bei 373 von 382 Teilnehmern dokumentiert, ob eine Diagnose einer Depression vor Studienteilnahme bereits vorlag. Bei neun Teilnehmern fehlte die Angabe. Bei 80 IPS-Patienten (21,4 %) wurde eine Depression vor Studienteilnahme diagnostiziert. In der Gruppe der IPS-Patienten mit einem BDI von  $\geq 10$  Punkten wurde bei 52 Teilnehmern (31,1 %) die Diagnose einer Depression dokumentiert, bei 155 Teilnehmern mit depressiver Symptomatik (68,9 %) bestand zuvor keine Diagnose (siehe *Tabelle 13* und *Abbildung 9*). In der Gruppe mit milder depressiver Symptomatik (10-19 Punkte) wurde bei 35 Teilnehmern (28,5 %) eine Diagnose angegeben, in der Gruppe mit mittelschwerer Symptomatik (20-29 Punkte) bei 14 Teilnehmern (36,8 %). Bei einer schweren Symptomatik ( $\geq 30$  Punkte) lag bei drei IPS-Patienten (50 %) die Diagnose einer Depression bereits vor.

*Tabelle 13: Häufigkeiten der Diagnose einer Depression in der PS-Gruppe je nach erreichter Punktzahl im BDI*

	Bestehende Diagnose einer Depression		Keine Diagnose einer Depression	
	n	(%)	n	(%)
<b>BDI &lt;10 Punkte</b> <b>Keine depressive Symptomatik</b>	28	(13,6)	178	(86,4)
<b>BDI <math>\geq 10</math> Punkte</b> <b>Depressive Symptomatik</b>	52	(31,1)	115	(68,9)
<b>10-19 Punkte</b> <b>Milde depressive Symptomatik</b>	35	(28,5)	89	(71,5)
<b>20-29 Punkte</b> <b>Mittelschwere depressive Symptomatik</b>	14	(36,8)	24	(63,2)
<b><math>\geq 30</math> Punkte</b> <b>Schwere depressive Symptomatik</b>	3	(50)	3	(50)

## Ergebnisse

Abbildung 9: Absolute Häufigkeiten der IPS-Patienten in Bezug auf die erreichten BDI-Punktwerte und die erreichten BDI-Punktwerte mit Vordiagnose einer Depression im Vergleich



2b. Unterscheiden sich die verschiedenen Gruppen in Bezug auf eine bereits bestehende antidepressive Medikation?

Bei 885 Studienteilnehmern lagen Informationen zur Vormedikation vor. 60 Probanden gaben dabei mindestens ein Antidepressivum in der von den Fachinformationen vorgeschlagenen therapeutischen Dosierung in ihrer Vormedikation an. Bei 100 Teilnehmern wurde innerhalb der Vormedikation generell eine Angabe zu einem Antidepressivum gemacht, hier wurden jedoch auch unvollständige Angaben zur Dosierung oder niedrige Dosierungen berücksichtigt. Eine antidepressive Medikation lag prozentual am häufigsten in der PS-Gruppe vor. Im Vergleich, ob prinzipiell eine antidepressive Medikation eingenommen wurde, ergaben sich zwischen der Gruppe PS und HC (p-Wert: <0,001), PS und DC (p-Wert: <0,001) sowie PS und MPS (p-Wert: 0,015) signifikante Unterschiede (siehe *Tabelle 14b*). Die Ergebnisse werden in *Tabelle 14a* und *Abbildung 10* noch einmal dargestellt.

## Ergebnisse

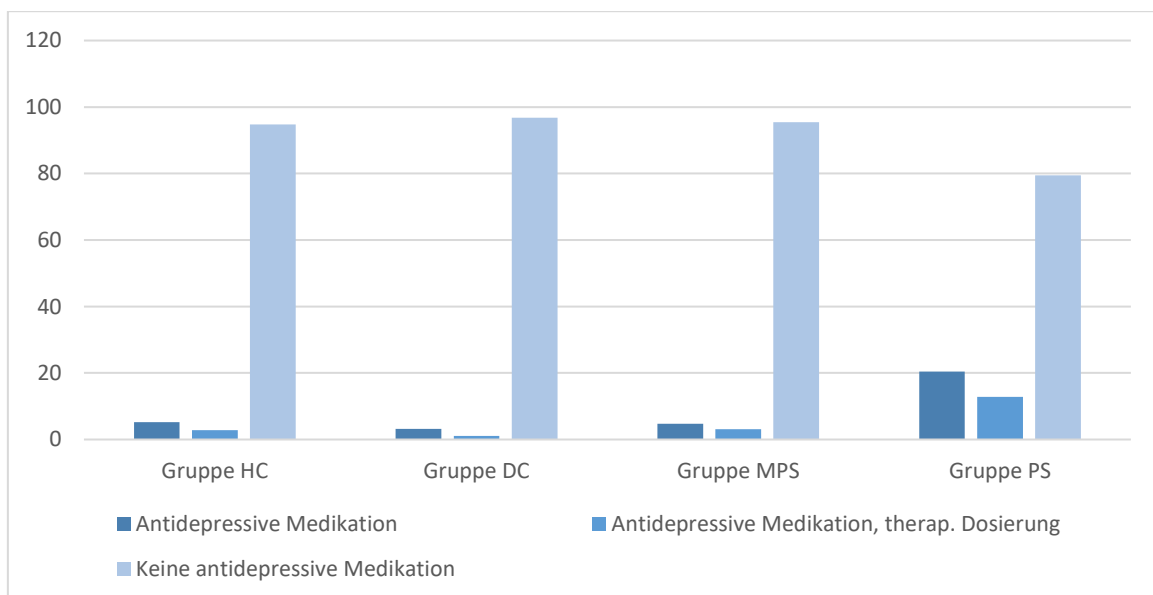
Tabelle 14a: Häufigkeiten für Behandlung mit antidepressiver Medikation in den Gruppen HC, DC, MPS und PS im Vergleich

	HC		DC		MPS		PS		Gesamt		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Antidepressive Medikation</b>	13	5,2	6	3,2	3	4,7	78	20,4	100	11,3	
<b>Antidepressive Medikation in therapeutischer Dosierung</b>	7	2,8	2	1,1	2	3,1	49	12,8	60	6,8	
<b>Keine antidepressive Medikation</b>	237	94,8	183	96,8	61	95,4	304	79,5	785	88,7	<0,001

Tabelle 14b: Ergebnisse der Chi-Quadrat-Tests zum Vergleich der verschiedenen Gruppen in Bezug auf das Fehlen einer antidepressiven Medikation

Gruppenvergleich	HC/DC	HC/MPS	HC/PS	DC/MPS	DC/PS	MPS/PS
p-Wert	1,000	1,000	<0,001	1,000	<0,001	0,015

Abbildung 10: Häufigkeiten für Behandlung mit antidepressiver Medikation (in %) in den Gruppen HC, DC, MPS und PS im Vergleich



2c. Wie viele IPS-Patienten mit einem BDI  $\geq 10$  Punkte werden antidepressiv behandelt?

Zu 382 IPS-Patienten lagen Angaben zur vorbestehenden Medikation vor, bei 78 IPS-Patienten war eine antidepressive Medikation registriert worden. Von den Teilnehmern mit depressiver Symptomatik (BDI  $\geq 10$  Punkte) nahmen 46 (27,1 %) eine antidepressive

## Ergebnisse

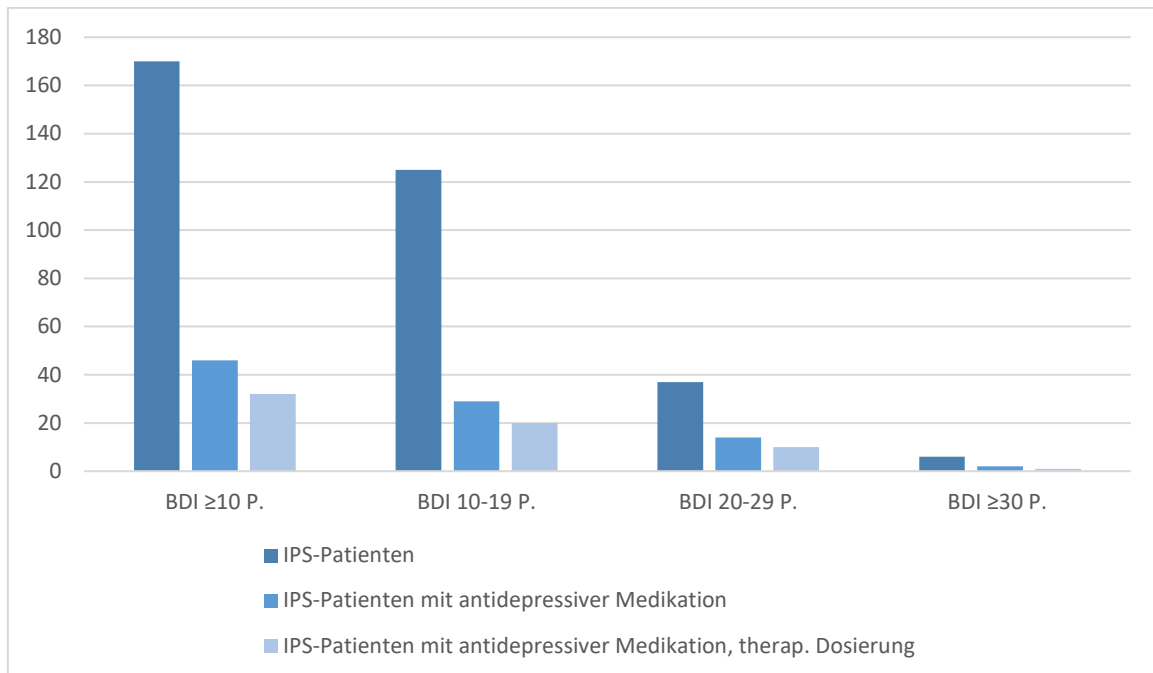
Medikation ein, davon 32 (18,8 %) in therapeutischer Dosierung. 124 Teilnehmer (73 %) erhielten trotz der Symptomatik keine antidepressive Medikation. Auch bei höheren Werten von beispielsweise 20-29 erreichten Punkten (mittelschwere depressive Symptomatik) nahmen 63,2 % der Patienten keine antidepressive Medikation ein. Der prozentuale Anteil einer ausreichend dosierten antidepressiven Medikation war bei IPS-Patienten mit einem BDI von 20-29 Punkten (mittelschwere Symptomatik) mit 26,3 % am höchsten. In *Tabelle 15* werden die Ergebnisse aufgeführt und in *Abbildung 11* dargestellt.

*Tabelle 15: Häufigkeiten einer bestehenden antidepressiven Medikation in der PS-Gruppe je nach erreichter Punktzahl im BDI*

	Antidepressive Medikation		Antidepressiva, therapeutische Dosierung		Keine antidepressive Medikation	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>BDI &lt;10 Punkte</b> <b>Keine depressive Symptomatik</b>	32	(15,1)	17	(8,0)	180	(84,9)
<b>BDI ≥10 Punkte</b> <b>Depressive Symptomatik</b>	46	(27,1)	32	(18,8)	124	(73)
<b>10-19 Punkte</b> <b>Milde depressive Symptomatik</b>	29	(23,2)	20	(16,0)	96	(76,8)
<b>20-29 Punkte</b> <b>Mittelschwere depressive Symptomatik</b>	14	(36,8)	10	(26,3)	23	(63,2)
<b>≥30 Punkte</b> <b>Schwere depressive Symptomatik</b>	3	(42,9)	1	(14,3)	4	(57,1)

## Ergebnisse

Abbildung 11: Absolute Häufigkeiten der IPS-Patienten in Bezug auf die erreichten BDI-Punktwerte und die erreichten BDI-Punktwerte mit antidepressiver Medikation im Vergleich



### 2d. Welche Antidepressiva werden bei den IPS-Patienten eingesetzt?

Bei 73 IPS-Patienten war eine antidepressive Medikation notiert worden, dabei wurden 80 Präparate insgesamt verschrieben. Sechs Teilnehmer nahmen eine Kombination aus zwei oder drei antidepressiven Präparaten ein. In der PS-Gruppe konnten 11 verschiedene antidepressive Wirkstoffe registriert werden. Am häufigsten wurde Mirtazapin (27,5 %) eingesetzt, Citalopram (23,8 %) am zweit- und Venlafaxin (17,5 %) am dritthäufigsten. Die verordneten Wirkstoffe werden in *Tabelle 16* noch einmal aufgeführt.

## Ergebnisse

Tabelle 16: Aufzählung der in der Vormedikation verordneten antidepressiven Wirkstoffe in der PS-Gruppe

Wirkstoff	Häufigkeit	
	n	(%)
Citalopram	19	(23,8)
Duloxetin	6	(7,5)
Mirtazapin	22	(27,5)
Sertralin	6	(7,5)
Doxepin	2	(2,5)
Escitalopram	3	(3,8)
Amitriptylin	5	(6,3)
Milnacipran	1	(1,3)
Venlafaxin	14	(17,5)
Trimipramin	1	(1,3)
Lithium	1	(1,3)
Gesamt	80	(100)

### 3.3.3 Frage 3: Mit welchen Faktoren ist die depressive Symptomatik bei IPS-Patienten assoziiert?

3a. Gibt es Prädiktoren für eine depressive Symptomatik bei Patienten mit IPS?

Zur Bestimmung einer depressiven Symptomatik diente der erreichte Punktwert im BDI, bei einem Wert von  $\geq 10$  Punkten wurde von einer depressiven Symptomatik ausgegangen. Im logistischen Regressionsmodell stellte das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer depressiven Symptomatik ( $\geq 10$  Punkte) die abhängige Variable dar. Als mögliche Prädiktoren wurden folgende unabhängigen Variablen untersucht:

- Geschlecht
- Alter bei Teilnahme an der Untersuchung
- Vergangene Jahre mit dem Vorliegen der Diagnose eines IPS
- Schwere der Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten (Ergebnis im UPDRS II)
- Schwere der motorischen Beeinträchtigung (Ergebnis im UPDRS III)
- Einschätzung des Schweregrades des IPS mittels *Hoehn & Yahr*-Stadium
- Verlaufsform (Akinetisch-rigider, Tremordominanz- oder Äquivalenztyp)
- PIGD-Score
- Hemiparkinsonismus bei Beginn rechts oder links

## Ergebnisse

- Kognitive Leistung (Mild cognitive impairment bei  $\leq 26$  Punkte im MoCA und normale kognitive Leistung bei  $>26$  Punkten)
- Schwere der Tagesschläfrigkeit (ESS)
- Schwere der Schlafstörungen (PDSS)

Von 382 IPS-Patienten konnten 157 Fälle in die Analyse einbezogen werden. Für die Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable BDI  $\geq 10$  Punkte betrug Nagelkerkes R-Quadrat 0,315. Für die unabhängigen Variablen Geschlecht, Alter bei Teilnahme, Dauer mit der Diagnose eines IPS, Schwere der Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten (UPDRS II), Schwere der motorischen Beeinträchtigung (UPDRS III), Verlaufsform, PIGD-Score, Hemiparkinsonismus und kognitive Leistung ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse. Bei zunehmender Schwere der Tagesschläfrigkeit (ESS) und Schwere von Schlafstörungen (PDSS) zeigte sich eine signifikante Zunahme der Chance einer depressiven Symptomatik, genauso können fortgeschrittene Stadien nach *Hoehn & Yahr* mit einer depressiven Symptomatik einhergehen. Die signifikanten Ergebnisse sind der *Tabelle 17* zu entnehmen.

*Tabelle 17: Ergebnisse der binären logistischen Regression für die abhängige Variable Depressive Symptomatik bei einem BDI  $\geq 10$  Punkte*

	Signifikanz in p-Wert	Odd's-Ratio (95%-Konfidenzintervall)
<b>Hoehn &amp; Yahr-Stadium</b>	0,041	2,089 (1,031-4,233)
<b>ESS Gesamtzahl</b>	$<0,001$	1,144 (1,057-1,238)
<b>PDSS Gesamtzahl</b>	0,001	1,079 (1,030-1,130)

- 3b. Besteht bei IPS-Patienten eine Assoziation zwischen der motorischen Symptomatik gemessen am UPDRS III und der depressiven Symptomatik?

Die motorische Symptomatik wurde für die Berechnung einer linearen Regression mithilfe des Gesamtergebnisses im UPDRS III beurteilt und stellte die abhängige Variable dar. Als unabhängige Variablen wurden untersucht:

- Vorliegen einer depressiven Symptomatik (BDI  $\geq 10$  Punkte)
- Alter bei Teilnahme an der Untersuchung
- Vergangene Jahre mit dem Vorliegen der Diagnose eines IPS



## Ergebnisse

Es konnten aufgrund der Vollständigkeit der Daten 273 Fälle analysiert werden. Das korrigierte R-Quadrat betrug 0,112. Eine signifikante Assoziation zwischen dem Vorliegen einer depressiven Symptomatik und der Schwere der motorischen Symptomatik konnte nicht gezeigt werden. Im Modell zeigte sich hingegen ein signifikanter Einfluss auf die motorische Symptomatik durch das Alter bei Teilnahme und die vergangenen Jahre mit der Diagnose eines IPS (siehe *Tabelle 18*).

*Tabelle 18: Ergebnisse der multiplen linearen Regression für die abhängige Variable UPDRS III-Gesamtzahl*

	<b>B (95%-Konfidenzintervall)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>BDI <math>\geq</math> 10 Punkte</b>	1,912 (-0,307-4,131)	0,091
<b>Alter bei Teilnahme</b>	0,274 (0,159-0,389)	<0,001
<b>Jahre mit Diagnose</b>	0,352 (0,135-0,569)	0,002

3c. Wie häufig sind Schlafstörungen gemessen am ESS und am PDSS bei IPS-Patienten mit depressiver Symptomatik?

Für die Berechnung des Chi-Quadrat-Tests konnten für den ESS 356 Fälle und für den PDSS 373 Fälle herangezogen werden. Im Vergleich zwischen den Gruppen mit einer depressiven Symptomatik (BDI  $\geq$ 10 Punkte) und ohne eine depressive Symptomatik (<10 Punkte) zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p-Wert: <0,001) hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit gemessen am ESS und der Schlafstörungen gemessen am PDSS. Bei einem Gesamtwert von  $\geq$ 10 Punkten wird von einer relevanten Tagesschläfrigkeit im ESS ausgegangen, bei einem Cut-Off-Wert von  $\geq$ 18 Punkten von klinisch relevanten Schlafproblemen im PDSS. Während in der Gruppe ohne depressive Symptomatik 39 % eine relevante Tagesschläfrigkeit aufwiesen, waren es in der Gruppe mit depressiver Symptomatik 64,7 %. Ohne depressive Symptomatik gaben 32,9 % klinisch relevante Schlafstörungen an, mit depressiver Symptomatik jedoch 71,1 % der Teilnehmer. Die Ergebnisse werden in *Tabelle 19* und *Tabelle 20* dargestellt.

Ergebnisse

*Tabelle 19: Häufigkeiten für eine relevante Tagesschläfrigkeit gemessen am ESS in den Gruppen mit einer depressiven Symptomatik und ohne eine depressive Symptomatik*

	ESS <10 Punkte Keine relevante Tagesschläfrigkeit		ESS ≥ 10 Punkte Relevante Tagesschläfrigkeit		p-Wert
	n	%	n	%	
<b>BDI &lt;10 Punkte Keine depressive Symptomatik</b>	122	(61,0)	78	(39,0)	<0,001
<b>BDI ≥10 Punkte Depressive Symptomatik</b>	55	(35,3)	101	(64,7)	
<b>Gesamt</b>	177	(49,7)	179	(50,3)	

*Tabelle 20: Häufigkeiten für relevante Schlafstörungen gemessen am PDSS in den Gruppen mit einer depressiven Symptomatik und ohne eine depressive Symptomatik*

	PDSS <18 Punkte Keine relevanten Schlafstörungen		PDSS ≥ 18 Punkte Relevante Schlafstörungen		p-Wert
	n	%	n	%	
<b>BDI &lt;10 Punkte Keine depressive Symptomatik</b>	139	(67,1)	68	(32,9)	<0,001
<b>BDI ≥10 Punkte Depressive Symptomatik</b>	48	(28,9)	118	(71,1)	
<b>Gesamt</b>	187	(50,1)	186	(49,9)	

## 4 Diskussion

In dieser Arbeit sollten mithilfe der Daten aus der Erstuntersuchung der EPIPARK-Studie die Häufigkeiten einer depressiven Symptomatik bei IPS-Patienten bestimmt und mit anderen Gruppen verglichen werden. Anhand der vorbestehenden Diagnosen oder antidepressiven Medikation sollte der Frage nachgegangen werden, ob IPS-Patienten mit depressiver Symptomatik wie häufig postuliert unterdiagnostiziert und unterversorgt sind. Des Weiteren sollten die aus der Literatur bekannten Faktoren, die mit einer depressiven Symptomatik assoziiert werden, angesichts der widersprüchlichen Ergebnisse überprüft werden. Zunächst möchte ich die Ergebnisse dieser Arbeit in den wissenschaftlichen Kontext stellen, anschließend werde ich auf die Limitationen dieser Arbeit eingehen.

### 4.1 Häufigkeit der depressiven Symptomatik

Innerhalb der Erstuntersuchung der EPIPARK-Studie wurde der BDI von insgesamt 885 Probanden vollständig ausgefüllt, davon war bei 382 der Probanden ein IPS diagnostiziert worden. Eine depressive Symptomatik im Sinne eines BDI  $\geq 10$  Punkte lag in der Gruppe HC zu 30,4 %, in der Gruppe DC zu 46,0 %, in der Gruppe MPS zu 37,5 % und in der Gruppe PS zu 44,5 % vor. Damit übersteigt der Wert der IPS-Patienten die von Reijnders et al. angegebene Prävalenz von 35 % (Reijnders et al., 2008), ähnelt jedoch den Ergebnissen älterer Studien. Bei Tandberg et al. wurden sowohl der BDI als auch der MADRS bei den Teilnehmern erhoben, hier zeigte sich bei 45,5 % eine milde und bei 5,1 % eine moderate bis schwere depressive Symptomatik (Tandberg et al., 1996). Auch in einer weiteren Studie konnte mittels BDI und einem Cut-Off-Wert von  $\geq 10$  Punkten bei 44 % der Teilnehmer mit IPS eine depressive Symptomatik ermittelt werden (Shulman et al., 2002). Jedoch scheinen die mittels BDI ermittelten Häufigkeiten für eine depressive Symptomatik auch in den anderen Gruppen relativ hoch zu sein. In einer schwedischen Studie wurde bei Erwachsenen ab 60 Jahren mittels Screening-Fragebogen eine depressive Symptomatik bei 9,1 % der Teilnehmer evaluiert (Sjöberg et al., 2017), in der deutschen Gesamtbevölkerung innerhalb der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) bei 8,1 % (Busch et al., 2013). In den genannten Studien wurde eine Befragung der

## Diskussion

Gesamtbevölkerung vorgenommen und es fand keine Aufteilung in Untergruppen wie in der EPIPARK-Studie statt, dennoch ist im Vergleich zu erkennen, dass in den Gruppen HC, DC und MPS eine depressive Symptomatik drei- bis viermal so häufig ermittelt wurde.

Gemäß den Ergebnissen der DEGS1 lag bei 6 % der Teilnehmer eine Major Depression vor. Im Vergleich dazu waren die Häufigkeiten der Studiengruppen der EPIPARK-Studie für eine mittelschwere bis schwere depressive Symptomatik (HC: 10 %, DC: 13,3 %, MPS: 11 %, PS: 12,9 %) fast doppelt so hoch. Je nach Diagnosekriterien wurden von Reijnders et al. Häufigkeiten zwischen 7 und 19 % für eine Major Depression bei Parkinson-Patienten angegeben, in dieser Analyse zeigte sich bei 12,9 % der IPS-Patienten eine mittelschwere bis schwere Symptomatik, womit das Ergebnis dieser Studie den vorherigen Angaben der Literatur entspricht. In allen vier Gruppen wurde hauptsächlich eine milde Symptomatik ermittelt (10-19 Punkte im BDI). Bei den IPS-Patienten deckt sich der Befund mit vorherigen Beobachtungen, dass eine depressive Symptomatik zwar häufig auftritt, jedoch meist als leichtgradig einzuordnen ist (Reijnders et al., 2008; Tandberg et al., 1996). Hier muss jedoch bedacht werden, dass Personen mit einer schweren depressiven Symptomatik gegebenenfalls gar nicht erst zu einer freiwilligen Teilnahme an der EPIPARK-Studie bereit waren und die Ergebnisse dieser Studie nicht der tatsächlichen Prävalenz einer schweren Symptomatik entsprechen.

Die verschiedenen Angaben zur Prävalenz einer depressiven Symptomatik können in den unterschiedlichen Studiendesigns und verwendeten Screening-Instrumenten beziehungsweise Diagnosekriterien begründet sein. Es liegt keine einheitliche Definition einer depressiven Symptomatik zur Durchführung von wissenschaftlichen Studien vor, sodass neben dem Gebrauch unterschiedlicher Fragebogen zur Symptomerfassung auch unterschiedliche Diagnosekriterien (DSM-IV, DSM-V, ICD-10) verwendet werden. Die erwähnten Studien von Sjöberg et al. und Busch et al. verwendeten beispielsweise andere Fragebogen zur Symptomerfassung (Depressionsmodul des „*Patient Health Questionnaire*“, MADRS, 15-Item Geriatrische Depressionsskala), der BDI wurde in keiner der beiden Studien ermittelt. Auch für die Erfassung depressiver Symptome bei IPS-Patienten wurde bisher kein standardisiertes Vorgehen festgelegt. Selbst bei der Verwendung des gleichen Screening-Fragebogens ist der Vergleich zwischen den Studien erschwert, weil verschiedene Cut-Off-Werte zur Detektion einer relevanten Symptomatik

## Diskussion

verwendet werden. Hierbei soll sowohl ein Über- als auch Unterdiagnostizieren aufgrund der Symptomüberlappung von Depression und IPS vermieden werden (Marsh et al., 2006; Schrag et al., 2007). In der Literatur wurden neben Cut-Off-Werten von 8/9 Punkten für eine erhöhte Sensitivität und 16/17 Punkten für eine erhöhte Spezifität (Leentjens et al., 2000) auch Werte von 14/15 Punkten mit gleichzeitig hoher Sensitivität und Spezifität (Visser et al., 2006) vorgeschlagen. Innerhalb dieser Analyse wurden die in den aktuellen deutschen Leitlinien vorgeschlagenen Cut-Off-Werte angewendet (DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, 2015), da die Prävalenzen einer depressiven Symptomatik auch bei Teilnehmern ohne IPS ermittelt werden sollten. Zusätzlich wurden die Häufigkeiten für die zuvor genannten Cut-Off-Werte errechnet. Für einen Cut-Off-Wert von neun Punkten zeigt sich damit bei 50,3 % der PS-Gruppe eine depressive Symptomatik, für einen Cut-Off-Wert von 15 Punkten bei 22,8 %. Die sich daraus ergebene Differenz ist beispielhaft für die möglichen Auswirkungen der gewählten Messmethode auf die Ergebnisse.

Da der Vergleich des Vorkommens einer depressiven Symptomatik bei bestimmten Populationen anhand verschiedener Studien schwierig ist, sollten innerhalb der EPIPARK-Studie IPS-Patienten direkt mit unterschiedlichen Kontrollgruppen verglichen werden. Hier zeigte sich, dass eine depressive Symptomatik bei einem Cut-Off-Wert von 10 Punkten in den Gruppen DC und PS signifikant häufiger auftritt als in der Gruppe HC, sich die Gruppen DC und PS jedoch nicht signifikant unterscheiden. Damit können Beobachtungen aus anderen Studien bestätigt werden. Ein häufigeres Auftreten depressiver Symptome bei IPS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen ohne IPS ist vorbeschrieben (Gotham et al., 1986; Lubomski et al., 2020). Des Weiteren zeigte sich erneut, dass depressive Symptome bei IPS-Patienten nicht häufiger auftreten als bei anderen Personen mit Erkrankungen, die die Bewegung einschränken. Zuvor hatten Gotham et al. IPS-Patienten mit Arthritis-Patienten und Miller et al. mit Patienten, die von anderen Bewegungsstörungen betroffen waren, verglichen (Gotham et al., 1986; Miller et al., 2007). Da in der EPIPARK-Studie nicht die Art der Vorerkrankung, sondern die Auswirkung auf die Beweglichkeit für die Gruppeneinteilung ausschlaggebend war, können die Ergebnisse ein Hinweis darauf sein, dass nicht die Vorerkrankung an sich, sondern die daraus resultierende Bewegungseinschränkung einen negativen Einfluss auf die Stimmungslage nimmt. Angesichts der signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Häufigkeiten der HC- und der DC-Gruppe zeigt sich der zuvor beschriebene Effekt erneut. Ein erhöhtes Risiko für die

## Diskussion

Entstehung von affektiven Störungen bei Personen mit chronischen somatischen Erkrankungen wurde zuvor beschrieben (Härter et al., 2007; Huang et al., 2010), die Assoziation von Depression mit chronischen somatischen Erkrankungen ist bekannt (DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, 2015; Egede, 2007). Innerhalb der EPIPARK-Studie konnten jedoch auch die Studienteilnehmer der HC-Gruppe chronisch somatische Erkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus Typ 2 aufweisen, solange diese nicht in dem Maße die Bewegung einschränkten, dass Auffälligkeiten im UPDRS III beobachtet werden konnten. Der nicht signifikante Unterschied der Häufigkeit einer depressiven Symptomatik in den Gruppen DC und PS kann auf der einen Seite darauf hinweisen, dass Depressionen nicht so spezifisch für das IPS sind wie bisher angenommen, obwohl die zugrundeliegenden neurodegenerativen Prozesse den Zusammenhang nahelegen. Auf der anderen Seite können die Ergebnisse gerade auch in Hinblick auf den signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen HC und DC ein Hinweis darauf sein, dass nicht nur die Art der somatischen Begleit- oder Vorerkrankung das Auftreten einer depressiven Störung beeinflusst, sondern vor allem die damit einhergehende Bewegungseinschränkung. Dass sich eine funktionelle Einschränkung im mittleren und höheren Lebensalter negativ auf die Stimmungslage auswirken kann, wurde auch in anderen Arbeiten beschrieben (He et al., 2019; Noh et al., 2016; Tian et al., 2022).

Prozentual zeigte sich eine depressive Symptomatik bei Probanden der MPS-Gruppe häufiger als bei gesunden Kontrollen, jedoch seltener als bei den Gruppen DC und PS. Die Unterschiede zwischen der MPS-Gruppe und den anderen drei Gruppen erwiesen sich jedoch als nicht signifikant. In Studien wurde mehrfach ein gehäuftes Auftreten einer depressiven Symptomatik bei Personen mit MPS beschrieben (Lerche et al., 2014; Uemura et al., 2013). Aufgrund der nicht signifikanten Unterschiede kann die Annahme in dieser Analyse nicht bestätigt werden und auch eine weitere Arbeit auf Grundlage der Daten der EPIPARK-Studie beobachtete ähnliche Häufigkeiten depressiver Symptome zwischen den Gruppen (Prasuhn et al., 2017). In den letzten drei Jahrzehnten wurden *Mild Parkinsonian Signs* als mögliches Frühzeichen eines IPS untersucht (Lerche et al., 2014; Wada-Isoe et al., 2016). Buchanan et al. kamen in ihrer Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass MPS in den untersuchten Studien nicht einheitlich definiert worden waren und in Verbindung mit sowohl neurodegenerativen als auch nicht neurodegenerativen Erkrankungen wie

## Diskussion

Diabetes mellitus Typ 2 oder Arthritis auftreten können (Buchanan et al., 2021; Keezer et al., 2016; Louis et al., 2010; Louis und Luchsinger, 2006). In den aktuellen MDS-Forschungskriterien der Frühzeichen des IPS von 2019 finden MPS keine Erwähnung mehr, hier wird der *Subthreshold Parkinsonism* (<6 Punkte im MDS-UPDRS, Halte- und Aktionstremor ausgeschlossen) zu den motorischen Prodromalsymptomen gezählt (Heinzel et al., 2019; Schäffer und Berg, 2021). Die heterogenen Definitionen sowie die verschiedenen Ein- und Ausschlusskriterien der zu MPS durchgeführten Studien können die abweichenden Häufigkeiten depressiver Symptomatik in dieser Gruppe erklären. Insbesondere die Aufteilung der Probanden in eine DC- und eine MPS-Gruppe innerhalb der EPIPARK-Studie kann zu dieser Abweichung geführt haben, weil in anderen Studien die als bewegungseinschränkend bewerteten Vorerkrankungen bei Vorliegen von MPS nicht zu einer gesonderten Einteilung geführt hätten. Ohne diese Aufteilung hätten sich die Häufigkeiten depressiver Symptome auch in der EPIPARK-Studie gegebenenfalls anders verteilt.

Die beschriebenen Unterschiede des Auftretens einer depressiven Symptomatik zwischen den Gruppen beziehen sich hauptsächlich auf eine milde depressive Symptomatik (BDI 10-19 Punkte). Bereits bei einem Cut-Off-Wert von 15 Punkten zeigen sich zwischen den vier Gruppen keine signifikanten Unterschiede mehr. Gleichzeitig sinken wiederum auch die Fallzahlen der betroffenen Teilnehmer in allen Gruppen deutlich. Ein Vergleich der Häufigkeiten einer schweren depressiven Symptomatik ist aufgrund der geringen Teilnehmerzahl nicht aussagekräftig, in den Gruppen HC, DC und MPS weisen weniger als 30 Teilnehmer überhaupt einen Gesamtwert von 20 Punkten im BDI auf. Wie bereits erwähnt, kann eine geringere Teilnahmebereitschaft an der Studie bei Vorliegen einer ausgeprägten depressiven Symptomatik die Verteilung der Schweregrade erklären.

Bezüglich der Selbstauskunft einer vorbestehenden Diagnose einer depressiven Störung ergaben sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Da eine Depression zu den Prodromalzeichen eines IPS gezählt wird, wäre hier gegebenenfalls eine erhöhte Häufigkeit in den Gruppen PS oder MPS zu erwarten gewesen. Auch die zuvor beschriebenen Unterschiede bezüglich des Auftretens einer depressiven Symptomatik gemessen am BDI spiegeln sich nicht in den Vordiagnosen wider. Da sich die Unterschiede

## Diskussion

vorwiegend bei einer milden depressiven Symptomatik zeigten, wäre es möglich, dass die Symptome gar nicht erst mit einer medizinischen Fachkraft besprochen oder von den Teilnehmern selbst als nicht relevant wahrgenommen wurden. Die nicht signifikanten Unterschiede bezüglich der Vordiagnose passen jedoch zu der Beobachtung, dass zwischen den Gruppen ab einem Cut-Off-Wert von 15 Punkten keine signifikanten Unterschiede mehr auftreten, also bei einer ausgeprägteren Symptomatik, welche eher zu einer medizinischen Vorstellung führen würde. Innerhalb dieser Analyse konnte das in der Literatur vorbeschriebene vermehrte Auftreten depressiver Symptome bei IPS-Patienten nicht bestätigt werden, sobald eine ausgeprägtere Symptomatik betrachtet wird.

### 4.2 Vordiagnosen und antidepressive Medikation von IPS-Patienten mit depressiver Symptomatik

Bei 373 von 382 Studienteilnehmern mit IPS war angegeben worden, ob in der Vergangenheit die Diagnose einer Depression gestellt worden war. 21,4 % der IPS-Patienten gaben eine vordiagnostizierte Depression an, bei Teilnehmern mit einer depressiven Symptomatik gemessen am BDI waren es 31,1 %. Ähnliche Werte sind auch in der Literatur beschrieben worden, in einer Gruppe von IPS-Patienten wiesen bei Ravina et al. 24,5 % eine diagnostizierte Depression in der Vorgeschichte auf (Ravina et al., 2007). In Übersichtsarbeiten wird häufig angegeben, dass eine depressive Symptomatik bei IPS-Patienten nicht ausreichend wahrgenommen wird und unterdiagnostiziert ist (Marsh, 2013; Weintraub und Mamikonyan, 2019). Dabei wird wiederholt die prospektive Studie von Shulman et al. zitiert, in der mittels BDI und einem Cut-Off-Wert von  $\geq 10$  Punkten bei 44 % der Patienten eine depressive Symptomatik ermittelt worden war, eine auffällige Symptomatik jedoch nur bei 21 % der untersuchten Patienten in der neurologischen Vorstellung auffiel (Shulman et al., 2002). Daraus wurde in weiteren Arbeiten geschlussfolgert, dass bei 50 % der betroffenen IPS-Patienten die depressive Symptomatik nicht registriert wird (Dobkin et al., 2013). Diese Aussage ist jedoch mit Vorsicht zu genießen, weil sie sich nur auf eine einzige Studie ohne psychiatrische Untersuchung stützt. Innerhalb der EPIPARK-Studie war bei 68,9 % der Patienten mit depressiver Symptomatik keine Vordiagnose vermerkt worden, bei Vorliegen einer mittelschweren depressiven Symptomatik wiesen 63,2 % keine Diagnose auf. Nun handelt es sich in dieser Analyse nicht



## Diskussion

um eine prospektive Studie und die Diagnose einer Depression wurde während der Erstuntersuchung nicht durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Psychiatrie gestellt. In der Dokumentation der Erstuntersuchung wurden alle Vordiagnosen einer Depression in der Vergangenheit mitaufgenommen und es wurde auch nicht unterschieden, durch welchen Spezialisten und basierend auf welchen Kriterien die Diagnose gestellt worden war. Somit kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die innerhalb der Studie vorliegende depressive Symptomatik gemessen am BDI adäquat diagnostiziert werden konnte. Die Anzahl von IPS-Patienten mit depressiver Symptomatik ohne Vordiagnose kann wiederum einen Hinweis darauf geben, dass die depressive Symptomatik innerhalb der Versorgungsstrukturen bisher noch nicht aufgefallen war oder bisher gegenüber dem Behandler nicht geäußert wurde. In Bezug auf die Symptomatik, die während der Erstuntersuchung zu beobachten war, kann die Zahl der nicht diagnostizierten IPS-Patienten mit Depression sogar noch höher liegen, weil sich die erhobenen Vordiagnosen auch auf eine unabhängige und bereits Jahrzehnte zurückliegende depressive Episode beziehen können. Die Verteilung der Vordiagnosen entspricht eher der Lebenszeitprävalenz für eine Depression. Mit der Erhebung der Symptome während der Erstuntersuchung wird jedoch die Punktprävalenz für eine depressive Symptomatik ermittelt, sodass ein Vergleich nur eingeschränkt möglich ist.

Die Aussage in einigen Übersichtsarbeiten, dass Depressionen bei IPS-Patienten nicht ausreichend therapiert werden, basiert auf zwei Studien, welche die Anzahl von IPS-Patienten bestimmten, die bei Vorliegen einer depressiven Symptomatik mit Antidepressiva behandelt wurden. Bei Weintraub et al. erhielt ein Drittel der Patienten mit depressiver Symptomatik eine antidepressive Medikation (Weintraub et al., 2003) und auch bei Althaus et al. wiesen nur 25 % der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Symptomatik eine Vormedikation mit Antidepressiva auf (Althaus et al., 2008). Die Analyse dieser Arbeit liefert ähnliche Ergebnisse, 27,1 % der IPS-Patienten mit einer depressiven Symptomatik nahmen eine antidepressive Medikation ein, davon allerdings nur 18,8 % in der von den Fachinformationen empfohlenen therapeutischen Dosierung. Auch bei einer mittelschweren oder schweren Symptomatik erhielt über die Hälfte der Teilnehmer keine antidepressive Medikation. Weintraub et al. zogen des Weiteren den Schluss, dass selbst bei den IPS-Patienten, die ein Antidepressivum einnahmen, die Therapie nicht suffizient erschien, weil die Hälfte der Studienteilnehmer mit antidepressiver Vormedikation

## Diskussion

weiterhin depressive Symptome zeigten (Weintraub et al., 2003). Auch innerhalb dieser Arbeit wiesen 59 % der Teilnehmer, bei denen eine antidepressive Medikation vermerkt war, einen BDI von  $\geq 10$  Punkten auf. Bezüglich der pharmakologischen Therapie einer depressiven Störung bei IPS-Patienten können die vorherigen Befunde also bestätigt werden und es ergeben sich erneut Hinweise auf eine Unterversorgung. Um aber eine genauere Aussage über die Versorgungssituation treffen zu können, müssten auch alternative Therapieoptionen wie psychotherapeutische Interventionen berücksichtigt werden. Diese wurden jedoch weder in dieser Arbeit noch in den zuvor genannten Studien in die Analyse miteinbezogen.

Des Weiteren sollten die verschiedenen Einsatzmöglichkeiten von Antidepressiva bedacht werden, da einzelne Wirkstoffgruppen auch zur Therapie von anderen psychischen oder somatischen Erkrankungen dienen können. Innerhalb der Datenerhebung für die EPIPARK-Studie wurde nicht dokumentiert, mit welcher Indikation die einzelnen Antidepressiva verschrieben worden waren. So finden sich auch Wirkstoffe wie Amitriptylin, welches zur Therapie von neuropathischen Schmerzen eingesetzt werden kann, oder Duloxetin, was auch zur Behandlung einer Belastungsinkontinenz zugelassen ist. Darüber hinaus wird eine pharmakologische Therapie mit Antidepressiva erst bei einer mittelschweren depressiven Episode empfohlen (DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, 2015). Bei einer leichten depressiven Symptomatik gibt es keine generelle Empfehlung für eine medikamentöse Therapie, hier kann in Sonderfällen (ausdrücklicher Patientenwunsch, mittelschwere bis schwere Episoden in der Vorgeschichte) abgewogen werden. Das liegt daran, dass in verschiedenen Studien bei einer leichten depressiven Symptomatik keine Überlegenheit des Antidepressivums gegenüber dem Placebo gezeigt werden konnte (Barbui et al., 2011; DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, 2015; Fournier et al., 2010). Eine neuere Studie wies jedoch auf den Nutzen von Sertralin bei einer milden depressiven Symptomatik in der Gesamtbevölkerung hin (Lewis et al., 2019). Demnach sollte eine adäquate Therapie bei IPS-Patienten mit milder depressiver Symptomatik nicht ausschließlich auf Grundlage der bestehenden antidepressiven Medikation beurteilt werden.

Darüber hinaus ist es möglich, dass absichtlich auf den Einsatz von Antidepressiva verzichtet worden ist, um Nebenwirkungen oder eine Polypharmazie zu vermeiden, die Symptomatik aber dennoch aufgefallen war.

## Diskussion

Im Vergleich zu den Gruppen HC, DC und MPS nahmen IPS-Patienten häufiger ein Antidepressivum ein, die Unterschiede erwiesen sich als signifikant. 20,4 % der untersuchten Teilnehmer mit IPS gaben an, ein Antidepressivum einzunehmen, in den anderen Gruppen waren es nur um die 5 % (HC: 5,2 %, DC: 3,2 %, MPS: 4,7 %). Gemäß einer Berechnung des IZA *Institute of Labor Economics* wurden 2010 von 5 % der deutschen Bevölkerung in den letzten 12 Monaten Antidepressiva eingenommen (Blanchflower und Oswald, 2011). Die Arbeit von Dörks et al. zeigte, dass 2010 bei 7,4 % der Bevölkerung mindestens ein Antidepressivum verschrieben wurde. Es konnten jedoch Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeiten der Verschreibungen beobachtet werden abhängig vom Alter, Geschlecht oder dem Bundesland (Dörks et al., 2022). Während die Gruppen HC, DC und MPS ähnliche Werte aufweisen, wurden bei Teilnehmern der PS-Gruppe Antidepressiva deutlich häufiger eingenommen. In einer schwedischen Studie konnte ebenfalls beobachtet werden, dass bei älteren Personen, die Antiparkinsonika einnahmen, häufiger eine antidepressive Medikation vorlag als bei der Kontrollgruppe ohne Antiparkinsonika (Haasum et al., 2016). Dies kann darauf hindeuten, dass ein vermehrtes Bewusstsein für neuropsychiatrische Symptome beim IPS geschaffen werden konnte und eine depressive Symptomatik häufiger angesprochen wird als bei Patienten mit anderen somatischen Erkrankungen. Ein weiterer Grund kann jedoch auch das gehäufte Auftreten neuropsychiatrischer Komorbiditäten wie beispielsweise Angststörungen bei IPS-Patienten sein, die dazu führen, dass IPS-Patienten vermehrt Antidepressiva verordnet werden. Genauso können auch weitere nicht-motorische Symptome wie Schmerzen oder Schlafstörungen zur vermehrten Einnahme führen. Außerdem ist zu bedenken, dass die Teilnehmer der PS-Gruppe nicht nur über das Bevölkerungsscreening, sondern auch über die behandelnden Kliniken und Arztpraxen rekrutiert wurden. So wurde gegebenenfalls vor Teilnahme an der EPIPARK-Studie der Medikationsplan der IPS-Patienten gründlicher dokumentiert und aktualisiert.

In der Übersichtsarbeit von Seppi et al., welche für das *Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee* erarbeitet wurde, wurden lediglich die Wirkstoffe Pramipexol und Venlafaxin als „klinisch nützlich“ in der Behandlung von Depressionen beim IPS bewertet (Seppi et al., 2019). Für die PS-Gruppe innerhalb der EPIPARK-Studie zeigte sich jedoch, dass am häufigsten Mirtazapin (27,5 %) und Citalopram (23,8 %) eingenommen wurden und Venlafaxin (17,5 %) am dritthäufigsten. Darüber hinaus fanden sich acht

## Diskussion

weitere antidepressive Wirkstoffe. In vorherigen Studien war ebenfalls beobachtet worden, dass bei IPS-Patienten vor allem Mirtazapin und SSRI wie Citalopram und Fluoxetin verschrieben wurden (Haasum et al., 2016; Orayj et al., 2021). Damit entspricht die Verteilung der eingesetzten antidepressiven Wirkstoffe bei IPS-Patienten den Beobachtungen aus der Gesamtbevölkerung, in europäischen Ländern wird nach Forns et al. Citalopram am häufigsten und Mirtazapin am zweihäufigsten verschrieben (Forns et al., 2019). Citalopram war bei Seppi et al. aufgrund nicht ausreichender Evidenz als „möglicherweise nützlich“ eingeschätzt worden (Seppi et al., 2019), Mirtazapin wurde bisher noch nicht speziell für die Therapie neuropsychiatrischer Symptome beim IPS untersucht. Es ist somit möglich, dass die Präparate bei einer depressiven Symptomatik im Rahmen eines IPS nicht hilfreich sind und die Patienten pharmakologisch nicht adäquat therapiert werden. Wie bereits erwähnt, können Antidepressiva jedoch auch zur Therapie anderer Erkrankungen eingesetzt werden, innerhalb der Datenerhebung für die EPIPARK-Studie war die Indikation der Antidepressiva nicht erfasst worden. Ob Pramipexol bei den Patienten auch zur Verbesserung einer depressiven Symptomatik verordnet worden war, war ebenfalls nicht notiert worden.

### 4.3 Assoziierte Faktoren

In der Literatur wurden verschiedene Faktoren beschrieben, die in Zusammenhang mit einer depressiven Symptomatik beim IPS auftreten, jedoch mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen. Innerhalb der Regressionsanalyse dieser Arbeit konnte nur für die Variablen Schweregrad nach *Hoehn & Yahr*, Schwere der Tagesschläfrigkeit gemessen am ESS und Schwere der Schlafstörungen gemessen am PDSS ein signifikanter Zusammenhang mit einer depressiven Symptomatik gezeigt werden. Für die Variablen Geschlecht, Alter bei Teilnahme, Dauer mit der Diagnose eines IPS, Schwere der Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten (UPDRS II), Schwere der motorischen Beeinträchtigung (UPDRS III), Verlaufsform, PIGD-Score, Hemiparkinsonismus und kognitive Leistung im MoCA ergaben sich hingegen keine signifikanten Ergebnisse.

Man geht davon aus, dass Frauen häufiger an einer depressiven Symptomatik leiden als Männer (Becker et al., 2011; Riedel et al., 2010a), wie auch schon bei van der Hoek et al.

## Diskussion

konnte innerhalb dieser Regressionsanalyse kein Einfluss des Geschlechts festgestellt werden (van der Hoek et al., 2011). Auch das Alter eignete sich nicht als Prädiktor. Während andere Studien eine Assoziation mit einem jüngeren Alter (Ehrt et al., 2007) beobachteten, konnte dies auch bei Riedel et al. nicht bestätigt werden (Riedel et al., 2010b). Die Dauer der Parkinson-Erkrankung war nicht mit einer depressiven Symptomatik assoziiert, obwohl eine Assoziation in anderen Studien zu finden ist (Chendo et al., 2022; Farabaugh et al., 2011). Der Einschluss von Patienten mit leichtgradiger Symptomatik durch den verwendeten Cut-Off-Wert von 10 Punkten im BDI könnte die abweichenden Ergebnisse erklären. So war bei Chendo et al. eine Assoziation der Erkrankungsdauer mit dem Auftreten einer Major Depression berichtet worden (Chendo et al., 2022). Ein Zusammenhang zwischen einem rechts- oder linksseitigen Hemiparkinsonismus und einem BDI  $\geq 10$  Punkte ließ sich ebenfalls nicht beobachten, in der Literatur wurde sowohl für einen rechts- als auch für einen linksseitigen Hemiparkinsonismus ein Zusammenhang gezeigt (Ehrt et al., 2007; Leentjens et al., 2002). Auch für die verschiedenen Verlaufsformen ergab sich keine erhöhte Chance für die Entwicklung einer depressiven Symptomatik. Während sich einige Autoren für eine Assoziation zwischen nicht Tremor-dominanten Typen aussprachen (Reijnders et al., 2009; Weintraub et al., 2015), wurde von anderen eine Assoziation mit dem Tremordominanz-Typ beobachtet (van der Hoek et al., 2011). Aktuelle Studien konnten zeigen, dass die Einteilung in die verschiedenen Subtypen nicht konsistent ist, sodass eine genauere Definition der Subtypen für zukünftige Studien gefordert wurde (Erro et al., 2019; Simuni et al., 2016; von Coelln et al., 2021). Die inkonsistente Einteilung mit mangelnder zeitlicher Stabilität kann auch die abweichenden Ergebnisse in Bezug auf den Zusammenhang mit einer depressiven Symptomatik erklären. Der PIGD-Score eignete sich ebenfalls nicht als Prädiktor für depressive Symptome, obwohl eine Assoziation mit einer axialen Symptomatik vorbeschrieben wurde (Burn et al., 2012; Factor et al., 2011; Papapetropoulos et al., 2006) und diese bei Vorliegen einer milden depressiven Symptomatik untersucht wurde (Lord et al., 2013). Zur Untersuchung der *Activities of daily living* (ADL) wurde in einigen Studien der zweite Teil des UPDRS verwendet. Auch für die Schwere der Einschränkung der ADL gemessen am UPDRS II konnte in dieser Analyse kein erhöhtes Risiko für das Auftreten depressiver Symptome gezeigt werden. Zuvor war ein Zusammenhang beschrieben worden (Holroyd et al., 2005; Lawrence et al., 2014; Ravina et al., 2007), wobei häufig die depressive Symptomatik als

## Diskussion

Prädiktor für eine vermehrte Einschränkung der ADL untersucht worden war. In der Literatur wird beschrieben, dass depressive Symptome bei IPS-Patienten mit kognitiven Defiziten bis hin zur demenziellen Entwicklung einhergehen können (Fernandez et al., 2009; Jones et al., 2016; Ou et al., 2018; Pirogovsky-Turk et al., 2017; Riedel et al., 2010a; Uekermann et al., 2003). Innerhalb dieser Analyse konnte ein *Mild Cognitive Impairment* (MoCA  $\leq 26$  Punkte) nicht als Prädiktor für eine depressive Symptomatik identifiziert werden. Dabei sollte beachtet werden, dass der MoCA vor allem als Screening-Instrument dient und eine ausführliche neuropsychologische Testung nicht ersetzen kann (Chou et al., 2014). Weintraub et al. wiesen darauf hin, dass die Prävalenz kognitiver Defizite bei Patienten mit Parkinson-Syndrom deutlich niedriger ist, wenn statt eines MoCA mit einem Cut-Off-Wert von  $\leq 26$  Punkten eine neuropsychologische Test-Batterie angewendet wurde (9 % der getesteten Personen statt 22 %) (Weintraub et al., 2015). Viele der zuvor genannten Studien führten daher eine ausführliche neuropsychologische Testung durch. Da ein MCI bei IPS-Patienten insgesamt häufig ist (Aarsland et al., 2017) und auch bei den hier untersuchten Teilnehmern häufig auftrat (etwa 50 % der Teilnehmer wiesen einen MoCA-Gesamtwert von  $\leq 26$  Punkte auf), ist es möglich, dass ein Screening mittels MoCA nicht geeignet ist, um einen Zusammenhang mit einer depressiven Symptomatik darzustellen.

Die häufig beschriebene Assoziation zwischen Schweregrad der Erkrankung gemessen an den *Hoehn & Yahr*-Stadien und Depression (Althaus et al., 2008; Riedel et al., 2010b; Sagna et al., 2014) zeigte sich auch in dieser Analyse mit einer OR (Odd's Ratio) von 2,1. Hier muss jedoch beachtet werden, dass die Teilnehmer überwiegend ein *Hoehn & Yahr*-Stadium  $\leq 3$  und in der *Schwab & England*-Skala einen Wert von  $\geq 70$  % aufwiesen, sodass eine Beurteilung der Assoziation bei einem weiter fortgeschrittenen IPS nicht sicher möglich ist.

Innerhalb der binär logistischen Regression konnte der UPDRS III-Gesamtwert nicht als Prädiktor für eine depressive Symptomatik identifiziert werden, gleichzeitig zeigte sich auch innerhalb der linearen Regressionsanalyse kein Einfluss der depressiven Symptomatik (BDI  $\geq 10$  Punkte) auf den UPDRS III-Gesamtwert. Nach einer Adjustierung für Kovarianten konnten auch bei Ravina et al. kein Einfluss depressiver Symptome auf den motorischen Teil des UPDRS beobachtet werden (Ravina et al., 2007), weitere Studien konnten ebenfalls keinen Zusammenhang belegen (Bega et al., 2015; Liao et al., 2021). Eine vermehrte

## Diskussion

motorische Einschränkung bei depressiven IPS-Patienten wurde jedoch wiederholt berichtet, da andere Studien negative Auswirkungen auf den UPDRS III feststellen konnten (Lubomski et al., 2020; Ng et al., 2015; Papapetropoulos et al., 2006). Die heterogenen Studiendesigns wie auch die variierenden Einschlusskriterien können die widersprüchlichen Ergebnisse erklären. Gleichzeitig sind die Ergebnisse der UPDRS III abhängig von der Mitarbeit des Patienten und des Untersuchers, je nach Untersuchungssituation kann gegebenenfalls eine geringere Mitarbeit bei gleichzeitig vorliegenden depressiven Symptomen zu schlechteren Werten im UPDRS III führen.

Für die Schwere einer Tagesschläfrigkeit gemessen am ESS erwies sich der Zusammenhang mit einer depressiven Symptomatik als signifikant, für die Schwere einer Schlafstörung gemessen am PDSS ergab sich für die Assoziation mit einer depressiven Symptomatik ein signifikanter Wert. Insomnie wie auch eine vermehrte Tagesschläfrigkeit sind beim IPS typische nicht-motorische Symptome (Suzuki, 2021), sie sind häufig und beeinträchtigen die Lebensqualität (Santos-García et al., 2021). Die Ursachen sind vielfältig, neben Komorbiditäten wie eine REM-Schlafverhaltensstörung oder ein Restless-Legs-Syndrom können auch die Antiparkinsonika oder die zugrundeliegende Neurodegeneration den Schlaf negativ beeinflussen (Suzuki, 2021). Eine Assoziation mit depressiven Symptomen wurde bereits beschrieben, Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Schwere der Schlafstörungen und der Schwere der depressiven Symptomatik zeigen (Borek et al., 2006; Kay et al., 2018). Auch das gleichzeitige Auftreten mit einer exzessiven Tagesschläfrigkeit wurde berichtet (Wen et al., 2017). Es ist jedoch nicht überraschend, dass eine Assoziation gezeigt werden kann, da Schlafstörungen sowohl gemäß der ICD-10 wie auch dem DSM-IV und -V zu den Diagnosekriterien einer Depression zählen. Es ist ein gutes Beispiel dafür, wie Symptome des IPS mit Symptomen einer Depression überlappen und so die Diagnosestellung erschweren können. Eine exzessive Tagesschläfrigkeit kann verschiedene Ursachen haben und der ESS wurde nicht speziell für IPS-Patienten entwickelt. Der PDSS jedoch wurde auf das IPS mit seinen Begleiterscheinungen abgestimmt und es werden IPS-typische Symptome wie Nykturie, Dystonien, Tremor oder nächtliche Krämpfe abgefragt. Gerade diese Faktoren haben bei Parkinson-Patienten einen negativen Einfluss auf den Nachtschlaf (Dhawan et al., 2006). Daher ist es möglich, dass die Ergebnisse des PDSS nicht nur den Symptomen einer Depression entsprechen, sondern auf einen Zusammenhang zwischen Depression und Parkinson-typischen Schlafstörungen hinweisen.

## Diskussion

Bei gleichzeitigem Vorliegen einer depressiven Symptomatik (BDI  $\geq 10$  Punkte) ergab sich gemessen am ESS eine klinisch relevante Tagesschläfrigkeit bei 64,7 % der Teilnehmer, klinisch relevante Schlafstörungen gemessen am PDSS traten bei 71,1 % der Teilnehmer auf. Insgesamt zeigte sich bei 50,3 % der Teilnehmer eine relevante exzessive Tagesschläfrigkeit und bei 49,9 % relevante Schlafstörungen. Auch in der Literatur wurde beschrieben, dass Schlafstörungen beziehungsweise eine Tagesschläfrigkeit bei etwa 40 % der untersuchten Parkinson-Patienten auftraten (Kumar et al., 2002; Verbaan et al., 2008). Im Vergleich zeigten Patienten mit depressiven Symptomen also deutlich häufiger relevante Schlafstörungen. Der vermehrte Einsatz von Mirtazapin als Antidepressivum mit sedierenden Eigenschaften ist also naheliegend. Auch für die Therapie von Schlafstörungen mit Mirtazapin gibt es jedoch keine Empfehlung des MDS-Komitees (Seppi et al., 2019), lediglich in der spanischen Literatur findet sich eine Empfehlung eines Expertenkonsensus (Peña et al., 2016).

### 4.4 Limitationen

Während die EPIPARK-Studie eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie darstellt, wurden innerhalb dieser Arbeit nur die erhobenen Daten der Erstuntersuchung analysiert. Damit entspricht diese Arbeit am ehesten einer Querschnittstudie. Dementsprechend ergeben sich für eine Querschnittstudie typische Limitationen. Aufgrund der einmaligen Untersuchung kann der Verlauf der depressiven Symptomatik nicht beschrieben werden, des Weiteren kann die Beziehung zwischen Ursache und Wirkung der assoziierten Faktoren nicht geklärt werden. Darüber hinaus ist es möglich, dass der gewählte Untersuchungszeitpunkt und die untersuchte Population nicht repräsentativ sind.

Die EPIPARK-Studie konnte mithilfe der systematischen Zufallsstichprobe vom 10000 Lübeckern sowie der Rekrutierung von IPS-Patienten an den beteiligten Kliniken eine relativ hohe Fallzahl erreichen. Dies erlaubte eine aussagekräftige Analyse verschiedener Faktoren. Die systematische Zufallsstichprobe hatte zum Ziel, die Gesamtbevölkerung möglichst repräsentativ darzustellen. Von den 10000 kontaktierten Personen antworteten nur 4793 Personen mit Angabe ihrer Telefonnummer und 174 Teilnehmer erschienen trotz des vereinbarten Termins nicht zur Erstuntersuchung, sodass eine Schweigeverzerrung (*non-response bias*) möglich ist. Bei eingeschränkten Kapazitäten konnten nicht alle



## Diskussion

Personen, die geantwortet hatten, untersucht werden. Die Kontaktaufnahme zur Terminvereinbarung erfolgte daraufhin erneut nach dem Zufallsprinzip. Aufgrund der niedrigen Teilnehmerzahl wurden weitere IPS-Patienten an beteiligten Kliniken und Arztpraxen rekrutiert, sodass die PS-Gruppe im Verlauf wiederum nicht mehr einer Zufallsstichprobe entspricht.

Um die Gruppen miteinander vergleichen zu können, wurden für die Kohorte zunächst Teilnehmer im Alter von 50-79 Jahren untersucht, da ein IPS eher im fortgeschrittenen Alter auftritt. Mit der zusätzlichen Rekrutierung wurden die Altersgrenzen jedoch auf 37 bis 88 Jahre erweitert. Auf der einen Seite konnte man so die Fallzahl der PS-Gruppe erhöhen, auf der anderen Seite werden so jedoch Teilnehmer in verschiedenen Lebensphasen miteinander verglichen. Dies ist bei der Untersuchung von depressiven Symptomen nicht unerheblich. So wurde zum Beispiel berichtet, dass in der Gesamtbevölkerung eine depressive Symptomatik bei Personen im Alter von 45-59 Jahren signifikant häufiger auftritt als bei anderen Altersgruppen (Arias de la Torre et al., 2021). Für die Erfassung depressiver Symptome wurden die IPS-Patienten nicht nach Alter bei Teilnahme, Erkrankungsalter oder Dauer der Erkrankung aufgeteilt, sondern die Prävalenz in der gesamten Gruppe ermittelt. Andere Studien hingegen teilten die Teilnehmer in Subgruppen auf, was die Vergleichbarkeit der Studien einschränken kann.

Die Teilnahme an der EPIPARK-Studie erfolgte auf freiwilliger Basis. Innerhalb der Erstuntersuchung sollten verschiedene Fragebogen ausgefüllt werden und es wurde neben einer körperlichen Untersuchung zur Erhebung des UPDRS III auch beispielsweise eine sonografische Untersuchung der Substantia nigra durchgeführt. Des Weiteren wurden Folgeuntersuchungen nach einem Jahr geplant. Der Umfang der Untersuchungen kann die Teilnahmebereitschaft in der Hinsicht beeinflusst haben, als dass Personen mit schweren depressiven Symptomen, einer stark ausgeprägten Einschränkung der Mobilität oder auch einer weiter fortgeschrittenen Parkinsonerkrankung der Studie fernblieben. Höhere Prävalenzen einer mittelschweren oder auch schweren Symptomatik in den verschiedenen Gruppen sind daher durchaus möglich. Für eine Untersuchung assoziierter Faktoren einer Major Depression oder auch zur Durchführung eines Chi-Quadrat-Tests war die Teilnehmerzahl mit ausgeprägten Symptomen zu klein. Bezüglich der IPS-Patienten fällt auf, dass Patienten mit einem *Hoehn & Yahr*-Stadium 4 oder 5 kaum vertreten sind, die meisten Teilnehmer wiesen über 70 % in der *Schwab & England*-Skala auf. Über die

## Diskussion

Prävalenz depressiver Symptomatik bei Personen mit fortgeschrittenem IPS kann somit keine Aussage gemacht werden, in der Literatur werden höhere Prävalenzen beschrieben (Hommel et al., 2020).

Auch Personen mit möglicher demenzieller Entwicklung, dessen Einschätzung mittels MoCA erfolgte, wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da die Einschätzung vieler nicht-motorischer Symptome anhand von Fragebogen, die von den Teilnehmern selbst ausgefüllt werden mussten, erfolgte. Somit wird diese Gruppe von Personen innerhalb der Studie nicht widerspiegelt.

Ein Vorteil der EPIPARK-Studie ist die Verwendung standardisierter Fragebogen, von denen viele auch in der deutschen Version für IPS-Patienten validiert wurden. Leider zeigte sich, dass einige Teilnehmer die Fragebogen nicht vollständig beantwortet hatten, sodass sie aus der Analyse ausgeschlossen werden mussten.

Die Untersuchungen wurden von erfahrenen Untersuchern durchgeführt, die auf Bewegungsstörungen spezialisiert sind. Dennoch sind Abweichungen der Ergebnisse zum Beispiel bezüglich der UPDRS III möglich, da Symptome je nach Untersucher anders eingeschätzt werden können. Der Einsatz der UPDRS III bei den Teilnehmern ohne IPS erlaubte es, eine Gruppe von Personen mit ähnlichen motorischen Beeinträchtigungen bei gleichzeitigem Vorliegen verschiedener Vorerkrankungen mit den IPS-Patienten zu vergleichen, was einen Vorteil der EPIPARK-Studie darstellt. Dennoch ist die UPDRS nicht für die Anwendung bei anderen Erkrankungen validiert und wird nicht regelmäßig zur Erfassung einer motorischen Einschränkung verwendet. Die individuelle Einteilung der Studiengruppen kann die Vergleichbarkeit mit anderen Studien wie auch die Replizierbarkeit einschränken.

Bei der Erfassung der Vormedikation und der Vordiagnosen bezüglich einer Depression in der Vorgeschichte wie auch der somatischen Erkrankungen muss eine mögliche Erinnerungsverzerrung beachtet werden (*recall bias*). Zwar sollten alle Teilnehmer möglichst aktuelle und durch einen Arzt erstellte Medikamentenpläne mitbringen. Dennoch fällt auf, dass sowohl viele der erfassten Vorerkrankungen wie auch eine antidepressive Medikation am häufigsten in der PS-Gruppe zu verzeichnen sind. Wie schon zuvor erwähnt, kann es sein, dass im Rahmen der zusätzlichen Rekrutierung von IPS-Patienten durch die beteiligten Kliniken und Arztpraxen die Auflistung der

## Diskussion

Vorerkrankungen und der Vormedikation für die Teilnahme noch einmal aktualisiert wurde.

Des Weiteren kann die anhaltende Stigmatisierung von psychiatrischen Erkrankungen in der Gesellschaft dazu führen, dass psychische Auffälligkeiten weniger offen angegeben werden.

Bezüglich der analysierten Faktoren, die mit einer depressiven Symptomatik beim IPS assoziiert werden, deckt diese Arbeit nur einen Teil der in der Literatur vorbeschriebenen Faktoren ab. Die Modellgüte wurde sowohl für die logistische wie auch für die lineare Regression ermittelt. Bezüglich der logistischen Regression mit der abhängigen Variable „Depressive Symptomatik“ betrug Nagelkerkes R-Quadrat 0,315, das Modell konnte somit 31,5 % der Varianz erklären. Dies zeigt, dass weitere Faktoren mit dem Auftreten einer depressiven Symptomatik assoziiert sind. Vor allem mögliche psychosoziale Risikofaktoren wurden innerhalb der EPIPARK-Studie nicht erfasst. Andere Faktoren waren nur bei einem Teil der Beteiligten dokumentiert worden, sodass sich für eine Regressionsanalyse eine zu geringe Fallzahl ergab und eine Einschränkung auf eine bestimmte Anzahl von Faktoren notwendig war. Für die lineare Regression mit der abhängigen Variablen „Gesamtwert im UPDRS III“ betrug das korrigierte R-Quadrat 0,111. Das Ziel der Analyse war vor allem die Frage, ob sich eine depressive Symptomatik überhaupt auf den Gesamtwert des UPDRS III auswirkt.

Innerhalb dieser Arbeit wurde das Auftreten einer depressiven Symptomatik beim IPS untersucht. Es ist wichtig hervorzuheben, dass eine depressive Symptomatik nicht unbedingt der Diagnose einer Depression entspricht. Für die Feststellung einer depressiven Symptomatik wurde lediglich der BDI verwendet, eine psychiatrische Anamnese beziehungsweise Untersuchung wurde innerhalb der EPIPARK-Studie nicht durchgeführt. Dementsprechend kann auch keine Aussage bezüglich der Verlaufsform gemacht werden. Ebenso wurden psychiatrische wie auch neuropsychiatrische Komorbiditäten oder Differentialdiagnosen nicht vollständig erfasst. Die Teilnehmer wurden bezüglich einer vorbestehenden Diagnose einer Depression befragt, jedoch muss auch hier, wie bereits erwähnt, beachtet werden, dass nicht erfasst wurde, unter welchen Umständen die Diagnose gestellt worden war.

#### 4.5 Schlussfolgerung

Wie auch in Studien zuvor konnte erneut gezeigt werden, dass bei IPS-Patienten eine leichtgradige depressive Symptomatik häufig auftritt. Dennoch trat eine depressive Symptomatik bei IPS-Patienten nicht häufiger auf als bei anderen Personen mit Erkrankungen, die die Bewegung einschränken. Bezüglich der Vordiagnosen oder auch einer ausgeprägteren Symptomatik mit einem BDI  $\geq 15$  Punkte konnten keine Unterschiede mehr zwischen den vier Gruppen beobachtet werden. Es ist somit möglich, dass der direkte Einfluss der IPS-spezifischen neurodegenerativen Prozesse auf die Stimmungslage überschätzt wird und eher die motorische Beeinträchtigung und die sich daraus ergebenden Einschränkungen im Alltag oder das Vorliegen einer einschränkenden Erkrankung generell ausschlaggebend sind für eine depressive Symptomatik. Darüber hinaus konnten einige Parkinson-typische assoziierte Faktoren nicht bestätigt werden, sodass möglicherweise eher psychosoziale Faktoren Einfluss auf die Entstehung depressiver Symptome nehmen. Weitere Studien wären jedoch notwendig, um diese Hypothese zu bestätigen, vor allem auch in Hinblick auf eine mittelschwere oder schwere depressive Symptomatik, die aufgrund der kleinen Fallzahl innerhalb dieser Arbeit nicht bewertet werden konnte.

68,9 % der IPS-Patienten mit einer depressiven Symptomatik wiesen keine Vordiagnose einer Depression auf, sodass es möglich ist, dass depressive Symptome bei IPS-Patienten weiterhin häufig nicht erkannt werden. Antidepressiva wurden in der PS-Gruppe zwar häufiger eingenommen als in den anderen Gruppen. Dennoch erhielt über die Hälfte der IPS-Patienten mit depressiver Symptomatik keine pharmakologische Therapie mit Antidepressiva, was darauf hindeuten kann, dass depressive Symptome weiterhin nicht ausreichend berücksichtigt werden. Gleichzeitig entsprach die antidepressive Therapie häufig nicht den Empfehlungen des MDS-Komitees und trotz der Einnahme von Antidepressiva wiesen einige IPS-Patienten weiterhin depressive Symptome auf, sodass die antidepressive Therapie gegebenenfalls noch optimiert werden könnte. Um die Versorgungssituation von IPS-Patienten mit depressiven Symptomen jedoch genauer darzustellen, müssten weitere Therapieoptionen wie beispielsweise eine Verhaltenstherapie berücksichtigt werden. Bedenkt man den möglichen Einfluss der motorischen Einschränkungen auf die Stimmungslage, würde es sich auch lohnen, physio-

## Diskussion

und ergotherapeutische Maßnahmen wie auch eine psychosoziale Beratung in die antidepressive Behandlung miteinzubeziehen und weiter zu untersuchen, dies gilt auch für Personen mit anderen bewegungseinschränkenden Erkrankungen.

Eine relevante Tagesschläfrigkeit wie auch relevante Schlafstörungen, welche in Zusammenhang mit IPS-typischen Symptomen auftreten, waren mit dem Vorliegen einer depressiven Symptomatik assoziiert und traten sehr häufig gemeinsam mit dieser auf. Mithilfe einer Querschnittstudie kann nicht geklärt werden, welcher Faktor die Ursache ist. Dennoch sollte der Zusammenhang in der Praxis berücksichtigt werden, da sich gegebenenfalls die Therapie eines Faktors auch positiv auf die anderen nicht-motorischen Symptome auswirken könnte.

## 5 Zusammenfassung

Eine depressive Symptomatik kommt im Rahmen eines idiopathischen Parkinson-Syndroms häufig vor und stellt ein nicht-motorisches Symptom dar. Dennoch wird sie oft nicht erkannt und nicht therapiert. Pathophysiologisch wird im Rahmen der Neurodegeneration von einer monoaminergen und katecholaminergen Dysfunktion ausgegangen.

Mithilfe der Daten der EPIPARK-Studie sollte die Häufigkeit einer depressiven Symptomatik in vier Gruppen ermittelt werden, bei  $\geq 10$  Punkten im Beck-Depressions-Inventar wurde von einer depressiven Symptomatik ausgegangen. Eine depressive Symptomatik fand sich bei 44,5 % der Parkinson-Patienten und war überwiegend leichtgradig. Sie trat signifikant häufiger auf als bei gesunden Kontrollen, jedoch nicht häufiger als bei Teilnehmern mit anderen die Bewegung einschränkenden Erkrankungen oder milden Parkinson-ähnlichen Zeichen. Bezüglich einer ausgeprägteren Symptomatik oder Diagnosen einer Depression in der Vorgeschichte zeigten die vier Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Trotzdem wurden Parkinson-Patienten signifikant häufiger mit Antidepressiva therapiert, wobei dennoch über 70 % der Betroffenen mit depressiven Symptomen keine pharmakologische Therapie erhielten. Des Weiteren wurden häufig Präparate verwendet, deren Einsatz bei Parkinson-Patienten nicht untersucht wurde. 68,9 % der Parkinson-Patienten mit depressiver Symptomatik hatten keine Vordiagnose einer Depression. Der Zusammenhang einiger vorbeschriebener Parkinson-typischer Faktoren wie Hemiparkinsonismus, axiale Symptomatik, Erkrankungsdauer, Schwere der motorischen Symptomatik gemessen am UPDRS III, Einschränkungen alltäglicher Aktivitäten gemessen am UPDRS II sowie Vorliegen leichter kognitiver Defizite mit einer depressiven Symptomatik konnte nicht bestätigt werden. Es fand sich jedoch eine Assoziation mit der Schwere der Erkrankung gemessen am *Hoehn & Yahr*-Stadium sowie einer relevanten Tagesschläfrigkeit gemessen am ESS und relevanten Schlafstörungen gemessen am PDSS. Ein Zusammenhang mit dem Alter und Geschlecht ließ sich nicht beobachten.

Eine depressive Symptomatik tritt bei Parkinson-Patienten häufig auf, ist jedoch weniger spezifisch als bisher angenommen. Es ergaben sich erneut Hinweise, dass depressive Symptome häufig nicht erkannt und nicht therapiert werden. Depressive Symptome gehen häufig mit Parkinson-typischen Schlafstörungen einher.

## 6 Literaturverzeichnis

- Aarsland, D., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K.R., Ffytche, D.H., Weintraub, D., Ballard, C., 2017. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.* 13, 217–231.
- Althaus, A., Becker, O.A., Spottke, A., Dengler, R., Schneider, F., Kloss, M., Eggert, K., Oertel, W.H., Dillmann, U., Herting, B., Classen, J., Dodel, R., 2008. Frequency and treatment of depressive symptoms in a Parkinson's disease registry. *Parkinsonism Relat. Disord.* 14, 626–632.
- Arias de la Torre, J., Vilagut, G., Ronaldson, A., Dregan, A., Ricci-Cabello, I., Hatch, S.L., Serrano-Blanco, A., Valderas, J.M., Hotopf, M., Alonso, J., 2021. Prevalence and age patterns of depression in the United Kingdom. A population-based study. *Journal of Affective Disorders* 279, 164–172.
- Balestrino, R., Schapira, A.H.V., 2020. Parkinson disease. *Eur. J. Neurol.* 27, 27–42.
- Ballanger, B., Klinger, H., Eche, J., Lerond, J., Vallet, A.-E., Le Bars, D., Tremblay, L., Sgambato-Faure, V., Broussolle, E., Thobois, S., 2012. Role of serotonergic 1A receptor dysfunction in depression associated with Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 27, 84–89.
- Barbui, C., Cipriani, A., Patel, V., Ayuso-Mateos, J.L., van Ommeren, M., 2011. Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 198, 11–16, sup 1.
- Bargiotas, P., Ntafouli, M., Lachenmayer, M.L., Krack, P., Schüpbach, W.M.M., Bassetti, C.L.A., 2019. Apathy in Parkinson's disease with REM sleep behavior disorder. *J. Neurol. Sci.* 399, 194–198.
- 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, 573–580.
- Barone, P., Santangelo, G., Morgante, L., Onofri, M., Meco, G., Abbruzzese, G., Bonuccelli, U., Cossu, G., Pezzoli, G., Stanzione, P., Lopiano, L., Antonini, A., Tinazzi, M., 2015. A randomized clinical trial to evaluate the effects of rasagiline on depressive symptoms in non-demented Parkinson's disease patients. *Eur. J. Neurol.* 22, 1184–1191.
- Barone, P., Scarzella, L., Marconi, R., Antonini, A., Morgante, L., Bracco, F., Zappia, M., Musch, B., Depression/Parkinson Italian Study Group, 2006. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J. Neurol.* 253, 601–607.
- Beach, T.G., Adler, C.H., Sue, L.I., Vedders, L., Lue, L., White lli, C.L., Akiyama, H., Caviness, J.N., Shill, H.A., Sabbagh, M.N., Walker, D.G., Arizona Parkinson's Disease Consortium, 2010. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 119, 689–702.

## Literaturverzeichnis

- Beck, A.T., Steer, R.A., Ball, R., Ranieri, W., 1996. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J. Pers. Assess.* 67, 588–597.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., 1961. An Inventory for Measuring Depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 4, 561–571.
- Becker, C., Brobert, G.P., Johansson, S., Jick, S.S., Meier, C.R., 2011. Risk of incident depression in patients with Parkinson disease in the UK. *Eur. J. Neurol.* 18, 448–453.
- Bega, D., Luo, S., Fernandez, H., Chou, K., Aminoff, M., Parashos, S., Walker, H., Russell, D.S., Christine, C.W., Dhall, R., Singer, C., Bodis-Wollner, I., Hamill, R., Truong, D., Mari, Z., Glazmann, S., Huang, M., Houston, E., Simuni, T., 2015. Impact of Depression on Progression of Impairment and Disability in Early Parkinson's Disease. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2, 371–378.
- Berg, D., Postuma, R.B., Adler, C.H., Bloem, B.R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C.G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A.E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C.W., Poewe, W., Stern, M., Deuschl, G., 2015. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 30, 1600–1611.
- Blanchflower, D.G., Oswald, A.J., 2011. Antidepressants and age. IZA Discussion Papers, No. 5785. Institute for the Study of Labor (IZA), Bonn.
- Blin, P., Dureau-Pournin, C., Foubert-Samier, A., Grolleau, A., Corbillon, E., Jové, J., Lassalle, R., Robinson, P., Poutignat, N., Droz-Perroteau, C., Moore, N., 2015. Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. *Eur. J. Neurol.* 22, 464–471.
- Bloem, B.R., Marinus, J., Almeida, Q., Dibble, L., Nieuwboer, A., Post, B., Ruzicka, E., Goetz, C., Stebbins, G., Martinez-Martin, P., Schrag, A., Movement Disorders Society Rating Scales Committee, 2016. Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 31, 1342–1355.
- Bohnen, N.I., Kaufer, D.I., Hendrickson, R., Constantine, G.M., Mathis, C.A., Moore, R.Y., 2007. Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78, 641–643.
- Borek, L.L., Kohn, R., Friedman, J.H., 2006. Mood and sleep in Parkinson's disease. *J. Clin. Psychiatry* 67, 958–963.
- Borghammer, P., 2021. The  $\alpha$ -Synuclein Origin and Connectome Model (SOC Model) of Parkinson's Disease: Explaining Motor Asymmetry, Non-Motor Phenotypes, and Cognitive Decline. *J. Park. Dis.* 11, 455–474.
- Borghammer, P., Van Den Berge, N., 2019. Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis. *J. Park. Dis.* 9, S281–S295.
- Braak, H., Del Tredici, K., Bratzke, H., Hamm-Clement, J., Sandmann-Keil, D., Rüb, U., 2002. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with



## Literaturverzeichnis

- idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J. Neurol.* 249 Suppl 3, III/1-5.
- Braak, Heiko, Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R.A.I., Jansen Steur, E.N.H., Braak, E., 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 24, 197–211.
- Braak, H., Rüb, U., Gai, W.P., 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. Vienna Austria* 1996 110, 517–536.
- Breen, D.P., Halliday, G.M., Lang, A.E., 2019. Gut-brain axis and the spread of  $\alpha$ -synuclein pathology: Vagal highway or dead end? *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 34, 307–316.
- Brown, R.G., MacCarthy, B., Gotham, A.M., Der, G.J., Marsden, C.D., 1988. Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up of 132 cases. *Psychol. Med.* 18, 49–55.
- Brundin, P., Melki, R., 2017. Prying into the Prion Hypothesis for Parkinson's Disease. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 37, 9808–9818.
- Brys, M., Fox, M.D., Agarwal, S., Biagioni, M., Dacpano, G., Kumar, P., Pirraglia, E., Chen, R., Wu, A., Fernandez, H., Shukla, A.W., Lou, J.-S., Gray, Z., Simon, D.K., Rocco, A.D., Pascual-Leone, A., 2016. Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson disease: A randomized trial. *Neurology* 87, 1907–1915.
- Buchanan, S.M., Richards, M., Schott, J.M., Schrag, A., 2021. Mild Parkinsonian Signs: A Systematic Review of Clinical, Imaging, and Pathological Associations. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 36, 2481–2493.
- Burn, D.J., Landau, S., Hindle, J.V., Samuel, M., Wilson, K.C., Hurt, C.S., Brown, R.G., PROMS-PD Study Group, 2012. Parkinson's disease motor subtypes and mood. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 27, 379–386.
- Busch, M.A., Maske, U.E., Ryl, L., Schlack, R., Hapke, U., 2013. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56, 733–739.
- Callesen, M.B., Weintraub, D., Damholdt, M.F., Møller, A., 2014. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: prevalence, depression, and personality. *Parkinsonism Relat. Disord.* 20, 22–26.
- Cattaneo, C., Müller, T., Bonizzoni, E., Lazzeri, G., Kottakis, I., Keywood, C., 2017. Long-Term Effects of Safinamide on Mood Fluctuations in Parkinson's Disease. *J. Park. Dis.* 7, 629–634.
- Ceravolo, R., Nuti, A., Piccinni, A., Dell'Agnello, G., Bellini, G., Gambaccini, G., Dell'Osso, L., Murri, L., Bonuccelli, U., 2000. Paroxetine in Parkinson's disease: effects on motor and depressive symptoms. *Neurology* 55, 1216–1218.

## Literaturverzeichnis

- Chang, Y.-P., Lee, M.-S., Wu, D.-W., Tsai, J.-H., Ho, P.-S., Lin, C.-H.R., Chuang, H.-Y., 2020. Risk factors for depression in patients with Parkinson's disease: A nationwide nested case-control study. *PloS One* 15, e0236443.
- Charcot, J., 1872. De la paralysie agitante. In *Oeuvres Complètes (t1) Leçons sur les maladies du système nerveux (pp.155-188)*. A Delahaye, Paris.
- Chaudhuri, K.R., Pal, S., DiMarco, A., Whately-Smith, C., Bridgman, K., Mathew, R., Pezzela, F.R., Forbes, A., Högl, B., Trenkwalder, C., 2002. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 73, 629–635.
- Chendo, I., Silva, C., Duarte, G.S., Prada, L., Vian, J., Quintão, A., Voon, V., Ferreira, J.J., 2022. Frequency of Depressive Disorders in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis* 12, 1409–1418.
- Chou, K.L., Lenhart, A., Koeppe, R.A., Bohnen, N.I., 2014. Abnormal MoCA and normal range MMSE scores in Parkinson disease without dementia: cognitive and neurochemical correlates. *Parkinsonism Relat. Disord.* 20, 1076–1080.
- Ciurleo, R., Corallo, F., Bonanno, L., Lo Buono, V., Di Lorenzo, G., Versaci, R., Allone, C., Palmeri, R., Bramanti, P., Marino, S., 2018. Assessment of Duodopa® effects on quality of life of patients with advanced Parkinson's disease and their caregivers. *J. Neurol.* 265, 2005–2014.
- Costa, A.S., Fimm, B., Friesen, P., Soundjock, H., Rottschy, C., Gross, T., Eitner, F., Reich, A., Schulz, J.B., Nasreddine, Z.S., Reetz, K., 2012. Alternate-form reliability of the Montreal cognitive assessment screening test in a clinical setting. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 33, 379–384.
- Cui, J., Qin, Y., Tian, Y., Ge, X., Han, H., Yang, Z., Yu, H., 2021. Activities of daily living as a longitudinal moderator of the effect of autonomic dysfunction on anxiety and depression of Parkinson's patients. *Brain Behav.* 11, e2297.
- Dalrymple-Alford, J.C., MacAskill, M.R., Nakas, C.T., Livingston, L., Graham, C., Crucian, G.P., Melzer, T.R., Kirwan, J., Keenan, R., Wells, S., Porter, R.J., Watts, R., Anderson, T.J., 2010. The MoCA: Well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 75, 1717–1725.
- Dauwan, M., Begemann, M.J.H., Slot, M.I.E., Lee, E.H.M., Scheltens, P., Sommer, I.E.C., 2021. Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Neurol.* 268, 1222–1246.
- de la Riva, P., Smith, K., Xie, S.X., Weintraub, D., 2014. Course of psychiatric symptoms and global cognition in early Parkinson disease. *Neurology* 83, 1096–1103.
- DGN, 2016. S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Neurologie.
- Devos, D., Dujardin, K., Poirot, I., Moreau, C., Cottencin, O., Thomas, P., Destée, A., Bordet, R., Defebvre, L., 2008. Comparison of desipramine and citalopram

- treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 23, 850–857.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression, 2015. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015.
- Dhawan, V., Dhoat, S., Williams, A.J., Dimarco, A., Pal, S., Forbes, A., Tobías, A., Martinez-Martin, P., Chaudhuri, K.R., 2006. The range and nature of sleep dysfunction in untreated Parkinson's disease (PD). A comparative controlled clinical study using the Parkinson's disease sleep scale and selective polysomnography. *J. Neurol. Sci.* 248, 158–162.
- Dick, F.D., De Palma, G., Ahmadi, A., Scott, N.W., Prescott, G.J., Bennett, J., Semple, S., Dick, S., Counsell, C., Mozzoni, P., Haites, N., Wettinger, S.B., Mutti, A., Otelea, M., Seaton, A., Söderkvist, P., Felice, A., Geoparkinson study group, 2007. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup. Environ. Med.* 64, 666–672.
- Dissanayaka, N.N.W., Sellbach, A., Silburn, P.A., O'Sullivan, J.D., Marsh, R., Mellick, G.D., 2011. Factors associated with depression in Parkinson's disease. *J. Affect. Disord.* 132, 82–88.
- Dobkin, R.D., Mann, S.L., Weintraub, D., Rodriguez, K.M., Miller, R.B., St Hill, L., King, A., Gara, M.A., Interian, A., 2021. Innovating Parkinson's Care: A Randomized Controlled Trial of Telemedicine Depression Treatment. *Movement Disorders* 36, 2549–2558.
- Dobkin, R.D., Menza, M., Allen, L.A., Gara, M.A., Mark, M.H., Tiu, J., Bienfait, K.L., Friedman, J., 2011. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Am. J. Psychiatry* 168, 1066–1074.
- Dobkin, R.D., Rubino, J.T., Friedman, J., Allen, L.A., Gara, M.A., Menza, M., 2013. Barriers to mental health care utilization in Parkinson's disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 26, 105–116.
- Dörks, M., Hoffmann, F., Jobski, K., 2022. Antidepressant drug use and regional prescribing patterns in Germany: results from a large population-based study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 37, 185–192.
- Dorsey, E.R., Constantinescu, R., Thompson, J.P., Biglan, K.M., Holloway, R.G., Kieburtz, K., Marshall, F.J., Ravina, B.M., Schifitto, G., Siderowf, A., Tanner, C.M., 2007. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 68, 384–386.
- Egede, L.E., 2007. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *Gen. Hosp. Psychiatry* 29, 409–416.
- Ehmann, T.S., Beninger, R.J., Gawel, M.J., Riopelle, R.J., 1990. Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 3, 3–9.

## Literaturverzeichnis

- Ehrt, U., Brønnick, K., De Deyn, P.P., 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, 980–985.
- Ehrt, U., Brønnick, K., Leentjens, A.F.G., Larsen, J.P., Aarsland, D., 2006. Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 21, 252–258.
- Ehrt, U., Larsen, J.P., Aarsland, D., 2009. Pain and its relationship to depression in Parkinson disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* 17, 269–275.
- Elfil, M., Ahmed, N., Alapati, A., Bahekar, R., Kandil, M., Kim, C., Schaefer, S., Tinaz, S., Patel, A.S., de Figueiredo, J.M., Louis, E.D., Koo, B.B., 2020. Suicidal risk and demoralization in Parkinson disease. *J. Neurol.* 267, 966–974.
- Erro, R., Picillo, M., Amboni, M., Savastano, R., Scannapieco, S., Cuoco, S., Santangelo, G., Vitale, C., Pellecchia, M.T., Barone, P., 2019. Comparing postural instability and gait disorder and akinetic-rigid subtyping of Parkinson disease and their stability over time. *Eur. J. Neurol.* 26, 1212–1218.
- Factor, S.A., Steenland, N.K., Higgins, D.S., Molho, E.S., Kay, D.M., Montimurro, J., Rosen, A.R., Zabetian, C.P., Payami, H., 2011. Postural instability/gait disturbance in Parkinson's disease has distinct subtypes: an exploratory analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 564–568.
- Faik, J., 2018. Multikollinearität. In: Faik, J. (Hrsg.): *Statistik mit SPSS*. 1. Aufl., 396-401, Wiley, Weinheim.
- Fahn, S., Elton, R., 1987. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). In: *Recent Developments in Parkinson's Disease*, Vol 2.
- Farabaugh, A.H., Locascio, J.J., Yap, L., Fava, M., Bitran, S., Sousa, J.L., Growdon, J.H., 2011. Assessing depression and factors possibly associated with depression during the course of Parkinson's disease. *Ann. Clin. Psychiatry Off. J. Am. Acad. Clin. Psychiatr.* 23, 171–177.
- Fernandez, H.H., See, R.H., Gary, M.F., Bowers, D., Rodriguez, R.L., Jacobson, C., Okun, M.S., 2009. Depressive symptoms in Parkinson disease correlate with impaired global and specific cognitive performance. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 22, 223–227.
- Fleminger, S., 1991. Left-sided Parkinson's disease is associated with greater anxiety and depression. *Psychol. Med.* 21, 629–638.
- Forns, J., Pottegård, A., Reinders, T., Poblador-Plou, B., Morros, R., Brandt, L., Cainzos-Achirica, M., Hellfritsch, M., Schink, T., Prados-Torres, A., Giner-Soriano, M., Hägg, D., Hallas, J., Cortés, J., Jacquot, E., Deltour, N., Perez-Gutthann, S., Pladevall, M., Reutfors, J., 2019. Antidepressant use in Denmark, Germany, Spain, and Sweden between 2009 and 2014: Incidence and comorbidities of antidepressant initiators. *J. Affect. Disord.* 249, 242–252.

## Literaturverzeichnis

- Fournier, J.C., DeRubeis, R.J., Hollon, S.D., Dimidjian, S., Amsterdam, J.D., Shelton, R.C., Fawcett, J., 2010. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 303, 47–53.
- Frisina, P.G., Haroutunian, V., Libow, L.S., 2009. The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 15, 144–148.
- Frosini, D., Unti, E., Guidoccio, F., Del Gamba, C., Puccini, G., Volterrani, D., Bonuccelli, U., Ceravolo, R., 2015. Mesolimbic dopaminergic dysfunction in Parkinson's disease depression: evidence from a 123I-FP-CIT SPECT investigation. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 122, 1143–1147.
- Funkiewiez, A., Ardouin, C., Caputo, E., Krack, P., Fraix, V., Klinger, H., Chabardes, S., Foote, K., Benabid, A.-L., Pollak, P., 2004. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 834–839.
- Garlovsky, J.K., Overton, P.G., Simpson, J., 2016. Psychological Predictors of Anxiety and Depression in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J. Clin. Psychol.* 72, 979–998.
- Gelpi, E., Navarro-Otano, J., Tolosa, E., Gaig, C., Compta, Y., Rey, M.J., Martí, M.J., Hernández, I., Valldeoriola, F., Reñé, R., Ribalta, T., 2014. Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 29, 1010–1018.
- Giladi, N., Treves, T.A., Paleacu, D., Shabtai, H., Orlov, Y., Kandinov, B., Simon, E.S., Korczyn, A.D., 2000. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 107, 59–71.
- Goetz, C.G., 2011. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 1, a008862.
- Goetz, C.G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Stern, M.B., Tilley, B.C., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A.E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P.A., Nyenhuis, D., Olanow, C.W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J.A., Hilten, J.J.V., LaPelle, N., 2007. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov. Disord.* 22, 41–47.
- Goetz, C.G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Counsell, C., Giladi, N., Holloway, R.G., Moore, C.G., Wenning, G.K., Yahr, M.D., Seidl, L., Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease, 2004. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 19, 1020–1028.
- Goetz, C.G., Tilley, B.C., Shaftman, S.R., Stebbins, G.T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M.B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A.E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P.A., Nyenhuis, D., Olanow, C.W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J.A., van Hilten, J.J., LaPelle, N.,

- Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force, 2008. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 23, 2129–2170.
- Gotham, A.M., Brown, R.G., Marsden, C.D., 1986. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 49, 381–389.
- Goto, M., Kamagata, K., Hatano, T., Hattori, N., Abe, O., Aoki, S., Hori, M., Gomi, T., 2018. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased left hippocampal volume: correlation with the 15-item shortened version of the Geriatric Depression Scale. *Acta Radiol. Stockh. Swed.* 1987 59, 341–345.
- Gustafsson, H., Nordström, A., Nordström, P., 2015. Depression and subsequent risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *Neurology* 84, 2422–2429.
- Haasum, Y., Fastbom, J., Johnell, K., 2016. Use of antidepressants in Parkinson's disease: A Swedish register-based study of over 1.5 million older people. *Parkinsonism Relat. Disord.* 27, 85–88.
- Haehner, A., Hummel, T., Reichmann, H., 2014. A clinical approach towards smell loss in Parkinson's disease. *J. Park. Dis.* 4, 189–195.
- Härter, M., Baumeister, H., Reuter, K., Jacobi, F., Höfler, M., Bengel, J., Wittchen, H.-U., 2007. Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases. *Psychother. Psychosom.* 76, 354–360.
- He, M., Ma, J., Ren, Z., Zhou, G., Gong, P., Liu, M., Yang, X., Xiong, W., Wang, Q., Liu, H., Zhang, X., 2019. Association between activities of daily living disability and depression symptoms of middle-aged and older Chinese adults and their spouses: A community based study. *J. Affect. Disord.* 242, 135–142.
- Heinzel, S., Berg, D., Gasser, T., Chen, H., Yao, C., Postuma, R.B., MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease, 2019. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 34, 1464–1470.
- Hely, M.A., Morris, J.G.L., Reid, W.G.J., Trafficante, R., 2005. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 20, 190–199.
- Hendershott, T.R., Zhu, D., Llanes, S., Zabetian, C.P., Quinn, J., Edwards, K.L., Leverenz, J.B., Montine, T., Cholerton, B., Poston, K.L., 2019. Comparative Sensitivity of the MoCA and Mattis Dementia Rating Scale-2 in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 34, 285–291.
- Hesse, S., Meyer, P.M., Strecker, K., Barthel, H., Wegner, F., Oehlwein, C., Isaias, I.U., Schwarz, J., Sabri, O., 2009. Monoamine transporter availability in Parkinson's disease patients with or without depression. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 36, 428–435.

## Literaturverzeichnis

- Hilton, D., Stephens, M., Kirk, L., Edwards, P., Potter, R., Zajicek, J., Broughton, E., Hagan, H., Carroll, C., 2014. Accumulation of  $\alpha$ -synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 127, 235–241.
- Hoehn, M.M., Yahr, M.D., 1967. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17, 427–442.
- Höllerhage, M., 2019. Chapter Fifteen - Secondary parkinsonism due to drugs, vascular lesions, tumors, trauma, and other insults. In: Stamelou, M., Höglinger, G.U. (Hrsg.): *International Review of Neurobiology, Parkinsonism Beyond Parkinson's Disease*. 377–418, Academic Press.
- Holroyd, S., Currie, L.J., Wooten, G.F., 2005. Depression is associated with impairment of ADL, not motor function in Parkinson disease. *Neurology* 64, 2134–2135.
- Hommel, A.L.A.J., Meinders, M.J., Lorenzl, S., Dodel, R., Coelho, M., Ferreira, J.J., Laurens, B., Spampinato, U., Meissner, W., Rosqvist, K., Timpka, J., Odin, P., Wittenberg, M., Bloem PhD, B.R., Koopmans, R.T., Schrag, A., 2020. The Prevalence and Determinants of Neuropsychiatric Symptoms in Late-Stage Parkinsonism. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 7, 531–542.
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A.D., Duda, J.E., Xie, S.X., Stern, M.B., Weintraub, D., 2009. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* 73, 1738–1745.
- Hornykiewicz, O., 2008. Basic research on dopamine in Parkinson's disease and the discovery of the nigrostriatal dopamine pathway: the view of an eyewitness. *Neurodegener. Dis.* 5, 114–117.
- Horsager, J., Andersen, K.B., Knudsen, K., Skjærbæk, C., Fedorova, T.D., Okkels, N., Schaeffer, E., Bonkat, S.K., Geday, J., Otto, M., Sommerauer, M., Danielsen, E.H., Bech, E., Kraft, J., Munk, O.L., Hansen, S.D., Pavese, N., Göder, R., Brooks, D.J., Berg, D., Borghammer, P., 2020. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain J. Neurol.* 143, 3077–3088.
- Huang, C.-Q., Dong, B.-R., Lu, Z.-C., Yue, J.-R., Liu, Q.-X., 2010. Chronic diseases and risk for depression in old age: a meta-analysis of published literature. *Ageing Res. Rev.* 9, 131–141.
- Hughes, T.A., Ross, H.F., Mindham, R.H.S., Spokes, E.G.S., 2004. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol. Scand.* 110, 118–123.
- Ishihara, L., Brayne, C., 2006. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 113, 211–220.
- Jankovic, J., 2008. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 79, 368–376.
- Jellinger, K.A., 1991. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol. Chem. Neuropathol.* 14, 153–197.
- Johns, M.W., 1991. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540–545.

- Jones, J.D., Mangal, P., Lafo, J., Okun, M.S., Bowers, D., 2016. Mood Differences Among Parkinson's Disease Patients With Mild Cognitive Impairment. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 28, 211–216.
- Kalia, L.V., Kalia, S.K., McLean, P.J., Lozano, A.M., Lang, A.E., 2013.  $\alpha$ -Synuclein oligomers and clinical implications for Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 73, 155–169.
- Kasten, M., Brüggemann, N., Schmidt, A., Klein, C., 2010. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* 75, 478–479.
- Kasten, M., Hagenah, J., Graf, J., Lorwin, A., Vollstedt, E.-J., Peters, E., Katalinic, A., Raspe, H., Klein, C., 2013. Cohort Profile: a population-based cohort to study non-motor symptoms in parkinsonism (EPIPARK). *Int. J. Epidemiol.* 42, 128–128k.
- Kasten, M., Kertelge, L., Tadic, V., Brüggemann, N., Schmidt, A., van der Vegt, J., Siebner, H., Buhmann, C., Lencer, R., Kumar, K.R., Lohmann, K., Hagenah, J., Klein, C., 2012. Depression and quality of life in monogenic compared to idiopathic, early-onset Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 27, 754–759.
- Kay, D.B., Tanner, J.J., Bowers, D., 2018. Sleep disturbances and depression severity in patients with Parkinson's disease. *Brain and Behavior* 8, e00967.
- Keezer, M.R., Wolfson, C., Postuma, R.B., 2016. Age, Gender, Comorbidity, and the MDS-UPDRS: Results from a Population-Based Study. *Neuroepidemiology* 46, 222–227.
- Kertelge, L., Brüggemann, N., Schmidt, A., Tadic, V., Wisse, C., Dankert, S., Drude, L., van der Vegt, J., Siebner, H., Pawlack, H., Pramstaller, P.P., Behrens, M.I., Ramirez, A., Reichel, D., Buhmann, C., Hagenah, J., Klein, C., Lohmann, K., Kasten, M., 2010. Impaired sense of smell and color discrimination in monogenic and idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 25, 2665–2669.
- Kim, R., Shin, J.H., Park, S., Kim, H.-J., Jeon, B., 2020. Longitudinal evolution of non-motor symptoms according to age at onset in early Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 418, 117157.
- Kostić, V.S., Filippi, M., 2011. Neuroanatomical correlates of depression and apathy in Parkinson's disease: magnetic resonance imaging studies. *J. Neurol. Sci.* 310, 61–63.
- Kritzinger, C., Vollstedt, E.-J., Hüchelheim, K., Lorwin, A., Graf, J., Tunc, S., Klein, C., Kasten, M., 2015. Qualitative Characteristics of Depression in Parkinson's Patients and Controls. *Behav. Neurol.* 2015, 961372.
- Kumar, S., Bhatia, M., Behari, M., 2002. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 17, 775–781.
- Lawrence, B.J., Gasson, N., Kane, R., Bucks, R.S., Loftus, A.M., 2014. Activities of daily living, depression, and quality of life in Parkinson's disease. *PLoS One* 9, e102294.
- Lawton, M., Kasten, M., May, M.T., Mollenhauer, B., Schaumburg, M., Liepelt-Scarfone, I., Maetzler, W., Vollstedt, E.-J., Hu, M.T.M., Berg, D., Ben-Shlomo, Y., 2016. Validation of conversion between mini-mental state examination and montreal cognitive assessment. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 31, 593–596.



- Leentjens, A.F., Verhey, F.R., Luijckx, G.J., Troost, J., 2000. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 15, 1221–1224.
- Leentjens, A.F.G., Lousberg, R., Verhey, F.R.J., 2002. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr. Scand.* 106, 196–201.
- Leentjens, A.F.G., Moonen, A.J.H., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez-Martin, P., Richard, I.H., Starkstein, S.E., Köhler, S., 2013. Modeling depression in Parkinson disease: disease-specific and nonspecific risk factors. *Neurology* 81, 1036–1043.
- Leo, R.J., 1996. Movement Disorders Associated With the Serotonin Selective Reuptake Inhibitors. *J. Clin. Psychiatry* 57, 12315.
- Lerche, S., Hobert, M., Brockmann, K., Wurster, I., Gaenslen, A., Hasmann, S., Eschweiler, G.W., Maetzler, W., Berg, D., 2014. Mild parkinsonian signs in the elderly--is there an association with PD? Crosssectional findings in 992 individuals. *PLoS One* 9, e92878.
- Levin, J., Nübling, G., Giese, A., Janzen, A., Oertel, W., 2021. Neuroprotektive Therapien bei idiopathischen, genetischen und atypischen Parkinson-Syndromen mit  $\alpha$ -Synuklein – Pathologie. *Nervenarzt* 92, 1249–1259.
- Lewis, Gemma, Duffy, L., Ades, A., Amos, R., Araya, R., Brabyn, S., Button, K.S., Churchill, R., Derrick, C., Dowrick, C., Gilbody, S., Fawsitt, C., Hollingworth, W., Jones, V., Kendrick, T., Kessler, D., Kounali, D., Khan, N., Lanham, P., Pervin, J., Peters, T.J., Rizzio, D., Salaminios, G., Thomas, L., Welton, N.J., Wiles, N., Woodhouse, R., Lewis, Glyn, 2019. The clinical effectiveness of sertraline in primary care and the role of depression severity and duration (PANDA): a pragmatic, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Psychiatry* 6, 903–914.
- Liao, H., Yi, J., Cai, S., Shen, Q., Liu, Q., Zhang, L., Li, J., Mao, Z., Wang, T., Zi, Y., Wang, M., Liu, S., Liu, J., Wang, C., Zhu, X., Tan, C., 2021. Changes in Degree Centrality of Network Nodes in Different Frequency Bands in Parkinson's Disease With Depression and Without Depression. *Front. Neurosci.* 15.
- Lill, C.M., Klein, C., 2017. Epidemiology and causes of Parkinson's disease. *Nervenarzt* 88, 345–355.
- Lin, H., Cai, X., Zhang, D., Liu, J., Na, P., Li, W., 2020. Functional connectivity markers of depression in advanced Parkinson's disease. *NeuroImage Clin.* 25, 102130.
- Liu, B., Fang, F., Pedersen, N.L., Tillander, A., Ludvigsson, J.F., Ekbom, A., Svenningsson, P., Chen, H., Wirdefeldt, K., 2017. Vagotomy and Parkinson disease: A Swedish register-based matched-cohort study. *Neurology* 88, 1996–2002.
- Liu, Y., Lawton, M.A., Lo, C., Bowring, F., Klein, J.C., Querejeta-Coma, A., Scotton, S., Welch, J., Razzaque, J., Barber, T., Ben-Shlomo, Y., Hu, M.T., 2021. Longitudinal Changes in Parkinson's Disease Symptoms with and Without Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: The Oxford Discovery Cohort Study. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 36, 2821–2832.

## Literaturverzeichnis

- Lord, S., Galna, B., Coleman, S., Burn, D., Rochester, L., 2013. Mild depressive symptoms are associated with gait impairment in early Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 28, 634–639.
- Louis, E.D., Luchsinger, J.A., 2006. History of vascular disease and mild parkinsonian signs in community-dwelling elderly individuals. *Arch. Neurol.* 63, 717–722.
- Louis, E.D., Tang, M.X., Schupf, N., 2010. Mild parkinsonian signs are associated with increased risk of dementia in a prospective, population-based study of elders. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 25, 172–178.
- Lubomski, M., Davis, R.L., Sue, C.M., 2020. Depression in Parkinson's disease: Perspectives from an Australian cohort. *J. Affect. Disord.* 277, 1038–1044.
- Maillet, A., Météreau, E., Tremblay, L., Favre, E., Klinger, H., Lhommée, E., Le Bars, D., Castrioto, A., Prange, S., Sgambato, V., Broussolle, E., Krack, P., Thobois, S., 2021. Serotonergic and Dopaminergic Lesions Underlying Parkinsonian Neuropsychiatric Signs. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 36, 2888–2900.
- Makkos, A., Pál, E., Aschermann, Z., Janszky, J., Balázs, É., Takács, K., Karádi, K., Komoly, S., Kovács, N., 2016. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Can Improve Depression in Parkinson's Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Neuropsychobiology* 73, 169–177.
- Marsh, L., 2013. Depression and Parkinson's Disease: Current Knowledge. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 13, 409.
- Marsh, L., McDonald, W.M., Cummings, J., Ravina, B., NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease, 2006. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 21, 148–158.
- Martínez-Martín, P., Gil-Nagel, A., Gracia, L.M., Gómez, J.B., Martínez-Sarriés, J., Bermejo, F., 1994. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 9, 76–83.
- Menza, M., Dobkin, R.D., Marin, H., Mark, M.H., Gara, M., Buyske, S., Bienfait, K., Dicke, A., 2009. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology* 72, 886–892.
- Menza, M.A., Mark, M.H., 1994. Parkinson's disease and depression: the relationship to disability and personality. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 6, 165–169.
- Menza, M.A., Robertson-Hoffman, D.E., Bonapace, A.S., 1993. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol. Psychiatry* 34, 465–470.
- Mershdorf, U., Berg, D., Csoti, I., Fornadi, F., Merz, B., Naumann, M., Becker, G., Supprian, T., 2003. Psychopathological symptoms of depression in Parkinson's disease compared to major depression. *Psychopathology* 36, 221–225.
- Miller, K.M., Okun, M.S., Fernandez, H.F., Jacobson IV, C.E., Rodriguez, R.L., Bowers, D., 2007. Depression symptoms in movement disorders: Comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. *Mov. Disord.* 22, 666–672.

- Mindham, R.H., 1970. Psychiatric symptoms in Parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 33, 188–191.
- Morgante, L., Colosimo, C., Antonini, A., Marconi, R., Meco, G., Pederzoli, M., Pontieri, F.E., Cicarelli, G., Abbruzzese, G., Zappulla, S., Ramat, S., Manfredi, M., Bottacchi, E., Abrignani, M., Berardelli, A., Cozzolino, A., Paradiso, C., De Gaspari, D., Morgante, F., Barone, P., PRIAMO Study Group, 2012. Psychosis associated to Parkinson's disease in the early stages: relevance of cognitive decline and depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83, 76–82.
- Müller, B., Assmus, J., Herlofson, K., Larsen, J.P., Tysnes, O.-B., 2013. Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 19, 1027–1032.
- Muntean, M.-L., Benes, H., Sixel-Döring, F., Chaudhuri, K.R., Suzuki, K., Hirata, K., Zimmermann, J., Trenkwalder, C., 2016. Clinically relevant cut-off values for the Parkinson's Disease Sleep Scale-2 (PDSS-2): a validation study. *Sleep Med.* 24, 87–92.
- Myslobodsky, M., Lalonde, F.M., Hicks, L., 2001. Are patients with Parkinson's disease suicidal? *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 14, 120–124.
- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J.L., Chertkow, H., 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 53, 695–699.
- Nation, D.A., Katzen, H.L., Papapetropoulos, S., Scanlon, B.K., Levin, B.E., 2009. Subthreshold depression in Parkinson's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 24, 937–943.
- Nazem, S., Siderowf, A.D., Duda, J.E., Brown, G.K., Ten Have, T., Stern, M.B., Weintraub, D., 2008. Suicidal and death ideation in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 23, 1573–1579.
- Ng, A., Chander, R.J., Tan, L.C.S., Kandiah, N., 2015. Influence of depression in mild Parkinson's disease on longitudinal motor and cognitive function. *Parkinsonism Relat. Disord.* 21, 1056–1060.
- Noh, J.-W., Kwon, Y.D., Park, J., Oh, I.-H., Kim, J., 2016. Relationship between Physical Disability and Depression by Gender: A Panel Regression Model. *PLoS ONE* 11, e0166238.
- Orayj, K., Almeleebia, T., Vigneshwaran, E., Alshahrani, S., Alavudeen, Sirajudeen.S., Alghamdi, W., 2021. Trend of recognizing depression symptoms and antidepressants use in newly diagnosed Parkinson's disease: Population-based study. *Brain Behav.* 11, e2228.
- Ou, R., Wei, Q., Hou, Y., Yuan, X., Song, W., Cao, B., Liu, H., Zhang, L., Chen, Y., Shang, H., 2018. Vascular risk factors and depression in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 25, 637–643.

## Literaturverzeichnis

- Ovallath, S., Deepa, P., 2013. The history of parkinsonism: descriptions in ancient Indian medical literature. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 28, 566–568.
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Strafella, A.P., Krack, P., 2015. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 14, 518–531.
- Papapetropoulos, S., Ellul, J., Argyriou, A.A., Chroni, E., Lekka, N.P., 2006. The effect of depression on motor function and disease severity of Parkinson's disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 108, 465–469.
- Park, S.B., Kwon, K.-Y., Lee, J.-Y., Im, K., Sunwoo, J.-S., Lee, K.B., Roh, H., Ahn, M.-Y., Park, S., Kim, S.-J., Oh, J.S., Kim, J.S., 2019. Lack of association between dopamine transporter loss and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease: a detailed PET analysis of 12 striatal subregions. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 40, 311–317.
- Parkinson, J., 1817. *An Essay in the Shaking Palsy*. London: Sherwood, Neely & Jones.
- Patterson, L., Rushton, S.P., Attems, J., Thomas, A.J., Morris, C.M., 2019. Degeneration of dopaminergic circuitry influences depressive symptoms in Lewy body disorders. *Brain Pathol. Zurich Switz.* 29, 544–557.
- Pedersen, K.F., Larsen, J.P., Alves, G., Aarsland, D., 2009. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 15, 295–299.
- Peña, E., Mata, M., López-Manzanares, L., Kurtis, M., Eimil, M., Martínez-Castrillo, J.C., Navas, I., Posada, I.J., Prieto, C., Ruíz-Huete, C., Vela, L., Venegas, B., en nombre del grupo de trastornos del movimiento de la Asociación Madrileña de Neurología, 2016. Antidepressants in Parkinson's disease. Recommendations by the movement disorder study group of the Neurological Association of Madrid. *Neurol. Barc. Spain* S0213-4853(16)00055-4.
- Pessoa Rocha, N., Reis, H.J., Vanden Berghe, P., Cirillo, C., 2014. Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease: a role for inflammation and immunomodulation? *Neuroimmunomodulation* 21, 88–94.
- Pirogovsky-Turk, E., Moore, R.C., Filoteo, J.V., Litvan, I., Song, D.D., Lessig, S.L., Schiehser, D.M., 2017. Neuropsychiatric Predictors of Cognitive Decline in Parkinson Disease: A Longitudinal Study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* 25, 279–289.
- Politis, M., Wu, K., Loane, C., Turkheimer, F.E., Molloy, S., Brooks, D.J., Piccini, P., 2010. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. *Neurology* 75, 1920–1927.
- Postuma, R.B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C.W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A.E., Halliday, G., Goetz, C.G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B.R., Adler, C.H., Deuschl, G., 2015. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 30, 1591–1601.

## Literaturverzeichnis

- Postuma, R.B., Iranzo, A., Hu, M., Högl, B., Boeve, B.F., Manni, R., Oertel, W.H., Arnulf, I., Ferini-Strambi, L., Puligheddu, M., Antelmi, E., Cochen De Cock, V., Arnaldi, D., Mollenhauer, B., Videnovic, A., Sonka, K., Jung, K.-Y., Kunz, D., Dauvilliers, Y., Provini, F., Lewis, S.J., Buskova, J., Pavlova, M., Heidebreder, A., Montplaisir, J.Y., Santamaria, J., Barber, T.R., Stefani, A., St Louis, E.K., Terzaghi, M., Janzen, A., Leu-Semenescu, S., Plazzi, G., Nobili, F., Sixel-Doering, F., Dusek, P., Bes, F., Cortelli, P., Ehgoetz Martens, K., Gagnon, J.-F., Gaig, C., Zucconi, M., Trenkwalder, C., Gan-Or, Z., Lo, C., Rolinski, M., Mahlkecht, P., Holzkecht, E., Boeve, A.R., Teigen, L.N., Toscano, G., Mayer, G., Morbelli, S., Dawson, B., Pelletier, A., 2019. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain J. Neurol.* 142, 744–759.
- Postuma, R.B., Poewe, W., Litvan, I., Lewis, S., Lang, A.E., Halliday, G., Goetz, C.G., Chan, P., Slow, E., Seppi, K., Schaffer, E., Rios-Romenets, S., Mi, T., Maetzler, C., Li, Y., Heim, B., Bledsoe, I.O., Berg, D., 2018. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 33, 1601–1608.
- Pramstaller, P.P., Falk, M., Schoenhuber, R., Poewe, W., 1999. Validation of a mail questionnaire for parkinsonism in two languages (German and Italian). *J. Neurol.* 246, 79–86.
- Prange, S., Klinger, H., Laurencin, C., Danaila, T., Thobois, S., 2022. Depression in Patients with Parkinson's Disease: Current Understanding of its Neurobiology and Implications for Treatment. *Drugs Aging* 39, 417–439.
- Prasuhn, J., Piskol, L., Vollstedt, E.-J., Graf, J., Schmidt, A., Tadic, V., Tunc, S., Hampf, J., Warrlich, E., Bibergeil, C., Hagenah, J., Klein, C., Kasten, M., Brüggemann, N., 2017. Non-motor symptoms and quality of life in subjects with mild parkinsonian signs. *Acta Neurol. Scand.* 136, 495–500.
- Racette, B.A., Hartlein, J.M., Hershey, T., Mink, J.W., Perlmutter, J.S., Black, K.J., 2002. Clinical features and comorbidity of mood fluctuations in Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 14, 438–442.
- Ravina, B., Camicioli, R., Como, P.G., Marsh, L., Jankovic, J., Weintraub, D., Elm, J., 2007. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 69, 342–347.
- Ravina, B., Elm, J., Camicioli, R., Como, P.G., Marsh, L., Jankovic, J., Weintraub, D., 2009. The course of depressive symptoms in early Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 24, 1306–1311.
- Regier, D.A., Kuhl, E.A., Kupfer, D.J., 2013. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA* 12, 92–98.
- Reiff, J., Schmidt, N., Riebe, B., Breternitz, R., Aldenhoff, J., Deuschl, G., Witt, K., 2011. Subthreshold depression in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 26, 1741–1744.

- Reijnders, J.S. a. M., Ehrt, U., Lousberg, R., Aarsland, D., Leentjens, A.F.G., 2009. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 15, 379–382.
- Reijnders, J.S.A.M., Ehrt, U., Weber, W.E.J., Aarsland, D., Leentjens, A.F.G., 2008. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 23, 183–189; quiz 313.
- Rektorová, I., Rektor, I., Bares, M., Dostál, V., Ehler, E., Fanfrdlová, Z., Fiedler, J., Klajblová, H., Kulist'ák, P., Ressler, P., Svátová, J., Urbánek, K., Velísková, J., 2003. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur. J. Neurol.* 10, 399–406.
- Rektorova, I., Srovnalova, H., Kubikova, R., Prasek, J., 2008. Striatal dopamine transporter imaging correlates with depressive symptoms and tower of London task performance in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 23, 1580–1587.
- 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 J. Neurol.* 128, 1314–1322.
- Richard, I.H., McDermott, M.P., Kurlan, R., Lyness, J.M., Como, P.G., Pearson, N., Factor, S.A., Juncos, J., Serrano Ramos, C., Brodsky, M., Manning, C., Marsh, L., Shulman, L., Fernandez, H.H., Black, K.J., Panisset, M., Christine, C.W., Jiang, W., Singer, C., Horn, S., Pfeiffer, R., Rottenberg, D., Slevin, J., Elmer, L., Press, D., Hyson, H.C., McDonald, W., SAD-PD Study Group, 2012. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 78, 1229–1236.
- Richter, P., Werner, J., Heerlein, A., Kraus, A., Sauer, H., 1998. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology* 31, 160–168.
- Riedel, O., Heuser, I., Klotsche, J., Dodel, R., Wittchen, H.-U., GEPAD Study Group, 2010a. Occurrence risk and structure of depression in Parkinson disease with and without dementia: results from the GEPAD Study. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 23, 27–34.
- Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., Deuschl, G., Förstl, H., Henn, F., Heuser, I., Oertel, W., Reichmann, H., Riederer, P., Trenkwalder, C., Dodel, R., Wittchen, H.-U., 2010b. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J. Neurol.* 257, 1073–1082.
- Riedel, O., Klotsche, J., Wittchen, H.-U., GEPAD study group, 2014. Motor impairment, depression, dementia: which forms the impression of disease severity in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat. Disord.* 20, 1365–1370.
- Rod, N.H., Bordelon, Y., Thompson, A., Marcotte, E., Ritz, B., 2013. Major life events and development of major depression in Parkinson's disease patients. *Eur. J. Neurol.* 20, 663–670.
- Ross, G.W., Abbott, R.D., Petrovitch, H., Tanner, C.M., White, L.R., 2012. Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18 Suppl 1, S199-202.

## Literaturverzeichnis

- Rutten, S., Vriend, C., van der Werf, Y.D., Berendse, H.W., Weintraub, D., van den Heuvel, O.A., 2017. The bidirectional longitudinal relationship between insomnia, depression and anxiety in patients with early-stage, medication-naïve Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 39, 31–36.
- Sagarwala, R., Nasrallah, H.A., 2020. The effects of yoga on depression and motor function in patients with Parkinson's disease: A review of controlled studies. *Ann. Clin. Psychiatry Off. J. Am. Acad. Clin. Psychiatr.* 32, 209–215.
- Sagna, A., Gallo, J.J., Pontone, G.M., 2014. Systematic review of factors associated with depression and anxiety disorders among older adults with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 20, 708–715.
- Santamaria, J., 2004. How to evaluate excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology* 63, S21–S23.
- Santos-García, D., Castro, E.S., de Deus Fonticoba, T., Panceiras, M.J.F., Enriquez, J.G.M., González, J.M.P., Bartolomé, C.C., Planellas, L.L., Caldentey, J.G., Caballol, N., Legarda, I., López, I.C., Manzanares, L.L., Rivera, M.A.Á., Catalán, M.J., Nogueira, V., Borrué, C., Saucó, M.Á., Vela, L., Cubo, E., Castrillo, J.C.M., Alonso, P.S., Losada, M.G.A., Ariztegui, N.L., Gastón, M.I., Kulisevsky, J., Pagonabarraga, J., Seijo, M., Martínez, J.R., Valero, C., Kurtis, M., Ardura, J.G., Prieto, C., Mir, P., Martínez-Martin, P., 2021. Sleep problems are related to a worse quality of life and a greater non-motor symptoms burden in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 34, 642-658.
- Schäffer, E., Berg, D., 2021. Frühzeichen der Parkinson-Erkrankung. *DGNeurologie* 4, 295–303.
- Schäffer, E., Berg, D., 2017. Neudefinition der Parkinson-Erkrankung. *Aktuelle Neurol.* 44, 260–266.
- Schrag, A., 2006. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 248, 151–157.
- Schrag, A., Barone, P., Brown, R.G., Leentjens, A.F.G., McDonald, W.M., Starkstein, S., Weintraub, D., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Goetz, C.G., 2007. Depression Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 22, 1077–1092.
- Schrag, A., Horsfall, L., Walters, K., Noyce, A., Petersen, I., 2015. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol.* 14, 57–64.
- Schrag, A., Hovris, A., Morley, D., Quinn, N., Jahanshahi, M., 2003. Young- versus older-onset Parkinson's disease: impact of disease and psychosocial consequences. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 18, 1250–1256.
- Schwab, R., England, A., 1969. Projection techniques for evaluating surgery in Parkinson's Disease. In F. Gillingham & M. Donaldson (Eds.), *Third Symposium on Parkinson's Disease*, Royal College of Surgeons in Edinburgh (pp. 152-157). Edinburgh: E & S Livingstone.

- Seppi, K., Ray Chaudhuri, K., Coelho, M., Fox, S.H., Katzenschlager, R., Perez Lloret, S., Weintraub, D., Sampaio, C., 2019. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov. Disord.* 34, 180–198.
- Shiba, M., Bower, J.H., Maraganore, D.M., McDonnell, S.K., Peterson, B.J., Ahlskog, J.E., Schaid, D.J., Rocca, W.A., 2000. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 15, 669–677.
- Shulman, L.M., Taback, R.L., Rabinstein, A.A., Weiner, W.J., 2002. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 8, 193–197.
- Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C., Lasch, S., Tanner, C., Marek, K., PPMI Investigators, 2016. How stable are Parkinson's disease subtypes in de novo patients: Analysis of the PPMI cohort? *Parkinsonism Relat. Disord.* 28, 62–67.
- Sjöberg, L., Karlsson, B., Atti, A.-R., Skoog, I., Fratiglioni, L., Wang, H.-X., 2017. Prevalence of depression: Comparisons of different depression definitions in population-based samples of older adults. *J. Affect. Disord.* 221, 123–131.
- Sklerov, M., Shih, C.-H., Browner, N., Palma, J.-A., Styner, M., Dayan, E., 2020. Longitudinal change in autonomic symptoms predicts activities of daily living and depression in Parkinson's disease. *Clin. Auton. Res. Off. J. Clin. Auton. Res. Soc.* 30, 223–230.
- Slaughter, J.R., Slaughter, K.A., Nichols, D., Holmes, S.E., Martens, M.P., 2001. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 13, 187–196.
- Smith, K.M., Eyal, E., Weintraub, D., ADAGIO Investigators, 2015. Combined rasagiline and antidepressant use in Parkinson disease in the ADAGIO study: effects on nonmotor symptoms and tolerability. *JAMA Neurol.* 72, 88–95.
- Sommerauer, M., Fedorova, T.D., Hansen, A.K., Knudsen, K., Otto, M., Jeppesen, J., Frederiksen, Y., Blicher, J.U., Geday, J., Nahimi, A., Damholdt, M.F., Brooks, D.J., Borghammer, P., 2018. Evaluation of the noradrenergic system in Parkinson's disease: an 11C-MeNER PET and neuromelanin MRI study. *Brain J. Neurol.* 141, 496–504.
- Spillantini, M.G., Crowther, R.A., Jakes, R., Hasegawa, M., Goedert, M., 1998. alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 6469–6473.
- Starkstein, S.E., Merello, M., Jorge, R., Brockman, S., Bruce, D., Petracca, G., Robinson, R.G., 2008. A validation study of depressive syndromes in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 23, 538–546.
- Stebbins, G.T., Goetz, C.G., Burn, D.J., Jankovic, J., Khoo, T.K., Tilley, B.C., 2013. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison



- with the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 28, 668–670.
- Stokholm, M.G., Danielsen, E.H., Hamilton-Dutoit, S.J., Borghammer, P., 2016. Pathological  $\alpha$ -synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. *Ann. Neurol.* 79, 940–949.
- Sunwoo, M.K., Hong, J.Y., Lee, J.E., Lee, H.S., Lee, P.H., Sohn, Y.H., 2014. Depression and voice handicap in Parkinson disease. *J. Neurol. Sci.* 346, 112–115.
- Surmeier, D.J., Obeso, J.A., Halliday, G.M., 2017. Parkinson's Disease Is Not Simply a Prion Disorder. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 37, 9799–9807.
- Suzuki, K., 2021. Current Update on Clinically Relevant Sleep Issues in Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J. Park. Dis.* 11, 971–992.
- Suzuki, K., Miyamoto, T., Miyamoto, M., Suzuki, S., Numao, A., Watanabe, Y., Tatsumoto, M., Sakuta, H., Watanabe, Y., Fujita, H., Iwanami, M., Sada, T., Kadowaki, T., Hashimoto, K., Trenkwalder, C., Hirata, K., 2015. Evaluation of cutoff scores for the Parkinson's disease sleep scale-2. *Acta Neurol. Scand.* 131, 426–430.
- Takamiya, A., Seki, M., Kudo, S., Yoshizaki, T., Nakahara, J., Mimura, M., Kishimoto, T., 2021. Electroconvulsive Therapy for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 36, 50–58.
- Tandberg, E., Larsen, J.P., Aarsland, D., Cummings, J.L., 1996. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch. Neurol.* 53, 175–179.
- Tandberg, E., Larsen, J.P., Aarsland, D., Laake, K., Cummings, J.L., 1997. Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 54, 625–630.
- Tian, F., Yang, H., Pan, J., 2022. Association between functional disability and long-term trajectories of depressive symptoms: Evidence from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *J. Affect. Disord.* 310, 10–16.
- Tomlinson, C.L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., Clarke, C.E., 2010. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 25, 2649–2653.
- Trenkwalder, C., Kohnen, R., Högl, B., Metta, V., Sixel-Döring, F., Frauscher, B., Hülsmann, J., Martinez-Martin, P., Chaudhuri, K.R., 2011. Parkinson's disease sleep scale-validation of the revised version PDSS-2. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 26, 644–652.
- Tröster, A.I., Jankovic, J., Tagliati, M., Peichel, D., Okun, M.S., 2017. Neuropsychological outcomes from constant current deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 32, 433–440.
- Tysnes, O.-B., Storstein, A., 2017. Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 124, 901–905.
- Uekermann, J., Daum, I., Peters, S., Wiebel, B., Przuntek, H., Müller, T., 2003. Depressed mood and executive dysfunction in early Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 107, 341–348.

## Literaturverzeichnis

- Uemura, Y., Wada-Isoe, K., Nakashita, S., Nakashima, K., 2013. Depression and cognitive impairment in patients with mild parkinsonian signs. *Acta Neurol. Scand.* 128, 153–159.
- Valkovic, P., Minar, M., Singliarova, H., Harsany, J., Hanakova, M., Martinkova, J., Benetin, J., 2015. Pain in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study of Its Prevalence, Types, and Relationship to Depression and Quality of Life. *PLoS One* 10, e0136541.
- van den Eeden, S.K., Tanner, C.M., Bernstein, A.L., Fross, R.D., Leimpeter, A., Bloch, D.A., Nelson, L.M., 2003. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am. J. Epidemiol.* 157, 1015–1022.
- van der Hoek, T.C., Bus, B.A.A., Matui, P., van der Marck, M.A., Esselink, R.A., Tendolkar, I., 2011. Prevalence of depression in Parkinson's disease: effects of disease stage, motor subtype and gender. *J. Neurol. Sci.* 310, 220–224.
- van der Velden, R.M.J., Broen, M.P.G., Kuijff, M.L., Leentjens, A.F.G., 2018. Frequency of mood and anxiety fluctuations in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: A systematic review. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 33, 1521–1527.
- Verbaan, D., van Rooden, S.M., Visser, M., Marinus, J., van Hilten, J.J., 2008. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 23, 35–41.
- Visser, M., Leentjens, A.F.G., Marinus, J., Stiggelbout, A.M., van Hilten, J.J., 2006. Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 21, 668–672.
- von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, 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. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 15, 473–490.
- von Coelln, R., Gruber-Baldini, A.L., Reich, S.G., Armstrong, M.J., Savitt, J.M., Shulman, L.M., 2021. The inconsistency and instability of Parkinson's disease motor subtypes. *Parkinsonism Relat. Disord.* 88, 13–18.
- Voon, V., Sohr, M., Lang, A.E., Potenza, M.N., Siderowf, A.D., Whetteckey, J., Weintraub, D., Wunderlich, G.R., Stacy, M., 2011. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann. Neurol.* 69, 986–996.
- Wada-Isoe, K., Tanaka, K., Uemura, Y., Nakashita, S., Tajiri, Y., Tagashira, S., Yamamoto, M., Yamawaki, M., Kishi, M., Nakashima, K., 2016. Longitudinal course of mild parkinsonian signs in elderly people: A population-based study in Japan. *J. Neurol. Sci.* 362, 7–13.
- Warrlich, A.E., 2021. Häufigkeit, Verlauf und Prädiktoren von Fatigue bei Morbus Parkinson in einer bevölkerungsbasierten Kohorte. *Med. Diss. Lübeck.*
- Wee, N., Kandiah, N., Acharyya, S., Chander, R.J., Ng, A., Au, W.L., Tan, L.C.S., 2016. Depression and anxiety are co-morbid but dissociable in mild Parkinson's disease:

## Literaturverzeichnis

- A prospective longitudinal study of patterns and predictors. *Parkinsonism Relat. Disord.* 23, 50–56.
- Weintraub, D., Aarsland, D., Chaudhuri, K.R., Dobkin, R.D., Leentjens, A.F., Rodriguez-Violante, M., Schrag, A., 2022. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurol.* 21, 89–102.
- Weintraub, D., Mamikonyan, E., 2019. The Neuropsychiatry of Parkinson Disease: A Perfect Storm. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* 27, 998–1018.
- Weintraub, D., Moberg, P.J., Duda, J.E., Katz, I.R., Stern, M.B., 2003. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 16, 178–183.
- Weintraub, D., Newberg, A.B., Cary, M.S., Siderowf, A.D., Moberg, P.J., Kleiner-Fisman, G., Duda, J.E., Stern, M.B., Mozley, D., Katz, I.R., 2005. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 46, 227–232.
- Weintraub, D., Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C., Lasch, S., Siderowf, A., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D., Chahine, L.M., Eberling, J., Espay, A.J., Foster, E.D., Leverenz, J.B., Litvan, I., Richard, I., Troyer, M.D., Hawkins, K.A., 2015. Cognitive Performance and Neuropsychiatric Symptoms in Early, Untreated Parkinson's Disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 30, 919–927.
- Wen, M.-C., Chan, L.L., Tan, L.C.S., Tan, E.K., 2017. Mood and neural correlates of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 136, 84–96.
- Williams, J.R., Hirsch, E.S., Anderson, K., Bush, A.L., Goldstein, S.R., Grill, S., Lehmann, S., Little, J.T., Margolis, R.L., Palanci, J., Pontone, G., Weiss, H., Rabins, P., Marsh, L., 2012. A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease. *Neurology* 78, 998–1006.
- Wirdefeldt, K., Adami, H.-O., Cole, P., Trichopoulos, D., Mandel, J., 2011. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur. J. Epidemiol.* 26 Suppl 1, S1-58.
- Wu, P.-L., Lee, M., Huang, T.-T., 2017. Effectiveness of physical activity on patients with depression and Parkinson's disease: A systematic review. *PLoS One* 12, e0181515.
- Wuthrich, V.M., Rapee, R.M., 2019. Telephone-Delivered Cognitive Behavioural Therapy for Treating Symptoms of Anxiety and Depression in Parkinson's Disease: A Pilot Trial. *Clin. Gerontol.* 42, 444–453.
- Ziropadja, L., Stefanova, E., Petrovic, M., Stojkovic, T., Kostic, V.S., 2012. Apathy and depression in Parkinson's disease: the Belgrade PD study report. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18, 339–342.

## 7 Anhang

### Einverständniserklärung zur Erstuntersuchung



#### Einverständniserklärung für Probanden

##### „EPIPARK - Multimodale Untersuchung genetischer, sporadischer und atypischer Parkinsonsyndrome“

Ich bin heute von Dr. \_\_\_\_\_ über die weiter unten aufgelisteten und angekreuzten Untersuchungen aufgeklärt worden. Ich bin ausreichend in mündlicher und schriftlicher Form über die Ziele und Methoden, die möglichen Risiken und den Nutzen der Studie informiert worden. Ich habe die Patienteninformation gelesen und den Inhalt verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, die Studie mit meinem Arzt zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle meine Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich nehme an der Studie „EPIPARK - Multimodale Untersuchung genetischer, sporadischer und atypischer Parkinsonsyndrome“ teil und bin mit den geplanten Untersuchungen und Interventionen einverstanden.

**Ich weiß, dass meine Studienteilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Zusage zur Teilnahme zurückziehen kann und mir daraus keine Nachteile entstehen.**

Tritt im Rahmen der Studiendurchführung ein Schaden auf, der den Studienteilnehmern durch das schuldhafte Verhalten eines Beschäftigten des Universitätsklinikums Schleswig -Holstein (UK-SH) zugefügt wurde, haftet die gesetzliche Haftpflicht des UK-SH.

#### Ich willige ein, dass ich mich folgenden Untersuchungen unterziehe (bitte ankreuzen):

- Neurologische Untersuchung
- Neuropsychologischer Fragebogen
- Geruchsidentifikationstest
- Ultraschall-Untersuchung
- Blutabnahme, bitte nachfolgendes beachten:

Meine Daten und meine Probe sollen wie folgt genutzt werden (Bitte Einkreisen von Ja oder Nein):

- |     |  |    |      |
|-----|--|----|------|
| (1) | Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten und meine Probe für die aktuelle und zukünftige genetische Erforschung des Parkinson-Syndroms verwendet werden und dass einer der Forscher mit mir ggf. auch noch nach Jahren Kontakt zu einer Verlaufskontrolle aufnimmt. | JA | NEIN |
| (2) | Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten und meine Probe vollständig und irreversibel anonymisiert auch für andere genetische Untersuchungen (als Kontrolle für andere Erkrankungen) benutzt werden dürfen.   | JA | NEIN |
| (3) | Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten und meine Probe vollständig und irreversibel anonymisiert auch an andere Forscher für die genetische Forschung über das Parkinson-Syndrom weiter gegeben werden dürfen.*   | JA | NEIN |

\*Aufgrund der umfangreichen und speziellen Untersuchungen bestehen Kooperationen mit anderen Forschungsgruppen.

Sollte sich bei der Analyse meiner Probe in einer Studie ein klinisch relevanter Befund hinsichtlich einer Gesundheitsgefährdung ergeben, ist eine Kontaktaufnahme seitens der Ärzte der Klinik für Neurologie

Erwünscht

Nicht erwünscht



### Datenschutz und Einwilligungserklärung

Ich bin darüber informiert worden, dass bei dieser wissenschaftlichen Studie persönliche Daten und medizinische Befunde über mich erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt zur Teilnahme an der Studie die folgende freiwillige Einwilligung voraus:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden an

- a) den Auftraggeber der Studie (Name und Anschrift) zur wissenschaftlichen Auswertung
- b) die zuständige Überwachungsbehörde (Landesamt oder Bezirksregierung) oder Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie.

Mit meiner Unterschrift erkläre ich mich damit einverstanden, dass die im Rahmen der Untersuchung erhobenen, im Aufklärungsprotokoll beschriebenen Daten aufgezeichnet und anonymisiert für die biomedizinische Forschung verwendet werden dürfen. Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung stimme ich zu.

**Tritt im Rahmen der Studiendurchführung ein Schaden auf, der den Studienteilnehmern durch das schuldhafte Verhalten eines Beschäftigten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK-SH) zugefügt wurde, haftet die gesetzliche Haftpflicht des UK-SH.**

Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie. Eine Kopie dieser Einwilligung habe ich erhalten.

---

Unterschrift der Probandin/des Probanden

Datum

---

Unterschrift der Ärztin/des Arztes

Datum

Im Falle von Rückfragen können Sie sich an die Studienleiterin Prof. Dr. med. C. Klein (Tel. 0451-290 3352; e-mail: [christine.klein@neuro.uni-luebeck.de](mailto:christine.klein@neuro.uni-luebeck.de)), an Dr. med. J. Hagenah (Tel. 0451-500 3529; e-mail: [johann.hagenah@neuro.uni-luebeck.de](mailto:johann.hagenah@neuro.uni-luebeck.de)) oder V.Tadic, wissenschaftl. Assistentin (Tel.: 0451-5005591; e-mail: [vera.tadic@neuro.uni-luebeck.de](mailto:vera.tadic@neuro.uni-luebeck.de)) oder Dr. M. Kasten (e-mail: [Meike.Kasten@psychiatrie.uk-sh.de](mailto:Meike.Kasten@psychiatrie.uk-sh.de), Tel.: 0451-290 3354) wenden.



Version 16.09.2015

UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
Schleswig-Holstein

**Campus Lübeck**  
Klinik für Neurologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Münte

**Ansprechpartner:**  
**Prof. Dr. med. Meike Kasten**  
Tel: 0451 / 3101-7519  
Fax: 0451 / 3101-7541  
e-mail: [meike.kasten@neuro.uni-luebeck.de](mailto:meike.kasten@neuro.uni-luebeck.de)  
Internet: [www.neuro.uni-luebeck.de](http://www.neuro.uni-luebeck.de)

### Studienaufklärung für Probanden

#### **„EPIPARK - Epidemiologie nicht-motorischer Symptome beim Parkinsonsyndrom: Häufigkeit, Charakteristika, Spezifität und Verlauf“**

Vielen Dank für Ihr Interesse und Ihre Unterstützung unserer **wissenschaftlichen** Studie über die Parkinson'sche Erkrankung. Diese Studie ist als sogenannte „Längsschnittstudie“ geplant, das heißt, dass wir unter dem Projekttitel „EPIPARK“ wiederholt Untersuchungen durchführen möchten, um Veränderungen beobachten zu können.

***Wir planen eine Reihe von Untersuchungen (klinische Untersuchung und Leistungstests, Blutentnahme und Ultraschall), die wir an einem Termin durchführen möchten. Die geplanten Untersuchungen werden etwa 1,5 Stunden dauern.***

Sie können sich jederzeit dazu entscheiden, nicht teilzunehmen oder die Teilnahme an der Studie ohne Angabe von Gründen abzubrechen.

#### **Wie äußert sich eine Parkinson'sche Erkrankung?**

Die Parkinson'sche Erkrankung (Parkinson-Syndrom) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und betrifft etwa 3 % der Bevölkerung im Alter von über 65 Jahren. Klinisch ist die Erkrankung durch vier Hauptsymptome gekennzeichnet: unwillkürliches Zittern (Tremor), Muskelsteifheit (Rigor), Bewegungsverlangsamung (Bradykinesie) und Verlust der Haltungskontrolle. Neben den typischen Symptomen des Parkinsonsyndroms, die die allgemeine Beweglichkeit und Motorik betreffen, kann es auch zu anderen Einschränkungen kommen. Diese können z. B. Stuhlgang oder Wasserlassen, aber auch Veränderungen der Stimmung und der geistigen Leistungsfähigkeit betreffen.

#### **Was beabsichtigen wir mit der geplanten Untersuchung:**

Das Hauptanliegen dieser Studie ist es, die Entstehungsmechanismen der Parkinson'schen Erkrankung besser zu verstehen. Anhand der erhaltenen Blutproben wollen wir mittels spezieller Laborverfahren zur Erbgutanalyse sogenannte „Biomarker“ der Parkinson'schen Erkrankung ermitteln. Diese „Biomarker“ (Merkmale) sollen als Indikatoren (aus dem Lateinischen: indicare = „anzeigen“) für das Vorliegen einer Parkinson'schen Erkrankung dienen aber auch um bessere Abschätzung des Verlaufs zu ermöglichen. Dieses bessere Verständnis und Erkennen der Erkrankung soll zu neuen Therapieansätzen beitragen, die



wiederum einer besseren Prognose und Steigerung der Lebensqualität der Betroffenen dienen sollen. Die erwähnten Biomarker können sich auf Laborparameter aber auch klinische Untersuchungen beziehen. Die geplanten Untersuchungen sind im Folgenden genauer erklärt.

**Studienplan: Wie läuft die Untersuchung ab?**

Die Studie besteht aus einer Reihe von Untersuchungen (klinische Untersuchung und Leistungstests, Blutdruckmessung). Am Untersuchungstag möchten wir Sie klinisch und neuropsychologisch (Leistungstests) untersuchen, Ihre Geruchserkennung überprüfen und eventuell aus einer Armvene ca. 40 ml Blut abnehmen. Die geplanten Untersuchungen werden ungefähr 1,5 Stunden dauern.

**Welche Untersuchungen sind bei Ihnen im Einzelnen geplant?**

Wir werden zusammen mit Ihnen besprechen, an welchen der bei Ihnen vorgesehenen Messungen Sie bereit sind teilzunehmen. Bis auf die Blutabnahme sind alle Verfahren schmerzlos, nicht eingreifend und wurden bereits in zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen eingesetzt.

- o **Klinische Untersuchung des motorischen Systems (20 Minuten)**  
Ein klinisch erfahrener Arzt wird eine standardisierte Testung der motorischen Kontrolle vornehmen. Zusätzlich werden wir Ihnen einige Fragen zu Ihrer Beweglichkeit und eventuellen Problemen im Alltag stellen.
- o **Neuropsychologische Untersuchung (30 Minuten)**  
Bei der Parkinson'schen Erkrankung bestehen oft Veränderungen der Stimmung und der geistigen Leistungsfähigkeit. Daher möchten wir mit Hilfe standardisierter Fragebögen Ihre Stimmungslage und geistige Leistungsfähigkeit prüfen.
- o **Geruchserkennungstest (10 Minuten)**  
Veränderungen im Geruchsvermögen können im Rahmen des Parkinson-Syndroms auftreten. Darum werden wir Sie bitten, die 12 Duftstoffe, die auf Papier aufgebracht sind, jeweils einem von vier möglichen Begriffen zuzuordnen.
- o **Ggf. Blutabnahme und Urinprobe**  
Anhand der erhaltenen Blutproben wollen wir mittels spezieller Laborverfahren zur Erbgutanalyse sogenannte „Biomarker“ der Parkinson'schen Erkrankung ermitteln. Dazu benötigen wir einige Röhrchen Blut, ungefähr 40 ml. Im Urin lassen sich Erbfaktoren der sogenannten „Mitochondrien“ isolieren und untersuchen. Die „Mitochondrien“ sind so etwas wie die Kraftwerke der Zellen und seit vielen Jahren kann eine Bedeutung in Zusammenhang mit der Parkinson'schen Erkrankung gezeigt werden, deren Ausmaß und Bedeutung jedoch unklar sind.





Version 16.09.2015

### **Positive Auswirkungen**

Unsere Studie ist eine rein wissenschaftliche Untersuchung, die für Sie keinen unmittelbaren Nutzen hat. Wir führen diese Studie durch, um die Entstehungsmechanismen der Parkinson'schen Erkrankung besser zu verstehen. Sie können jederzeit aus der Studie ausscheiden, ohne dass Sie dadurch Nachteile haben. Die Ergebnisse der Untersuchungen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden pseudonymisiert ausgewertet. Beispiele werden anonym veröffentlicht.

### **Blutabnahme**

Insgesamt sind die Risiken gering, am häufigsten kann es an der Blutabnahmestelle zu einem Bluterguss kommen. Falls Sie blutverdünnende Medikamente einnehmen, kann dies zu einer verlängerten Blutungsdauer führen. In sehr seltenen Fällen kann es bei der Blutabnahme zu einer örtlichen Entzündung kommen oder einer Nervenverletzung kommen. Sollte dies bei Ihnen auftreten, wenden Sie sich bitte an einen Arzt.


### **Blutuntersuchungen**

Die von Ihnen zur Verfügung gestellten Biomaterialien und Daten werden ausschließlich für die medizinische Forschung bereitgestellt. Sie sollen im Sinne eines breiten Nutzens für die Allgemeinheit für viele verschiedene medizinische Forschungszwecke verwendet werden. Diese Forschungsprojekte können sich sowohl auf bestimmte Krankheitsgebiete (z. B. Erkrankungen des Gehirns) als auch auf heute zum Teil unbekannte Krankheiten und genetische Defekte beziehen. Es kann also sein, dass Ihre Proben und Daten auch für medizinische Forschungsfragen verwendet werden, die wir heute noch nicht absehen können. An Ihren Biomaterialien werden auch genetische Untersuchungen durchgeführt und zwar unter Umständen auch eine Untersuchung Ihres gesamten Genoms. Die Biomaterialien und Daten sollen für unbestimmte Zeit aufbewahrt und für die medizinische Forschung bereitgestellt werden.

**Falls Sie weitere Fragen haben, bitte sprechen Sie uns gern an!**



**EPIPARK U1** v2019.2



Code

 -

Untersucher

/    
Initialien

/    
Zahlencode

Untersuchungsdatum

  .   .

Uhrzeit Blutentnahme

 :

Blutentnahme erfolgt?

 ja  nein

- Gruppe 1:** Kontrolle, UPDRS III 0-3 Punkte
- Gruppe 2:** Symptome, andere Erkrankung
- Gruppe 3:** Symptome, Somatisierung
- Gruppe 4:** V. a. PD, Diagnosekriterien nicht erfüllt
- Gruppe 6:** PD

**UPDRS III > 0 Punkte, Gruppe 2: Symptome, andere Erkrankung**

Bitte Art der Erkrankung angeben oder Befund dokumentieren:

- Gelenkerkrankung (Arthrose, Arthritis, Z. n. Trauma o. ä.)
- Kontrakturen, Amputation o.ä.
- Zentralvaskulär
- Rückenprobleme
- Periphere Neuropathien
- Essentieller Tremor
- Cerebelläres Syndrom
- Andere \_\_\_\_\_

Bemerkungen: \_\_\_\_\_

**UPDRS III > 0 Punkte, Gruppe 3: Symptome, V.a. Somatisierung**

Erklärung: \_\_\_\_\_

**UPDRS III > 0 Punkte, Gruppe 4: V. a. PD, Diagnosekriterien nicht erfüllt**

Bitte Kriterien dokumentieren:

Bradykinese	<input type="checkbox"/> sicher	<input type="checkbox"/> fraglich
Rigor	<input type="checkbox"/> sicher	<input type="checkbox"/> fraglich
Ruhetremor	<input type="checkbox"/> sicher	<input type="checkbox"/> fraglich
Posturale Instabilität	<input type="checkbox"/> sicher	<input type="checkbox"/> fraglich

Bemerkungen: \_\_\_\_\_

**UPDRS III > 0 Punkte Gruppe 6: Diagnose PD**

Bitte Kriterien dokumentieren:

Bradykinese	<input type="checkbox"/> sicher	<input type="checkbox"/> fraglich
Rigor	<input type="checkbox"/> sicher	<input type="checkbox"/> fraglich
Ruhetremor	<input type="checkbox"/> sicher	<input type="checkbox"/> fraglich
Posturale Instabilität	<input type="checkbox"/> sicher	<input type="checkbox"/> fraglich

Diagnose  vorbestehend  durch uns

Medikation  ja  nein

Bemerkungen: \_\_\_\_\_



U1 v2019.2

L- [ ][ ][ ][ ][ ]

Minimal Data Set - EPIPARK

Code [ ][ ][ ][ ]

Geburtsdatum [ ][ ]-[ ][ ]-[ ][ ][ ][ ]

Geschlecht  m  w

Ethnie  kaukasisch  andere

Ausbildungsjahre [ ][ ], [ ]

Beruf

Händigkeit  rechts  links  umgelernter Linkshänder  beidhändig

Time of diagnosis

Year [ ][ ][ ][ ] Age [ ][ ]  unbekannt

Initial signs

- Bradykinesia [ ][ ][ ] year of onset
- Rigidity [ ][ ][ ] year of onset
- Rest tremor [ ][ ][ ] year of onset
- Postural instability [ ][ ][ ] year of onset
- other
- [ ][ ][ ] [ ][ ][ ] year of onset
- [ ][ ][ ] [ ][ ][ ] year of onset

Current signs for details, please see UPDRS

- Bradykinesia [ ][ ][ ] year of onset
- Rigidity [ ][ ][ ] year of onset
- Rest tremor [ ][ ][ ] year of onset
- Postural instability [ ][ ][ ] year of onset
- documented causal / associated mutation

Hinweis auf atypischen Parkinson?  ja  nein

	onset (year)		onset (year)
- Vertical supranuclear palsy	[ ][ ][ ]	- Cerebellar signs	[ ][ ][ ]
- Falls (per month) [ ][ ]	[ ][ ][ ]	- Babinski sign	[ ][ ][ ]
- Abnormal neck posture	[ ][ ][ ]	- Alien limb syndrome	[ ][ ][ ]
- Symmetric rigidity, proximal-distal	[ ][ ][ ]	- Hallucinations (unrelated to dopaminergic therapy)	[ ][ ][ ]
- Dysphagia/dysarthria	[ ][ ][ ]	- Fluctuating cognition	[ ][ ][ ]
- Frontal release signs	[ ][ ][ ]	- Transient loss of consciousness	[ ][ ][ ]
- Syncope	[ ][ ][ ]	- Sensitivity to neuroleptics	[ ][ ][ ]

Distribution

- Asymmetric begin
  - right side
  - left side
- Continuing asymmetry

Clinical type

- Tremor-dominant
- Akinetic-rigid
- Mixed type

L-DOPA response

- L-Dopa response positive
- Percentage of subjective improvement [ ][ ][ ] %

Deep Brain Stimulation

STN  GP  
year \_\_\_\_\_

Course of disease

- Chronic progressive
- Stable over years

Comment

[ ]



**Vorerkrankungen**

**Herz**

- Arterieller Hypertonus
- KHK/ Z.n. Myokardinfarkt
- Schrittmacher/Defibrillator
- Herzrhythmusstörungen / Vorhofflimmern

**Gefäße**

- periphere Verschlusskrankheit (pAVK)
- Z.n. Thrombose
- Carotisstenose
- Z.n. Lungenarterienembolie (LAE)

**Stoffwechsel**

- Diabetes mellitus
- Schilddrüsenerkrankung
- Hypercholesterinämie
- Adipositas

**Urologie**

- benigne Prostatahyperplasie

**Neurologie**

- Z.n. Schlaganfall/ TIA/ Hirnblutung
- entzündliche ZNS-Erkrankung (z. B. MS)
- Z.n. SHT
- Epilepsie
- Migräne
- Schwindel
- Essentieller Tremor
- Restless-Legs-Syndrom
- Polyneuropathie

- Krebserkrankung** welcher? \_\_\_\_\_
- Chemotherapie
- Bestrahlung

**Bewegungsapparat**

- Arthrose/Arthritis
- künstliches Gelenk wo? \_\_\_\_\_
- chronische Rückenschmerzen
- Spinalkanalstenose / Z. n. Bandscheibenvorfall wo? \_\_\_\_\_

**Familienanamnese** (erstgradige Angehörige)

- |           |                               |                             |                           |
|-----------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Parkinson | nein <input type="checkbox"/> | ja <input type="checkbox"/> | Wer? <input type="text"/> |
| Zittern   | nein <input type="checkbox"/> | ja <input type="checkbox"/> | Wer? <input type="text"/> |
| Demenz    | nein <input type="checkbox"/> | ja <input type="checkbox"/> | Wer? <input type="text"/> |

**Kommentar**

**Risikofaktoren**

- |                                     |                              |                             |                           |
|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Diagnose Depression                 | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No | Date <input type="text"/> |
| Kopfverletzung mit Bewusstlosigkeit | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No | Date <input type="text"/> |



**Parkinsonmedikamente**

L-Dopa  
z. B. Madopar

--	--	--	--	--	--

L-Dopa retard

--	--	--	--	--	--

COMT-Hemmer

Entacapon z. B. Comtess     Tolcapon z. B. Tasmar

Opicapon

L-Dopa-Dosis mit COMT-Hemmer  
z.B. Stalevo

--	--	--	--	--	--

Duodopa  
Gel zur intestinalen Anwendung

--	--	--	--	--	--

Pramipexol  
z. B. Sifrol

--

--

Ropinirol  
z. B. Requip

--	--	--	--	--	--

Rotigotin  
z. B. Neupro

--	--	--	--	--	--

Piribedil  
z. B. Clarium

--	--	--	--	--	--

Safinamid  
z. B. Xadago

--	--	--	--	--	--

Bitte Tagesdosis (mg) rechtsbündig eintragen!

Lisurid  
z. B. Dopergin

--	--	--	--	--	--

Bromocriptin

--	--	--	--	--	--

Pergolid  
z. B. kirm, Pravidel

--	--	--	--	--	--

Cabergolin  
z. B. Cabaseril

--	--	--	--	--	--

Dehydroergocryptin

--	--	--	--	--	--

Selegilin oral  
z. B. Antiparkin

--	--	--	--	--	--

Selegilin sublingual

--	--	--	--	--	--

Rasagilin  
z. B. Azilect

--	--	--	--	--	--

Amantadin  
z. B. PK-Merz

--	--	--	--	--	--

Apomorphin  
z. B. APO-go

--	--	--	--	--	--

**Medikation** Tagesdosis (mg, ansonsten bitte angeben)

	<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>					,	<table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"> <tr><td></td></tr> </table>			<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>					,	<table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"> <tr><td></td></tr> </table>	
	<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>					,	<table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"> <tr><td></td></tr> </table>			<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>					,	<table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"> <tr><td></td></tr> </table>	
	<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>					,	<table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"> <tr><td></td></tr> </table>			<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>					,	<table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"> <tr><td></td></tr> </table>	
	<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>					,	<table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"> <tr><td></td></tr> </table>			<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>					,	<table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"> <tr><td></td></tr> </table>	
	<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>					,	<table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"> <tr><td></td></tr> </table>			<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>					,	<table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"> <tr><td></td></tr> </table>	
	<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>					,	<table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"> <tr><td></td></tr> </table>			<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>					,	<table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"> <tr><td></td></tr> </table>	
	<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>					,	<table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"> <tr><td></td></tr> </table>			<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>					,	<table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"> <tr><td></td></tr> </table>	
	<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>					,	<table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"> <tr><td></td></tr> </table>			<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>					,	<table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"> <tr><td></td></tr> </table>	
	<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>					,	<table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"> <tr><td></td></tr> </table>			<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>					,	<table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"> <tr><td></td></tr> </table>	



**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) v1**

**VISUOSPATIAL / EXEKUTIV**

**PUNKTE**

Ende (E)  
Beginn (1)

||      ||      ||      ||      ||  
Kontur    Zahlen    Zeiger

Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf)  
(3 Punkte)

/5

**BENENNEN**

||      ||      ||

/3

**GEDÄCHTNIS**

Wortliste vorlesen, wiederholen lassen, 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)

	GESICHT	SAMT	KIRCHE	FULPE	ROT
1. Versuch					
2. Versuch					

Keine Punkte

**AUFMERKSAMKEIT**

Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/Sek.) In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen || 2 1 8 5 4  
Rückwärts wiederholen || 7 4 2

/2

Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.), Patient soll bei jedem Buchstaben "A" mit der Hand klopfen.  
Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern

F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B ||

/1

Fortlaufendes Abziehen von 7, mit 100 anfangen || 93 || 86 || 79 || 72 || 65

/3

4 oder 5 korrekte Ergebnisse: 3 P., 2 oder 3 korrekt: 2 P., 1 korrekt: 1 P., 0 korrekt: 0 P.



**SPRACHE**

Wiederholen: "Ich weiß lediglich, dass Horst heute an der Reihe ist zu helfen."  / 2  
 "Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren."

Möglichst viele Wörter in **1 Min.** benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen  / 1  
 \_\_\_\_\_ (N≥11 Wörter)

**ABSTRAKTION**

Gemeinsamkeit von **z.B. Banane und Apfelsine** = Frucht  / 2  
 Eisenbahn - Fahrrad   
 Uhr - Lineal

**ERINNERUNG**

Worte erinnern **GESICHT SAMT KIRCHE TULPE ROT**  / 5  
**OHNE HINWEIS**      Punkte nur bei richtigem Nennen **OHNE Hinweis**

Optional	Hinweis zur Kategorie					
	Mehrfachauswahl					

**ORIENTIERUNG**

Datum  Monat  Jahr  Wochentag  Ort  Stadt  / 6  
 welche Klinik?

**TOTAL**   / 30

+ 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung  
 Normal ≥ 26 / 30

**GESAMTZAHL**

Kommentar \_\_\_\_\_



## I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

### 1. Intellektuelle Einschränkung

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

### 2. Denkstörungen

- Keine.
- Lebhaftige Träume.
- "Gutartige" Halluzinationen mit erhaltener Einsicht.
- Gelegentliche bis häufige Halluzinationen und Wahnvorstellungen; keine Einsicht; könnte sich störend auf die täglichen Aktivitäten auswirken.
- Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psychose. Kann sich nicht selbst versorgen.

### 3. Depressionen

- Nicht vorhanden.
- Zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühle stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend.
- Anhaltende Depressionen (1 Woche oder länger)
- Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen
- Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken oder -absichten

### 4. Motivation/Initiative

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

## II. Aktivitäten des täglichen Lebens

### 5. Sprache:

- Normal.
- Leicht beeinträchtigt. Keine Verständnisschwierigkeiten.
- Mäßig beeinträchtigt. Wird bisweilen gebeten, etwas zu wiederholen.
- Stark beeinträchtigt. Wird häufig gebeten, etwas zu wiederholen.
- Meistens unverständlich.

### 6. Speichelsekretion

- Normal.
- Gering, aber eindeutig vermehrter Speichel im Mund; nachts gelegentlich Speichelaustritt.
- Mäßig vermehrte Speichelsekretion; eventuell minimaler Speichelaustritt.
- Deutlich vermehrte Speichelsekretion mit leichtem Speichelaustritt.
- Ausgeprägter Speichelaustritt, muss ständig Papiertuch oder Taschentuch benutzen.

### 7. Schlucken

- Normal.
- Seltenes Würgen/Verschlucken.
- Gelegentliches Würgen/Verschlucken.
- Weiche Nahrung erforderlich.
- Ernährung über Magensonde oder Gastrotomie erforderlich.

### 8. Handschrift

- Normal.
- Etwas langsam oder klein.
- Mäßig langsam oder klein; sämtliche Wörter leserlich.
- Stark beeinträchtigt; nicht alle Wörter leserlich.
- Die Mehrzahl der Wörter ist unleserlich.

### 9. Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen.

- Normal.
- Etwas langsam und unbeholfen, aber keine Hilfe erforderlich.
- Kann die meisten Speisen schneiden, jedoch unbeholfen und langsam; etwas Hilfe erforderlich
- Speisen müssen von jemandem geschnitten werden, kann aber noch langsam essen.
- Muss gefüttert werden.



**10. Anziehen:**

- Normal.
- Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
- Gelegentliche Hilfe beim Knöpfen, beim Schlüpfen in die Ärmel.
- Beträchtliche Hilfe erforderlich, kann aber manches allein schaffen.
- Hilflös.

**11. Hygiene:**

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

**12. Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen:**

- Normal.
- Etwas langsam und unbeholfen, benötigt aber keine Hilfe.
- Kann sich allein, jedoch unter großen Schwierigkeiten, herumdrehen und die Bettwäsche zurechtziehen.
- Beginnt, kann sich aber nicht allein im Bett umdrehen oder die Bettwäsche zurechtziehen.
- Hilflös.

**13. Fallen (unabhängig von Starre):**

- Kein Fallen.
- Seltenes Fallen.
- Gelegentliches Fallen, weniger als einmal pro Tag.
- Fällt durchschnittlich einmal pro Tag.
- Fällt häufiger als einmal pro Tag.

**14. Erstarren beim Gehen:**

- Kein Erstarren.
- Seltenes Erstarren beim Gehen; eventuell verzögerter Start.
- Gelegentliches Erstarren beim Gehen.
- Regelmäßiges Erstarren. Gelegentliches Fallen nach Erstarren.
- Häufiges Fallen nach Erstarren. Eventuell Neigung das Bein nachzuziehen.

**15. Laufen:**

- Normal.
- Leichte Schwierigkeiten. Eventuell fehlendes Mitschwingen der Arme.
- Mäßige Schwierigkeiten, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe.
- Schwere Gehstörung, benötigt Hilfe.
- Kann selbst mit Hilfe nicht mehr gehen.

**16. Tremor**

- Kein Tremor.
- Leicht und selten auftretend.
- Mäßig; für den Patienten lästig.
- Stark, bei zahlreichen Aktivitäten hinderlich.
- Ausgeprägt; bei den meisten Aktivitäten hinderlich.

**17. Sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus**

- Keine Beschwerden.
- Gelegentliches Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen.
- Häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend.
- Häufig schmerzhaft empfindungen.
- Unerträgliche Schmerzen.

**Abgrenzung Schlafwandeln / REM sleep behavior disorder**

**1. Schlafwandeln Sie?**

- ja
- nein

**2. Sind Sie als Kind geschlafwandelt?**

- ja
- nein

**3. Agieren Sie Ihre Träume aus?**

- ja
- nein





### III. Motorische Untersuchung

#### 18. Sprache:

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

#### 19. Gesichtsausdruck:

- Normal.
- Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales "Poker Gesicht" sein.
- Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdrucks.
- Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.
- Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck;

Lippen stehen um 7 mm auseinander.

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

G RH LH RF LF

- Keine.
- Leicht und selten vorhanden.
- Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend.
- Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.
- Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.

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

R L

- Fehlt.
- Leicht; bei Bewegung vorhanden.
- Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.
- Mäßige Amplitude sowohl bei Haltung als auch bei Bewegung.
- Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.

#### 22. Rigor: (N=Nacken, ROE=rechte obere Extremität, LOE=linke obere Extremität, RUE=rechte untere Extremität, LUE=linke untere Extremität)

(Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden).

N ROE LOE RUE LUE

- Fehlt.
- Leicht und nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.
- Leicht bis mäßig.
- Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.
- Stark; Schwierigkeit beim Ausführen von Bewegungen.

#### 23: Fingerklopfen: (R= rechts, L=links)

(Pat. berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger).

R L

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

#### 24. Handbewegungen: (R=rechts, L=links)

Pat. öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert

R L

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



U1 v2019.2

**25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände:**

(Pronation-Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig)

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

**26. Agilität der Beine:**

(Der Pat. klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll min. 7,5 cm betragen)

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

**27. Aufstehen vom Stuhl:**

(Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradlehnten Holz- oder Metallstuhl aufzustehen)

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

**28. Haltung:**

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

**29. Gang:**

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

**30. Haltungsstabilität:**

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

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

**31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers:**

Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allg. Bewegungsarmut

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



#### IV. Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)

##### A. Dyskinesien

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

- Keine  
 1 - 25% des Tages  
 26 - 50% des Tages  
 51 - 75% des Tages.  
 76 - 100% des Tages.

33. Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien?

(Anamnestic Angaben; können durch Untersuchung in der Sprechstunde modifiziert werden)

- Keine Behinderung.  
 Leichte Behinderung.  
 Mäßige Behinderung.  
 Starke Behinderung.  
 Vollständige Behinderung.

34. Schmerzhaftige Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?

- Keine.  
 Leicht.  
 Mäßig.  
 Stark.  
 Ausgeprägt.

35. Auftreten von Dystonien am frühen Morgen: (Anamnestic Angaben)

- Nein.  
 Ja.

##### B. Klinische Fluktuationen

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

- Nein.  
 Ja.

37. Sind "Off"-Perioden nicht zeitlich nach einer Medikamenteneinnahme vorhersagbar?

- Nein.  
 Ja.

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

- Nein.  
 Ja.

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

- Überhaupt nicht.  
 1 - 25% des Tages  
 26 - 50% des Tages  
 51 - 75% des Tages.  
 76 - 100% des Tages.

Verschlechtert sich während "Off"-Perioden typischerweise Ihre Stimmung?

- Nein.  
 Ja.

Haben Sie während "Off"-Perioden typischerweise vermehrt Ängste?

- Nein.  
 Ja.

##### C. Anderweltige Komplikationen

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

- Nein.  
 Ja.

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

- Nein.  
 Ja.

42. Hat der Patient orthostatische Symptome?

- Nein.  
 Ja.

Kommentar:

\_\_\_\_\_



## VI. Modifizierte Schwab- u. England-Skala

### Aktivitäten des täglichen Lebens

- 100% Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen ohne Verlangsamung, Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen. Völlig gesund. Keine Schwierigkeiten wahrgenommen.
- 90% Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen mit geringer Verlangsamung, Schwierigkeiten u. Behinderungen ausführen. Kann doppelt so lange dazu brauchen. Schwierigkeiten werden bewusst.
- 80% Bei den meisten Verrichtungen völlig unabhängig. Braucht dafür doppelt so viel Zeit. Ist sich der Schwierigkeiten und Verlangsamung bewusst.
- 70% Nicht völlig unabhängig. Bei manchen Verrichtungen größere Schwierigkeiten. Braucht für einige 3- 4mal so lange. Muss einen großen Teil des Tages auf Verrichtungen verwenden.
- 60% Leichte Abhängigkeit. Kann die meisten Verrichtungen ausführen, jedoch äußerst langsam u. unter viel Anstrengung; manche unmöglich; Fehler
- 50% Stärker abhängig. Hilfe bei der Hälfte der Verrichtungen, langsam usw. Schwierigkeiten bei allem.
- 40% Sehr abhängig. Kann bei sämtlichen Verrichtungen mithelfen, nur einige allein sehr langsam.
- 30% Kann bei Anstrengungen hier u. da einige Verrichtungen allein ausführen oder beginnen. Benötigt viel Hilfe.
- 20% Kann nichts allein tun. Kann bei manchen Verrichtungen etwas mithelfen. Stark behindert.
- 10% Völlig abhängig, hilflos. Völlig behindert.
- 0% Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasen- u. Stuhlentleerung sind ausgefallen. Bettlägerig.

on:    %

off:    %

### Modifizierte Hoehn-Yahr-Stadien

- 0 keine Krankheitssymptome
- 1 auf eine Körperhälfte beschränkte Krankheitssymptome
- 1,5 auf eine Seite beschränkte Krankheitssymptome mit Beteiligung des Rumpfes
- 2 beidseitige Krankheitssymptome ohne Beeinträchtigung des Gleichgewichts
- 2,5 leichte beidseitige Krankheitssymptome mit erhaltenen Haltungsreflexen
- 3 leicht bis mäßig stark ausgeprägte, beidseitige Krankheitssymptome, gewisse Standunsicherheit, körperlich nicht hilfsbedürftig
- 4 schwere Behinderung, kann noch ohne Unterstützung gehen und stehen
- 5 ist ohne Hilfe an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig

Selbstranking – BDI 1A



SR\_U1\_v2019.1



Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in **dieser Woche einschließlich heute** gefühlt haben und kreuzen Sie das dazugehörige Kästchen an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Kästchen markieren. Lesen Sie in jedem Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

1.

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

2.

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

3.

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

4.

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

5.

- Ich habe keine Schuldgefühle.
- Ich habe häufig Schuldgefühle.
- Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- Ich habe immer Schuldgefühle.





**6.**

- Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- Ich erwarte bestraft zu werden.
- Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

**7.**

- Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- Ich bin von mir enttäuscht.
- Ich finde mich fürchterlich.
- Ich hasse mich.

**8.**

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

**9.**

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

**10.**

- Ich weine nicht öfter als früher.
- Ich weine jetzt mehr als früher.
- Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

**11.**

- Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- Ich fühle mich dauernd gereizt.
- Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.







**12.**

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

**13.**

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

**14.**

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

**15.**

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

**16.**

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



**17.**

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

**18.**

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

**19.**

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

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen  ja  nein

**20.**

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

**21.**

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





Bitte geben Sie in der nachstehenden Tabelle das Ausmaß Ihrer Schläfrigkeit während normaler Tagessituationen an.

Die Wahrscheinlichkeit, in einer bestimmten Situation zu dösen oder einzuschlafen soll dabei auf einer Skala von 0-3 angegeben werden.

Gradeinteilung:

0 = in dieser Situation würde ich niemals eindösen

1 = in dieser Situation gibt es eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass ich eindöse

2 = in dieser Situation gibt es eine mäßige Wahrscheinlichkeit, dass ich eindöse

3 = in dieser Situation gibt es eine große Wahrscheinlichkeit, dass ich eindöse

**Situationen**

**Gradeinteilung (Ausmaß wie angegeben)**

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
1. Sitzen und Lesen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Fernsehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Sitzen in der Öffentlichkeit (z.B. Theater, Konferenz)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Als Beifahrer im Auto für eine Stunde ohne Pause	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Hinlegen zum Ausruhen am Nachmittag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Sitzen und mit jemand sprechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ruhig sitzen nach dem Mittagessen (ohne Alkohol)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. In einem Auto, im Stau	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>





**Bitte beurteilen Sie den Schweregrad der folgenden Beschwerden, so wie Sie diese in der vergangenen Woche (den letzten 7 Tagen) erlebt haben. Machen Sie ein Kreuz in das zutreffende Antwortfeld.**

1. Haben Sie während der letzten Woche insgesamt gut geschlafen?

- Sehr häufig (an 6 bis 7 Tagen der Woche)
- Häufig (an 4 bis 5 Tagen der Woche)
- Manchmal (an 2-3 Tagen der
- Selten (1 Tag der Woche)
- Nie

2. Fiel es Ihnen schwer, nachts einzuschlafen?

- Sehr häufig (an 6 bis 7 Tagen der Woche)
- Häufig (an 4 bis 5 Tagen der Woche)
- Manchmal (an 2-3 Tagen der
- Selten (1 Tag der Woche)
- Nie

3. Fiel es Ihnen schwer, durchzuschlafen?

- Sehr häufig (an 6 bis 7 Tagen der Woche)
- Häufig (an 4 bis 5 Tagen der Woche)
- Manchmal (an 2-3 Tagen der
- Selten (1 Tag der Woche)
- Nie

4. Sind Sie wegen Unruhe in Beinen oder Armen nachts aufgewacht?

- Sehr häufig (an 6 bis 7 Tagen der Woche)
- Häufig (an 4 bis 5 Tagen der Woche)
- Manchmal (an 2-3 Tagen der
- Selten (1 Tag der Woche)
- Nie

5. War Ihr Schlaf gestört durch einen Drang, Ihre Beine oder Arme bewegen zu müssen?

- Sehr häufig (an 6 bis 7 Tagen der Woche)
- Häufig (an 4 bis 5 Tagen der Woche)
- Manchmal (an 2-3 Tagen der
- Selten (1 Tag der Woche)
- Nie

6. Haben Sie nachts unter quälenden Träumen gelitten?

- Sehr häufig (an 6 bis 7 Tagen der Woche)
- Häufig (an 4 bis 5 Tagen der Woche)
- Manchmal (an 2-3 Tagen der
- Selten (1 Tag der Woche)
- Nie



7. Haben Sie nachts unter quälenden Sinnestäuschungen gelitten (Sie haben Dinge gesehen oder gehört, von denen Ihnen gesagt wurde, dass es sie nicht gibt?)

- Sehr häufig (an 6 bis 7 Tagen der Woche)
- Häufig (an 4 bis 5 Tagen der Woche)
- Manchmal (an 2-3 Tagen der
- Selten (1 Tag der Woche)
- Nie

8. Sind Sie nachts aufgestanden, weil Sie zur Toilette mussten?

- Sehr häufig (an 6 bis 7 Tagen der Woche)
- Häufig (an 4 bis 5 Tagen der Woche)
- Manchmal (an 2-3 Tagen der
- Selten (1 Tag der Woche)
- Nie

9. Haben Sie sich in der Nacht unwohl gefühlt, weil Sie unbeweglich waren und sich deshalb nicht im Bett umdrehen oder bewegen konnten?

- Sehr häufig (an 6 bis 7 Tagen der Woche)
- Häufig (an 4 bis 5 Tagen der Woche)
- Manchmal (an 2-3 Tagen der
- Selten (1 Tag der Woche)
- Nie

10. Haben Sie Schmerzen in Ihren Armen oder Beinen gespürt, von denen Sie nachts aufgewacht sind?

- Sehr häufig (an 6 bis 7 Tagen der Woche)
- Häufig (an 4 bis 5 Tagen der Woche)
- Manchmal (an 2-3 Tagen der
- Selten (1 Tag der Woche)
- Nie

11. Hatten Sie nachts Muskelkrämpfe im Schlaf in Ihren Armen oder Beinen, von denen Sie aufgewacht sind?

- Sehr häufig (an 6 bis 7 Tagen der Woche)
- Häufig (an 4 bis 5 Tagen der Woche)
- Manchmal (an 2-3 Tagen der
- Selten (1 Tag der Woche)
- Nie

12. Sind Sie früh am Morgen aufgewacht, weil die Körperlage Ihrer Arme und Beine Schmerzen verursacht hat?

- Sehr häufig (an 6 bis 7 Tagen der Woche)
- Häufig (an 4 bis 5 Tagen der Woche)
- Manchmal (an 2-3 Tagen der
- Selten (1 Tag der Woche)
- Nie



13. Hatten Sie Zittern (Tremor) beim Aufwachen?

- Sehr häufig (an 6 bis 7 Tagen der Woche)
- Häufig (an 4 bis 5 Tagen der Woche)
- Manchmal (an 2-3 Tagen der
- Selten (1 Tag der Woche)
- Nie

14. Fühlten Sie sich müde und schläfrig nach dem Aufwachen am Morgen?

- Sehr häufig (an 6 bis 7 Tagen der Woche)
- Häufig (an 4 bis 5 Tagen der Woche)
- Manchmal (an 2-3 Tagen der
- Selten (1 Tag der Woche)
- Nie

15. Sind Sie nachts aufgewacht, weil Sie geschnarcht haben oder Probleme beim Atmen hatten?

- Sehr häufig (an 6 bis 7 Tagen der Woche)
- Häufig (an 4 bis 5 Tagen der Woche)
- Manchmal (an 2-3 Tagen der
- Selten (1 Tag der Woche)
- Nie

Anhang

Ethikvotum



in focus das Leben  
Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät

**Ethik-Kommission**

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe

Universität zu Lübeck

Stellv. Vorsitzende:

Frau Prof. Dr. med. M. Schrader

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Dr. Angelika Hüppe

Tel.: +49 451 799 2518

Fax: +49 451 799 2522

angelika.hueppe@uk-sh.de

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Frau Dr. Kasten

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

im Hause

**Aktenzeichen: 09-069**

**Datum 27.05.2009**

**Sitzung der Ethik-Kommission am 19. Mai 2009**

**Antragsteller: Fr. Dr. Kasten**

**Titel: *Epidemiologie nicht-motorischer Symptome beim Parkinsonsyndrom: Häufigkeit, Charakteristika, Spezifität und Verlauf nicht-motorischer Symptome***

Sehr verehrte Frau Kasten,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft. Die Kommission hat nach der Berücksichtigung folgender **Hinweise** keine Bedenken:

Die Risiken der Blutentnahme sind zu nennen, z.B. Nervenverletzung. Eine Spezifizierung der Biomarker ist vorzunehmen. Welches Anschreiben erhält die Bevölkerungsstichprobe? Auf Seite 2 (Mitte) der Studienaufklärung für „nicht erkrankte Probanden“ ist der Satz „Wir bitten Sie Ihre Medikamente gegen die Parkinson'sche Erkrankung an diesen Tagen wie gewohnt einzunehmen“ zu streichen.

*Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muss die Kommission umgehend benachrichtigt werden. Nach Abschluss des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind. Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Studie und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.*

Mit freundlichem Gruß bin ich

Ihr

Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe

Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder:

Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe  
(Sozialmedizin, Vorsitzender der EK)

Prof. Dr. Schweiger  
(Psychiatrie)

Prof. Dr. Dendorfer  
(Pharmakologie)

Frau Prof. E. Stubbe  
(Theologin)

Prof. Dr. Borck  
(Medizin- und Wissenschaftsgeschichte)

Frau H. Müller  
(Pflege)

Dr. Kaiser  
(Kinderchirurgie)

Herr Dr. Fieber  
(Richter am Amtsgericht Ahrensburg)

Prof. Schwinger  
(Humangenetik)

Herr Prof. Dr. Mönig  
(Medizinische Klinik I)

Frau Prof. Dr. M. Schrader  
(Plastische Chirurgie, Stellv. Vors.)

Herr Prof. Schultz  
(Pädiatrie)

Herr D. Stojan  
(Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck - Ratzeburger Allee 160 - 23538 Lübeck

Frau  
Prof. Dr. med. Meike Kasten  
Institut für Neurogenetik

im Hause

**Ethik-Kommission**

Vorsitzender:  
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Stellv. Vorsitzender:  
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann  
Tel.: +49 451 500 46 39  
Fax: +49 451 500 30 26  
ethikkommission@uni-luebeck.de

**Aktenzeichen: 15-082**

Datum: 12. März 2015

**Aktualisierung des Votums 09-069**

**Projekttitel: EPIPARK- Epidemiologie nicht-motorischer Symptome beim Parkinsonsyndrom:  
Häufigkeit, Charakteristika, Spezifität und Verlauf<sup>1)</sup>**

**Ihre Schreiben vom 25.02. und 05. 03. 2015**

Sehr geehrte Frau Prof. Kasten,

die Ethik-Kommission nimmt die vorgelegten aktualisierten Projektunterlagen

- Basisformular
- Studienprotokoll,
- EPIPARK Diagnosedokumentation und Selbstratings
- Aufklärungsmaterialien Version vom 4.3.2015

**zustimmend** zur Kenntnis.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'A. Katalinic', written over a horizontal line.

Prof. Dr. med. A. Katalinic  
Vorsitzender

Danksagung

## 8 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Prof. Dr. med. Meike Kasten bedanken, dass ich meine Dissertation zu diesem interessanten und wichtigen Thema verfassen und an dem großen Forschungsprojekt der EPIPARK-Studie teilhaben durfte.

Außerdem möchte ich den Mitarbeitern der EPIPARK-Studie für ihren Einsatz danken, durch sie konnte ein so umfangreiches Projekt realisiert und Daten für weitere Analysen gesammelt werden.

Und natürlich gilt mein Dank allen Studienteilnehmern, durch ihre Teilnahme wird die Erforschung des idiopathischen Parkinson-Syndroms überhaupt erst ermöglicht. Die Untersuchungen waren zum Teil umfangreich und zeitintensiv, sodass man ihnen ihren Einsatz hoch anrechnen muss.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Ehemann bedanken, der mich jederzeit bei meinen Projekten unterstützt.

## 9 Publikationen

Usnich, T., Hauptmann, B., Hanssen, H., Prasuhn, J., Balck, A., Borsche, M., Tadic, V., Klee, A., Noblejas-Sanchez, G., Vollstedt, E.-J., Klein, C., Brüggemann, N., Kasten, M., 2023. Depressive symptoms in Parkinson's disease are insufficiently but more often treated than in other chronic conditions. *npj Parkinsons Dis.* 9, 1–5.