

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

**Eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome bei
Parkinson Patienten (ISAm-PD) und die Korrelation mit einer
linksseitigen Parkinson Erkrankung und MCI**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Rajbir Kaur
geb. 29.04.1992 in Gießen

promoviert am 09. September 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2024

1

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. C. Eggers

2. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. rer. nat. E. Kalbe

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Prof. Dr. med. Carsten Eggers

Frau Dr. rer. nat. Franziska Maier, Dipl.-Psych.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ein Teil dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik für Neurologie von Prof. Dr. med. Carsten Eggers und Dr. rer. nat. Franziska Maier zur Verfügung gestellt.

Ein Großteil dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz mittels Fragebögen, Tests und Körperlicher Untersuchung (PANDA, ISAm-PD Test und UPDRS-III Untersuchung) wurde nach entsprechender Anleitung durch Franziska Maier und Andrea Greuel von mir an der Klinik und Poliklinik für Neurologie erhoben.

Die in dieser Arbeit angegebenen Datenauswertung mittels SPSS-Programm sind nach entsprechender Anleitung durch Dr. rer. nat. Franziska Maier von mir selbst ausgeführt worden.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 23.06.2024

Unterschrift: .. 

Danksagung

Lorem ipsum dolor sit amet, consetetur sadipscing elitr, sed diam nonumy eirmod tempor invidunt ut labore et dolore magna aliquyam erat, sed diam voluptua. At vero eos et accusam et justo duo dolores et ea rebum. Stet clita kasd gubergren, no sea takimata sanctus est Lorem ipsum dolor sit amet. Lorem ipsum dolor sit amet, consetetur sadipscing elitr, sed diam nonumy eirmod tempor invidunt ut labore et dolore magna aliquyam erat, sed diam voluptua. At vero eos et accusam et justo duo dolores et ea rebum. Stet clita kasd gubergren, no sea takimata sanctus est Lorem ipsum dolor sit amet.

Widmung:

Ich widme diese Arbeit meiner Mutter Ranbir Kaur und Bruder Taranjit Singh, die mich in meiner akademischen Tätigkeit stets unterstützt haben.

Abkürzungsverzeichnis	8
Zusammenfassung	10
1. Einleitung	12
1.1. Morbus Parkinson	12
1.1.1. Epidemiologie	12
1.1.2. Ätiologie	13
1.1.3. Pathophysiologie	14
1.1.4. Klinik	16
1.1.5. Diagnose	17
1.1.6. Therapie	18
1.1.7. Krankheitsverlauf und Prognose	20
1.2. Anosognosie und ISA bei Morbus Parkinson	21
1.3. Mild Cognitive Impairment (MCI) bei Morbus Parkinson	23
1.4. Ziel der Arbeit	25
2. Material und Methoden	27
2.1. Studiendesign	27
2.2. Ethik und Datenschutz	27
2.3. Studienkohorte	27
2.3.1. Probanden mit Morbus Parkinson	27
2.3.1.1. Morbus Parkinson Patienten mit MCI	28
2.3.1.2. Morbus Parkinson Patienten mit Depressionen	28
2.3.2. Gesunde Kontrollgruppe	29
2.3.3. Angehörige der Parkinson-Patienten	29
2.4. Datenerhebung	29
2.4.1. Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS)	29
2.4.2. Impaired self-awareness of motor symptoms in PD (ISAm-PD)	31
2.5. ISA-PD bei Alltagsroutinen	33
2.5.1. Cognitive Failures Questionnaire (CFQ)	33
2.5.2. Dysexecutive Questionnaire (DEX)	33
2.5.3. Patient Competency Rating Scale (PCRS)	34
2.5.4. Awareness Questionnaire (AQ)	34
2.6. Statistik	34

2.6.1.	Deskriptive Statistik.....	35
2.6.2.	Korrelationsanalysen.....	35
3.	Ergebnisse.....	36
3.1.	Demographische Patientencharakteristika	36
3.2.	Motorik	37
3.2.1.	UPDRS-III bei Parkinson Patienten mit und ohne MCI	37
3.2.2.	ISAm-PD im OFF	41
3.2.2.1.	Anzahl der Symptome im ISAm-OFF Test	42
3.2.2.2.	Schweregrad der motorischen Symptome im ISAm-OFF Test.....	44
3.2.2.3.	Schweregrad ISAm-OFF.....	45
3.3.	Korrelationsanalysen.....	47
3.3.1.	Körperseite bei Erkrankungsbeginn.....	48
3.3.2.	Anosognosie	49
3.3.3.	Schweregrad der motorischen Symptome im ISAm-OFF-Test.....	50
3.3.4.	Schweregrad ISAm-OFF.....	50
3.4.	ISAm und Alltagsfunktionen	52
3.5.	Körperseite bei Erkrankungsbeginn und ISAm-OFF Schweregrad	53
4.	Diskussion.....	54
4.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	54
4.2.	Einordnung in die Literatur	56
4.2.1.	ISAm-PD.....	56
4.2.1.1.	ISAm-PD und Dopamin	56
4.2.1.2.	ISAm-PD und UPDRS-III.....	58
4.2.1.3.	ISAm-PD LID und ISAm-PD Hypokinesien	61
4.2.1.4.	ISAm-PD und Alter	62
4.2.2.	Mild Cognitive Impairment (MCI) in Morbus Parkinson.....	63
4.2.2.1.	MCI und ISAm-PD	63
4.2.2.2.	MCI und ISA-PD bei Alltagsroutinen	65
4.2.2.3.	MCI und Hypokinetische Symptome.....	65
4.2.2.4.	MCI und Erkrankungsseite	66
4.2.2.5.	MCI und zerebrale Atrophie	68
4.2.2.6.	MCI – Neurobiologische Ursachen.....	69
4.2.3.	Linksseitige Erkrankung und ISAm-PD	70

4.2.3.1. Funktionsstörungen der rechten Hemisphäre und ISAm-PD	73
4.3. Limitation der Studie	78
4.4. Schlussfolgerung und Ausblick	81
5. Literaturverzeichnis	84
6. Anhang	100
6.1. Abbildungsverzeichnis	100
6.2. Tabellenverzeichnis	101

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
ALS	Autophagie-Lysosomen-System
AQ	Awareness Questionnaire
BDI	Becks Depression Inventory
CFQ	Cognitive Failures Questionnaire
CT	Computer-Tomographie
DEX	Dysexecutive Questionnaire
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
FDG	Fluor-Desoxy-Glucose
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
IC	Inselkortex
IL1	Interleukin 1
IL2	Interleukin 2
IL6	Interleukin 6
ISA	Impaired Self-Awareness
ISAcog	Impaired Self-Awareness of cognitive symptoms
ISAmLeft	Impaired Self-Awareness of motor symptoms in the left body side
ISAmRight	Impaired Self-Awareness of motor symptoms in the right body side
ISAm	Impaired Self-Awareness of motor-symptoms
ISAm-PD	Impaired Self-Awareness of motor-symptoms in Parkinson's disease
L-Dopa	Levodopa
LPD	Linksseitige Parkinson'sche Symptome
LRRK2	Leucine-rich repeat kinase 2
MAO	Monoaminoxidase
MCI	Mild Cognitive Impairment
MDS	Movement Disorder Society
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
NMSP	Non-motor-symptoms of Parkinson
OEX	obere Extremitäten
OFC	Orbitofrontaler Cortex
OFF	Ohne Levodopa Einnahme
ON	Nach Levodopa Einnahme

PCRS	Patient competency rating scale
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
PINK1	PTEN-induzierten Kinase 1
PRKN	Ligase Parkin
REM	Rapid-Eye-Movement
SN	Substantia nigra
SNCA	Synuclein-Gen
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputer-Tomographie
TNF	Tumornekrosefaktor
UEX	untere Extremitäten
UKPDSBB	United Kingdom Parkinson´s Disease Society Brain Bank
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
VPS35	Vacuolar protein sorting 35
ZNS	Zentrales Nervensystem

Zusammenfassung

Eine eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome (ISAm) hat bei Morbus Parkinson eine hohe Prävalenz, mit bis zu 66 % der Patienten je nach Studie. (Maier et al., 2012). In den letzten Jahren hat die Untersuchung von ISAm bei Parkinson Patienten an klinischer Bedeutung gewonnen, da sie mit einer herabgesetzten Therapieadhärenz der Patienten und daraus folgend mit einer höheren Patientensterblichkeit und Belastung der Pflegekräfte einhergeht. (Prigatano et al., 1999)

In dieser Arbeit wurde das bereits validierte Testsystem ISAm-PD zur Messung der eingeschränkten Selbstwahrnehmung motorischer Symptome im OFF-Zustand eingesetzt, um einen möglichen Zusammenhang des Schweregrades von ISAm-OFF mit verschiedenen klinischen und demografischen Parametern bei Parkinson Patienten zu untersuchen. Alle Messungen erfolgten im OFF-Zustand, das heißt ohne vorherige Levodopa Medikation.

Der ISAm-PD Test umfasst 15 motorische Symptome, die mittels 5 Aufgaben untersucht werden. Die Durchführung der Aufgaben wurde gefilmt und von zwei unabhängigen Experten im Hinblick auf eine vorhandene Einschränkung der Selbstwahrnehmung sowie den Schweregrad der Einschränkung bewertet.

Von besonderem Interesse war hier die Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen dem Schweregrad im ISAm-OFF und der Körperseite bei Erkrankungsbeginn sowie zwischen dem Schweregrad im ISAm-OFF und die Summe aller links und rechtsseitigen Symptome gemäß UPDRS-III-OFF, um den Einfluss der Erkrankungsseite auf die eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome näher zu beleuchten. Außerdem war von Interesse, inwieweit sich Mild Cognitive Impairment (MCI) bei Parkinson Patienten auf die ISAm-OFF Test Ergebnisse sowie der Symptomschwere gemäß UPDRS-III-OFF auswirkt. Die Haupthypothese dieser Studie bestand in der Erwartung, dass eine eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome im OFF-Zustand bei Parkinson Patienten in einem höheren Maße mit einer linksseitigen Erkrankung sowie mit dem Auftreten von MCI assoziiert ist.

Parkinson Patienten mit und ohne MCI zeigten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome, auch wenn Patienten mit MCI wesentlich höhere ISAm-OFF Schweregrad Werte aufwiesen. Die Ergebnisse deuten somit darauf hin, dass hinter dem Phänomen ISAm bei Parkinson Patienten neben MCI noch andere Pathomechanismen stecken könnten. Mithilfe von Korrelationsanalysen konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen linksseitiger Symptomlast im UPDRS-III-OFF und

dem Schweregrad von ISAm-OFF-Werten bestätigt werden, hingegen bestand keine signifikante positive Korrelation zwischen rechtsseitiger Symptomlast im UPDRS-III-OFF und dem Schweregrad von ISAm-OFF. Im Mittelwertvergleich zeigte unsere Stichprobe zudem höhere ISAm-OFF Schweregradwerte bei einem linksseitigen Erkrankungsbeginn im Vergleich zu einem rechtseitigen Erkrankungsbeginn. Der Vergleich zwischen den beiden Körperseiten hingegen konnte in beiden Fällen keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf ISAm-OFF Schweregrad liefern, was auf eine zu kleine Patientenkohorte zurückgeführt werden könnte.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen in unserer Stichprobe nicht destotrotz eine gewisse Abhängigkeit zwischen der linken Erkrankungsseite und dem Schweregrad im ISAm-OFF und stützen damit die Vermutung, dass eine eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome im OFF bei Parkinson Patienten möglicherweise mit einer Funktionsstörung der rechten Hemisphäre, insbesondere dem rechten IFG zusammenhängt. (Maier et al., 2016). Weitere Studien mit größeren Patientenkohorten sind notwendig, um diesen Zusammenhang näher zu untersuchen.

Insgesamt tragen die Ergebnisse dieser Arbeit dazu bei, Angehörige und medizinisches Personal für die Wahrnehmungsdefizite von Parkinson Patienten bezüglich ihrer motorischen Symptome zu sensibilisieren, dabei die Erkrankungsseite und ihre Auswirkung zu berücksichtigen sowie präventive, therapeutische und pflegerische Maßnahmen für den Umgang mit ISAm bei Morbus Parkinson Patienten zu entwickeln.

1. Einleitung

1.1. Morbus Parkinson

Neurodegenerative Erkrankungen stellen, insbesondere durch ihre vielfältige Auswirkung auf körperliche Funktionen, Motorik und Kognition, für die ältere Bevölkerung eine große Herausforderung dar. (Erkkinen et al., 2018). Morbus Parkinson, auch als Parkinson-Krankheit bezeichnet, ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach Morbus Alzheimer und die Prävalenz dieser Erkrankung nimmt kontinuierlich zu, mit im Rahmen der Global Burden of Disease-Studie im Jahr 2016 weltweit geschätzt 6 Millionen Betroffenen (GBD, 2018). Dies wird unter anderem auf die steigende Lebenserwartung, insbesondere in Industrieländern zurückgeführt, aber auch auf Umweltfaktoren und genetische Faktoren, die diese Erkrankung begünstigen. (Kouli et al., 2018). Morbus Parkinson betrifft hauptsächlich ältere Menschen und ist durch den schleichenden Verlust dopaminhaltiger Neuronen in der Substantia nigra des Gehirns gekennzeichnet. (Hindle, 2010). Zudem kommt es zu der Bildung von unlöslichen Proteinaggregaten, den sogenannten Lewy-Körpern die sich nicht nur in der Substantia nigra, sondern auch in anderen Hirnregionen ablagern. (Gibb & Lees, 1988). Das Auftreten von Lewy- Körperchen im Gehirn geht einher mit einem starken Verlust von Neuronen in diesem Gebiet (Gibb & Lees, 1988). Obwohl auch andere Hirnregionen an der Pathophysiologie von Morbus Parkinson beteiligt sind, ist es vor allem der Untergang der dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra, der die krankheitsspezifischen motorischen Symptome wie Bradykinese, Tremor und Rigor hervorruft. (Galvan & Wichmann, 2008; Simon et al., 2020). Bereits Jahre vor dem Auftreten motorischer Probleme können sich nicht-motorische Symptome sogenannten ‚NMSP‘ (non-motor-symptoms of Parkinson) manifestieren. (Simon et al., 2020). Im Folgenden wird unter anderem die Epidemiologie, Ätiologie und Klinik von Morbus Parkinson erläutert. Zuletzt wird in diesem Kapitel auf ISAm und MCI bei Morbus Parkinson näher eingegangen.

1.1.1. Epidemiologie

In der Global Burden of Disease-Studie 2016 wurde eine Verdopplung der Parkinson-Prävalenz im Zeitraum von 1990 bis 2016 beobachtet (GBD, 2018). Im Jahr 2019 wurde die Prävalenz auf weltweit 8,5 Millionen Menschen geschätzt (WHO, 2023). In Deutschland wird eine Prävalenz von etwa 400.000 Menschen angenommen (DPG, 2022). Das Zentralinstitut für

die kassenärztliche Versorgung berichtete im Jahr 2022 von einem abnehmenden Trend der Parkinson-Inzidenz in Deutschland. (Dammertz, 2022). Dieser Bericht wird jedoch von Fachgesellschaften der Parkinson-Erkrankung, wie der Deutschen Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen, angezweifelt und eher auf eine verzerrte Messung anhand der Diagnosecodes zurückgeführt (DPG, 2022). Männer haben ein etwa doppelt so hohes Risiko wie Frauen, an Parkinson zu erkranken, aber die Mortalität von erkrankten Frauen ist gegenüber der von Männern erhöht. (Cerri et al., 2019).

1.1.2. Ätiologie

Die primäre Ursache für die Entstehung von Morbus Parkinson sowie die pathogenen Mechanismen, die zur Strukturveränderung von Proteinen und vorzeitiger Neurodegeneration führen, sind nach wie vor unbekannt. (Cacabelos, 2017). Es handelt sich nach derzeitigem Kenntnisstand um eine multifaktorielle Erkrankung, deren Entstehung durch demographische Faktoren (Alter, Geschlecht), Umweltfaktoren (Pestizide, Lösungsmittel, Schwermetalle), Traumata (insbesondere Kopfverletzungen), und genetische Faktoren (Genmutationen) begünstigt wird. (Galvan & Wichmann, 2008; Simon et al., 2020).

Untersuchungen haben Mutationen in 15 Genen identifiziert, die im Verlauf ein genetisch bedingtes Parkinson auslösen können, dieser macht jedoch nur eine kleine Anzahl aller Parkinson Erkrankungen aus. (Correia Guedes et al., 2020). Dabei wird zwischen autosomal-dominanten und autosomal-rezessiven Formen unterschieden. Häufige Mutationen sind im α -Synuclein-Gen (SNCA), im Gen der Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2), im Gen der Ligase Parkin (PRKN), im Gen der PTEN-induzierten Kinase 1 (PINK1), und im Gen des vacuolar protein sorting 35 (VPS35) lokalisiert. (Correia Guedes et al., 2020). Diese monogenetischen Parkinsonsyndrome werden in drei verschiedenen Subgruppen unterteilt, je nachdem wie stark die Symptomatik dem idiopathischen Parkinson ähnelt und inwieweit atypische Symptome vorhanden sind. (Marras et al., 2016).

Umweltfaktoren in Form von industriellen Schadstoffen werden mit Morbus Parkinson in Verbindung gebracht, da in Ländern mit einer schnell voranschreitenden Industrialisierung die höchste Parkinson-Inzidenz zu beobachten ist. (Dorsey et al., 2018). Pestizide stellen einen Risikofaktor für Morbus Parkinson dar. Die Exposition gegenüber Pestiziden und eine Beschäftigung in der Landwirtschaft wurden mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert. (Simon et al., 2020). Zahlreiche Untersuchungen konnten zudem Schwermetalle als

Risikofaktoren für Morbus Parkinson identifizieren. (Ullah et al. 2021). Dabei werden durch diese Schadstoffe Entzündungsreaktionen in den Gang gesetzt, die eine Degeneration von dopaminergen Neuronen verursachen können, zudem verursachen die Schadstoffe einen erhöhten oxidativen Stress und die Ausbildung von Proteinaggregaten im Gehirn. (Jomova et al., 2010).

Leichte bis mittelschwere Kopfverletzungen, die Jahre vor der Diagnose einer Parkinson-Erkrankung stattfanden, könnten an der Krankheitsentstehung beteiligt sein, wobei eine solche Assoziation nicht in allen Studien nachgewiesen werden konnte. (Kenborg et al., 2015; Taylor et al., 2016). Der Einfluss einer Kopfverletzung auf das Erkrankungsrisiko scheint von verschiedenen Faktoren abhängig zu sein, unter anderem das Alter zum Zeitpunkt des Traumas und ein Bewusstseinsverlust aufgrund des Traumas. (Taylor et al., 2016).

Zudem wird ein Zusammenhang zwischen Morbus Parkinson und bestimmten Lebensstilfaktoren, wie dem Nikotin- und Koffeinkonsum, vermutet. (Breckenridge et al., 2016). Der ansonsten gesundheitlich bedenkliche Tabakkonsum korreliert in einigen Studien invers mit dem Morbus-Parkinson-Risiko. (Hernan et al., 2002). Der Konsum von Koffein geht anderen Studien zufolge ebenfalls mit einem geringeren Morbus Parkinson-Risiko einher, insbesondere bei Männern. (Hong et al., 2020). Eine gesunde Ernährung, die reich an Obst, Gemüse und Getreide ist, sowie regelmäßige körperliche Aktivität werden mit einem geringeren Morbus Parkinson-Risiko in Verbindung gebracht. (Knight et al., 2022).

1.1.3. Pathophysiologie

Das Hauptmerkmal der Pathophysiologie von Morbus Parkinson ist die Degeneration von Neuronen in der Substantia nigra des Gehirns, die Dopamin synthetisieren. (Dauer et al., 2003). Diese dopaminergen Neuronen regulieren über den Neurotransmitter Dopamin die Motorik durch neuronale Verbindungen zum Striatum, einem wichtigen Teil der Basalganglien. Dopamin ist hierbei bei einer kontrollierten Aktivierung und Hemmung eines Bewegungsablaufes beteiligt. (Kravitz et al., 2010). Bei Dopamin handelt es sich um einen zu der Gruppe von Katecholamin gehörigen Neurotransmitter, der an die Dopaminrezeptoren D1 bis D5 bindet und neben motorische auch nichtmotorische Funktionen reguliert. Diese umfassen neben der Fortbewegung, das Gedächtnis, die Impulskontrolle, die Aufmerksamkeit, die Kognition und den Schlaf. (Shin et al., 2011). Der Abbau dopaminergener Neuronen resultiert daher in der Beeinträchtigung relevanter motorischer und kognitiver Funktionen. (Kouli et al., 2018).

Die Bindung an Dopamin Rezeptor D 1 und D 5 initiiert die Aktivierung von G-Protein-kontrollierten Adenylatzyklen, was zu der Bildung von zyklischem AMP (cAMP) und der Aktivierung von Proteinkinasen führt. (Missale et al., 1998). Hingegen führt die Bindung an den Dopamin Rezeptoren D2-D4 durch eine Kaskade zu einer Reduktion des cAMP Spiegels in der Zelle. (Missale et al., 1998). Der Dopaminmangel wirkt sich auch auf die Konzentration anderer Neurotransmitter wie Acetylcholin, Serotonin und Noradrenalin aus. Auch diese Neurotransmitter verursachen durch ihre Konzentrationsveränderung motorische sowie nicht-motorische Symptome bei Parkinson Patienten, die die Psyche und das Vegetative Nervensystem betreffen können. (Kouli et al., 2018).

Bei der Degeneration von dopaminergen Neuronen ist zudem eine Aggregation des Proteins α -Synuclein in Lewy-Körperchen zu beobachten. (Galvin et al., 1999). Die physiologische Funktion von α -Synuclein ist bisher noch nicht genau bekannt. (Jacob et al., 2013). Das Protein reichert sich in der präsynaptischen Endigung an und ist vermutlich am vesikulären Transport von Neurotransmittern und bei der Ausschüttung derer aus den Synapsen beteiligt. (Maroteaux et al., 1988). Beim Pathologischen α -Synuclein kommt es hingegen zu einer Fehlfaltung des Proteins und die Proteinaggregate bilden sogenannte Lewy-Körperchen aus, die sich dann in verschiedenen Regionen im Gehirn ablagern. (Galvin et al., 1999). Diese unlöslichen Fibrillen sind wiederum beim oxidativen Stress mit einer übermäßigen Produktion von Sauerstoffradikalen beteiligt und können mit diesem Prozess unter anderem den Untergang dopaminergener Neurone in der Substantia Nigra mitverursachen. (M.Tolnay, 2000). Durch Autophagie wird unter physiologischen Bedingungen die pathologische Proteinaggregation verhindert, die jedoch bei einer Parkinson Erkrankung aussetzen kann und infolgedessen den Untergang der dopaminergen Neuronen einleitet. (Halliday et al., 2011). Mit fortschreitender Erkrankung führt dies zu den typischen motorischen Symptomen wie Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Bradykinesie und Rigor. (Kouli et al., 2018). Auch Entzündungsreaktionen sind an der Pathophysiologie von Morbus Parkinson beteiligt. (Nagatsu et al., 2000). So wurde im Gehirn von Parkinsonpatienten ein Anstieg inflammatorischer Zytokine wie den Interleukinen 1 β , 2, 4 und 6, dem Tumornekrosefaktor α (TNF- α) und dem transforming growth factor β (TGF- β) beobachtet. (Nagatsu et al., 2000). Ein Zusammenhang zwischen immunologischen Reaktionen und veränderten Apoptose Mechanismen, die wiederum zu einer Degeneration dopaminergener Neurone führen, wird diskutiert. (Nagatsu et al., 2000).

Sekundärer Parkinsonismus kann durch eine regelmäßige Einnahme von Neuroleptika verursacht werden, welche die Dopamin Rezeptoren im Gehirn blockieren und infolgedessen parkinsonähnliche Symptome zum Vorschein bringen. (Marsden et al. 1980). Das Absetzen der Neuroleptika gilt hier als primäres Behandlungsziel und bessert im Laufe der Zeit die Motorik, eine Medikation mit Levodopa ist hierbei nicht zielführend. (Marsden et al. 1980). Zudem kann sekundärer Parkinsonismus auch durch vaskuläre Läsionen, selten auch Hirntumore verursacht werden. (Zijlmans et al., 2004; Krauss et al., 1995)

1.1.4. Klinik

Das klinische Bild von Morbus Parkinson beruht auf den charakteristischen motorischen Symptomen sowie weiteren vegetativen, kognitiven und psychischen Symptomen, den sogenannten NMSP ‚non-moto-symptoms of Parkinson‘. (Jankovic et al., 2008). Die Leitsymptome von Morbus Parkinson sind Bradykinesie, Rigor und Ruhetremor (Kouli et al., 2018). Eine Hypokinesie die sich unter anderem in eine Hypomimie oder Mikrographie sowie Mikrophonie äußern kann, zählt des Weiteren zu den kennzeichnenden Symptomen des Morbus Parkinson. (Kouli et al., 2018). Bei fortschreitender Erkrankung tritt eine posturale Instabilität auf. (Kouli et al., 2018). Zu den vegetativen Symptomen von Morbus Parkinson gehören Pseudohypersalivation, Hyperhidrose, Seborrhoe und Störungen in der Blasen- und Darmfunktion, zudem orthostatische Hypotonie, Störungen in der Temperaturregulation, und Störungen in der Sexualfunktion. (Poewe, 2008). Kognitive Symptome wie Vergesslichkeit, Beeinträchtigung der Exekutivfunktion und Aufmerksamkeit, Störungen im Antrieb und Verlangsamung von Denkprozessen werden insbesondere bei älteren Patienten vermehrt beobachtet. (Dubois & Pillon, 1997; Goldman et al., 2018;). Psychische Symptome, wie Depressionen und Ängste, können zu Beginn einer Parkinson-Erkrankung auftreten und im Verlauf der Erkrankung zunehmen. (Isella et al., 2002). Bei Parkinson Patienten kann es neben Defiziten im Arbeitsgedächtnis auch zu Apathie kommen. (Isella et al., 2002). Es wird auch ein Zusammenhang zwischen Apathie und beeinträchtigten Exekutivfunktionen bei Parkinson Patienten vermutet. (Dubois & Pillon, 1997). Demnach besteht bei Parkinson Patienten eine wechselseitige Interaktion zwischen den motorischen Symptomen und den NMSP, die gemeinsam zu einem komplexen Krankheitsbild beitragen und sich gegenseitig in der Ausprägung bedingen. (Poewe, 2018).

Zu den Komplikationen einer Parkinson Erkrankung, die teilweise auch durch eine Nebenwirkung der Medikamente auftreten können, zählen Wirkfluktuationen sogenannte

„Wearing-off“, Freezing, Psychosen, Halluzinationen, Dyskinesien, akinetische Krise sowie auch Impulskontrollstörungen. (Kouli et al., 2018). In der Literatur werden nach dem klinischen Verlauf drei verschiedene Formen des idiopathischen Parkinson Syndroms klassifiziert. (Jingru et al., 2020). Beim Tremor-Dominanztyp dominiert vor allem der Tremor, dabei sind Akinese und Rigor eher mild bis gar nicht ausgeprägt. Beim akinetisch-rigiden Typ dominiert die Akinese und der Rigor, der Tremor ist entweder leicht ausgeprägt oder gar nicht ausgeprägt. Beim Äquivalenz-Typ sind die drei typischen Parkinson Symptome Akinese, Rigor, Tremor ähnlich stark ausgeprägt. (Jingru et al., 2020),

1.1.5. Diagnose

Die United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) erstellte bereits in den 80ern formale Diagnosekriterien, die sich im ersten Schritt auf die klinische Diagnose des Parkinson-Syndroms beziehen, im zweiten Schritt Ausschlusskriterien für Morbus Parkinson definieren und im dritten Schritt prospektiv unterstützende Kriterien benennen. (Goetz et al., 2008).

Diese ursprünglichen Konzepte wurden seit ihrer Entwicklung erweitert, da ihr Fokus auf den motorischen Symptomen der Erkrankung liegt, aber bei Morbus Parkinson auch eine Vielzahl nicht-motorischer Symptome auftreten können. Zu diesen zählen wie bereits angerissen Schlafstörungen, affektive Störungen, autonomes Versagen, sensorische und kognitive Beeinträchtigungen. (Simon et al., 2020).

Im Jahr 2015 wurde demnach durch die Movement Disorder Society (MDS) eine überarbeitete Version der Diagnosekriterien für Morbus Parkinson vorgestellt. (Postuma et al., 2015). Um diese Kriterien anwenden zu können muss bei dem Patienten zunächst ein Parkinsonismus vorliegen, der auf dem Vorhandensein einer Bradykinesie in Kombination mit Ruhetremor, Rigidität oder beidem beruht. Für eine definitive Parkinson Diagnose darf nachfolgend kein Ausschlusskriterium oder sogenanntes ‚Red Flag‘ vorhanden sein und es sollten mindestens zwei unterstützende Kriterien erfüllt sein. Zu den unterstützenden Kriterien zählen eine positive Reaktion auf die dopaminerge Therapie, das Vorhandensein einer Levodopa-induzierten Dyskinesie, Ruhetremor einer Extremität, sowie der Verlust des Geruchssinnes. (Postuma et al., 2015). Folgenden Ausschlusskriterien müssen fehlen: zerebelläre Syndrome die eine Gangstörungen oder Ataxie zur Folge haben, vertikale supranukleäre Blickparese, Diagnose einer verhaltensbetonten Variante der frontotemporalen Demenz oder einer primär progredienten Aphasie, Merkmale von Parkinson, die seit mehr als drei Jahren nur auf die

unteren Extremitäten beschränkt sind, Behandlung mit einem Dopaminrezeptorblocker oder einem Dopamin-abbauenden Mittel in einer Dosis und einem zeitlichen Verlauf, die mit medikamentös induziertem Parkinsonismus vereinbar sind, kein erkennbares Ansprechen auf hochdosiertes Levodopa trotz zumindest mäßiger Schwere der Erkrankung, Störungen der Sinnesverarbeitung, unauffälliger nuklearmedizinischer Befund präsynaptischen dopaminergen Systems sowie das Vorhandensein einer plausiblen alternativen Erklärung der Parkinson Symptome. (Postuma et al., 2015). Zu den sogenannten ‚Reg Flags‘ gehören unter anderem eine rasante Verschlechterung des Gangbildes innerhalb der ersten 5 Jahre nach Krankheitsbeginn mit der Notwendigkeit eines Rollstuhls zur Fortbewegung, ein fehlender Progress der motorischen Symptome im Zeitraum von 5 Jahren bei fehlender Behandlung, frühe bulbäre Störungen mit schwerer Dysphagie, Dysarthrie oder Dysphonie als Folge innerhalb der ersten 5 Jahre, schwere autonome Dysfunktionen in den ersten 5 Jahren aber auch ein bilateral symmetrischer Beginn der Parkinson Symptome. (Postuma et al., 2015).

Im Hinblick auf die Frühdiagnose von Parkinson konzentriert man sich zunehmend auf eine Reihe von nichtmotorischen Symptomen, die der Parkinson Erkrankung um Jahre oder Jahrzehnte vorausgehen (Noyce et al., 2012) In der prämotorischen Phase der Erkrankung leiden Parkinson Patienten oft unter einer Störung der Geruchswahrnehmung, Depression, chronische Obstipation, gastrointestinale Symptome und REM-Schlaf-Verhaltensstörungen. (Noyce et al., 2012)

1.1.6. Therapie

Die medikamentöse Behandlung von Morbus Parkinson zielt darauf ab, den Verlust dopaminergener Neuronen durch die Substitution von Dopamin zu kompensieren. Das klassische Medikament hierfür ist Levodopa auch als L-Dopa bezeichnet, ein Dopaminvorläufer, der durch die Kombination mit einem Dopamin-Decarboxylase-Inhibitoren oder mit einem Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT)-Inhibitoren die Blut-Hirn-Schranke passiert und im Gehirn zu Dopamin umgewandelt wird. (Salat et al., 2013). Diese Kombination ist notwendig, damit L-Dopa in der Peripherie nicht zu Dopamin abgebaut wird, sondern die Blut-Hirnschranke überwinden kann, um im ZNS umgewandelt zu werden. (Salat et al., 2013).

Levodopa wird üblicherweise oral verabreicht, bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und starken motorischen Einschränkungen besteht jedoch auch die Möglichkeit einer intestinalen Infusion. (Olanow et al., 2014). Die sogenannte Levodopa-Pumpe kommt bei

fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom in Frage, insbesondere in Fällen, wo die orale Therapie unzureichend ist. (Jost, 2022). Die Parkinson Medikation kann im Laufe der Jahre trotz regelmäßiger Einnahme in bestimmten Fällen das Auftreten motorischer Fluktuationen oder starker Einschränkungen der Patienten im Alltag nicht verhindern. (Jost, 2022). Wenn eine Umstellung der oralen Medikation bei „Wearing-off“ keine Besserung mehr bewirkt, kommt die Levodopa Pumpe in Frage. (Jost, 2022). Kontraindikationen für Levodopa umfassen unter anderem die Einnahme von nicht selektiven Monoaminoxidase-Inhibitoren oder beispielsweise ein Engwinkelglaukom (Gelbe-Liste, Pharamaindex, 2020). Dopaminagonisten hingegen ahmen die Wirkung von Dopamin nach, indem sie Dopaminrezeptoren stimulieren. Dopaminagonisten können in D1- D 5 Agonisten unterteilt werden, da sie eine unterschiedliche Affinität zu den Dopamin Rezeptoren aufweisen. (Woitalla et al., 2023). Dopaminagonisten werden für Parkinson-Patienten, die jünger als 70 Jahre sind, empfohlen, da sie ein günstigeres Nebenwirkungsprofil bei etwas schwächerer Wirkung im Vergleich zu Levodopa aufweisen. (Woitalla et al., 2023). Monoaminoxidase B-Inhibitoren blockieren das Dopamin-abbauende Enzym im Gehirn und können somit in Kombination mit L-Dopa den Dopaminspiegel im Gehirn erhöhen (Riederer & Laux, 2011). N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Antagonisten wie Amantadin wirken indirekt als Agonisten auf Dopamin-Rezeptoren. Insbesondere im Striatum führen sie auf dieser Weise zu einer erhöhten Dopaminfreisetzung sowie zu einer Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin in die präsynaptische Nervenzelle. (Rascol, 2021).

Als chirurgische Intervention für die Therapie von Parkinson-Patienten bietet sich die tiefe Hirnstimulation (deep brain stimulation/DBS) an, bei der eine Elektrode in den Nucleus subthalamicus, ein Kerngebiet in den Basalganglien, implantiert wird. (Groiss et al., 2009). Alternativ bei Dyskinesien kann die Elektrode bei Parkinson Patienten im Globus pallidus internus implantiert werden und durch Stimulus das Auftreten von Dyskinesien deutlich reduzieren. (Groiss et al., 2009). Die tiefe Hirnstimulation erwies sich in Studien bei der Behandlung therapieresistenter parkinsonassoziierter Symptome, die unter medikamentöser Therapie nicht mehr ausreichend behandelt werden können, wie z.B. ein motorisch stark einschränkender Tremor oder aber auch bei Levodopa induzierten Dyskinesien, als sehr wirksam. (Groiss et al., 2009).

1.1.7. Krankheitsverlauf und Prognose

Der Verlauf von Morbus Parkinson kann nach der modifizierten Hoehn & Yahr-Skala in verschiedene Stadien eingeteilt werden, wobei jedes Stadium spezifische klinische Merkmale aufweist. (Rabey & Korczyn, 1995). Diese Einteilung hilft nicht nur bei der Beurteilung des Krankheitsprogresses, sondern auch bei der Auswahl der geeigneten therapeutischen Maßnahmen. Die Stadien nach Hoehn & Yahr sind wie folgt (Rabey & Korczyn, 1995):

- Im Stadium 0 zeigen die Patienten noch keine sichtbaren Krankheitszeichen und die Diagnose ist möglicherweise noch nicht gestellt worden.
- Im Stadium 1 wird die Erkrankung durch unilaterale Symptome gekennzeichnet, die nur eine Körperhälfte betreffen. Fehlende oder geringe funktionelle Beeinträchtigung.
- Das Stadium 1,5 ist charakterisiert durch eine einseitige Symptomatik, die auch die Körperachse einbezieht (axiale Beteiligung)
- Im Stadium 2 sind bereits beide Körperhälften betroffen, ohne dass die Gleichgewichtsfunktion beeinträchtigt ist.
- Stadium 2,5 bezeichnet eine leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest
- Im Stadium 3 besteht eine leichte bis mäßige Ausprägung der Symptomatik, begleitet von leichter Haltungsinstabilität
- Das Stadium 4 ist durch eine erhebliche Behinderung gekennzeichnet, wobei die Patienten jedoch noch in der Lage sind, ohne Hilfe zu stehen und zu gehen.
- Im Stadium 5 sind die Patienten auf den Rollstuhl angewiesen und weitgehend bettlägerig.

Neben dieser Stadieneinteilung gibt es weitere wichtige Faktoren, die den Krankheitsverlauf und die Prognose beeinflussen. Hierzu gehören benigne und maligne Verlaufsformen von Morbus Parkinson. Maligne Fälle sind meist durch einen späten Krankheitsausbruch und ein schnelleres Fortschreiten der Symptome charakterisiert. (Birkmayer et al., 1979).

Gutartige Verlaufsformen von Morbus Parkinson sind in der Regel mit einer längeren durchschnittlichen Krankheitsdauer verbunden. (Birkmayer et al., 1979). Dies bedeutet, dass die Symptome langsamer fortschreiten und die Patienten in vielen Fällen eine bessere Lebensqualität aufrechterhalten können. Im Gegensatz dazu zeichnen sich maligne Verlaufsformen durch einen rascheren Fortschritt der Erkrankung aus, was zu einer schnelleren Verschlechterung der motorischen und nicht-motorischen Symptome führen kann. (Birkmayer et al., 1979).

Eine weitere wichtige Determinante des Krankheitsverlaufs und der Prognose ist der dominierende Symptomtyp. Patienten, bei denen ein Tremor dominiert, haben tendenziell eine günstigere Prognose im Vergleich zu denen, bei denen eine Bradykinese und Hypokinese im Vordergrund steht. (Merola et al., 2020). Dies kann sich auf das Ansprechen der medikamentösen Therapie und die Erhaltung der Lebensqualität auswirken (Merola et al., 2020). Schließlich ist die neuronale Veränderung und Atrophie im Gehirn ein weiterer wichtiger Faktor für die Prognose von Parkinson-Patienten. Patienten mit einer geringen Hirnatrophie sprechen tendenziell besser auf die dopaminergen Behandlungen an, was ihre Prognose verbessern kann. (Filippi et al., 2020).

Dies verdeutlicht in der Zusammenschau die komplexen und vielfältigen Faktoren, die den individuellen Krankheitsverlauf und die Prognose von Morbus Parkinson beeinflussen können. Insgesamt ist Morbus Parkinson eine heterogene Erkrankung, bei der der Verlauf und die Prognose von Patienten zu Patienten erheblich variieren kann. Eine frühzeitige Diagnose und eine individuell angepasste Therapie sind daher entscheidend, um den Betroffenen die bestmögliche Lebensqualität zu bieten. (Merola et al., 2020).

1.2. Anosognosie und ISA bei Morbus Parkinson

Im Verlauf einer Parkinson Erkrankung kann es zur Entwicklung einer eingeschränkten Wahrnehmung motorischer Symptome (ISAm) aufgrund von pathophysiologischen Veränderungen im Gehirn kommen. (Amanzio et al., 2010). Im Kontext von Morbus Parkinson bedeutet eine eingeschränkte Selbstwahrnehmung der Krankheitssymptome, dass die Patienten den Abbau ihrer motorischen und kognitiven Fähigkeiten nicht wahrnehmen bzw. weit unterschätzen. (Yoo et al., 2020). Die Prävalenz einer beeinträchtigten subjektiven Wahrnehmung motorischer Symptomem (englisch: Impaired Self-Awareness of motor symptoms, ISAm) variiert je nach Studie, wird aber bei bis zu zu 66% der Patienten beobachtet. (Maier et al., 2016).

Anosognosia wurde das erste Mal im Sprachgebrauch 1914 von Babinski eingeführt, damals um die fehlende Wahrnehmung der linksseitigen Hemiparese bzw. Hemiplegie bei Patienten mit einem rechten Hirninfarkt zu beschreiben und bezieht sich auf die Unfähigkeit der Patienten ihre motorische Beeinträchtigung zu erkennen. (Babinski et al., 1914). Seither wurde der Begriff auch auf weitere neurologische Erkrankungen und Symptome ausgedehnt, so dass

er auch in Bezug auf die eingeschränkte oder fehlende Wahrnehmung von kognitiven, sensorischen oder motorischen Fähigkeiten verwendet wird. (McGlynn et al., 1989). Während das Phänomen von Anosognosie bei Patienten mit Hirninfarkt viel erforscht wurde, ist bisher noch nicht viel über dieses Phänomen in neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson erforscht worden. (Manuela et al., 2024). Während Anosognosie das allgemeine Unvermögen des Patienten beschreibt, Symptome zu erkennen oder zu akzeptieren, kann sich ISAm bei Parkinson-Patienten vermehrt als eingeschränkte Selbstwahrnehmung der motorischen Symptome (ISAm) äußern. Die hohe klinische Relevanz von ISA bzw. ISAm ergibt sich aus der geringeren Therapieadhärenz der Patienten sowie der höheren Patientensterblichkeit und Belastung der Pflegekräfte. (Prigatano, 1999). Daher hat die Untersuchung von ISAm bei Morbus Parkinson in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Hierbei lag der Fokus vor allem auf die Untersuchung von ISAm bezüglich Levodopa induzierte Dyskinesien, die auf die dopaminerge Überstimulation des mesokortikolimbischen Systems als mögliche Ursache für ISAm zurückgeführt werden. Diese Überstimulation scheint zu einer Dysregulation der Basalganglien-Kortex-Schleifen zu führen und verursacht möglicherweise eine veränderte Selbstwahrnehmung von motorischen Abläufen. (Amanzio et al. 2014). Die eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome wird in der Literatur mit funktionellen Veränderungen im Frontalkortex, Inselkortex und dem ACC in Verbindung gebracht. (Palermo et al., 2018). Hierbei ist vor allem der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) für die Exekutivfunktionen wie das Planen, Arbeitsgedächtnis oder dem Verwerten von Feedback Informationen von wichtiger Bedeutung (Uddin et al., 2019) während der ACC und der Inselkortex einen wichtigen Teil im Saliens-Netzwerk darstellen. (Seeley et al., 2007). Das Saliens Netzwerk ist ein neuronales Netzwerk und für die Erkennung und Filterung bedeutsam hervortretender Reize zuständig. Zusammen mit anderen Hirnarealen spielt es eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung sensorischer, emotionaler und kognitiver Informationen und trägt somit zur Kommunikation, soziales Verhalten und Selbstwahrnehmung bei. (Stangl, 2024). Es ist bereits gut bekannt, dass diese Regionen eine wichtige Rolle bei der eingeschränkten Selbstwahrnehmung und Anosognosie von Alzheimer Patienten spielen. (Velera-Bermejo et al., 2012). Studien konnten demnach auch bei Parkinson Patienten mittels task-based fMRT eine Assoziation zwischen der eingeschränkten Wahrnehmung von vor allem Levodopa induzierten Dyskinesien und dem ACC, dem Inselkortex und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) nachweisen. (Palermo et al., 2018). Neben der eingeschränkten Selbstwahrnehmung motorischer Symptome ist hier auch die eingeschränkte Selbstwahrnehmung kognitiver Defizite (ISAcog) nennenswert, die bei Patienten mit einer

neurodegenerativen Erkrankung eine große Rolle spielt und zu einer reduzierten Therapieadhärenz beiträgt. (Koltai et al., 2001).

Einige Untersuchungen mit gesunden Kontrollgruppen und Menschen mit einer Alzheimer Erkrankung weisen darauf hin, dass Wahrnehmungsdefizite bezüglich der eigenen Gedächtnisleistung stark mit einer Atrophie des medialen Temporallappens in Verbindung stehen. (Pennington et al., 2017). Allerdings ist noch nicht hinreichend geklärt ob Wahrnehmungsdefizite bezüglich unterschiedlicher Fähigkeiten z.B. motorischer vs. kognitiver Leistung auch von denselben Netzwerken und Regionen beeinflusst werden oder nicht. (Pennington et al., 2017). Studien weisen darauf hin, dass auch Parkinson Patienten mit eingeschränkter Selbstwahrnehmung kognitiver Defizite strukturelle Veränderungen im Gehirn aufweisen. Bei Patienten mit ISAcog konnten in Studien eine reduzierte weiße Masse im Genu des Corpus Callosum und den vorderen Bereich der Capsula Interna beobachtet werden. (Yoo et al., 2021). In FDG-PET Untersuchungen korrelierten die ISAcog Werte bei Parkinson Patienten mit einem reduzierten Glucose-Stoffwechsel im bilateralen medialen Gyrus frontalis superior und dem Anterior Mid Cingulate Cortex (aMCC). (Maier et al., 2021). ISAm kann aufgrund der subjektiven Selbstwahrnehmung des Patienten nur indirekt über den Vergleich der Antworten des Patienten mit den Antworten eines objektiven Beobachters, z.B. eines Arztes, ermittelt werden. (Maier & Prigatano, 2017). Für die Diagnose von ISAm wurde im Jahr 2015 von Maier et al. der „Test for Impaired Self-Awareness of motor-symptoms in Parkinson's disease (ISAm-PD)“ entwickelt, der die Wahrnehmung motorischer Symptome verlässlich und reproduzierbar messbar macht. (Maier et al., 2015). Dieser Test kam in der vorliegenden Studie zum Einsatz (siehe Kapitel 2.4.2) und wurde bei den Patienten im OFF-Zustand angewendet.

1.3. Mild Cognitive Impairment (MCI) bei Morbus Parkinson

Viele Parkinson Patienten erleiden im Laufe ihrer Erkrankung zunehmende kognitive Einbußen. (Pedersen et al, 2013). Eine beginnende kognitive Einschränkung (englisch: mild cognitive impairment, MCI) beeinflusst gegebenenfalls die ISAm-Entstehung, da Patienten mit MCI stärkere Selbstwahrnehmungsdefizite aufweisen als Patienten ohne MCI. (Leritz et al., 2004). MCI zählt dabei zu den sogenannten NMSP (non-motor-symptoms of Parkinson) und kann auch schon vor dem Auftreten motorischer Symptome bei Parkinson Patienten in

Erscheinung treten. (Dag et al., 2017). Studien haben nachgewiesen, dass Parkinson Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen einen deutlich rasanteren Abbau ihrer kognitiven Fähigkeiten erleiden, betroffen sind dabei vor allem die Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit, Räumliches Denkvermögen sowie das Gedächtnis. (Svenningsson et al., 2012). Auch das Risiko an einer Demenz zu erkranken ist bei Parkinson Patienten deutlich höher im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen. (Svenningsson et al., 2012). Langzeitstudien haben beobachtet, dass MCI eine Vorstufe zu einer demenziellen Entwicklung darstellen kann, in einigen Fällen kann sich jedoch die kognitive Leistungsfähigkeit über mehrere Jahre auf einem stabilen Niveau auch halten oder sich in wenigen Fällen gar bessern. (Pedersen et al, 2013). Die Einnahme von Medikamenten kann den schleichenden kognitiven Leistungsabbau bei Parkinson Patienten nicht bremsen, etwas positiv wirkt sich hingegen die Anwendung von kognitiven Tests und Übungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Parkinson Patienten mit MCI aus. (Dag et al., 2017). Klinische Risikofaktoren für die Entwicklung von MCI sind ein höheres Alter, eine Parkinson Erkrankung mit fortgeschrittenen motorischen Symptomen und ein fehlender Tremor in der Parkinson Symptomatik. (Svenningsson et al., 2012). Einige Studien haben den Zeitraum zwischen der Parkinson Diagnosestellung und den ersten Symptomen einer Demenz untersucht und kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Prävalenz einer Demenz lag einigen Studien zufolge nach 5 Jahren bei 15-20% und nach 10 Jahren bei 46 %. (Williams-Gray et al., 2013). Einer anderen Studie zufolge lag die Prävalenz einer Demenz bei Parkinson Patienten nach 4 Jahren Diagnosestellung hingegen nur bei 5 %. (Santagelo et al., 2015). Studien haben auch Korrelationen zwischen einer fortgeschrittenen Hirnatrophie und reduzierter kognitiver Leistungsfähigkeit bei Parkinson Patienten nachgewiesen. (Hu et al., 2001). Im Laufe der Erkrankung kommt es bei Parkinson Patienten mit kognitiven Defiziten vor allem zu einer Atrophie im Frontallappen, im medialen Temporallappen sowie im Hippocampus. (Burton et al., 2004). Die Dopaminaktivität in der mesolimbischen und mesokortikalen Region wird auch mit der kognitiven Leistungsfähigkeit von Parkinson Patienten in Verbindung gebracht. (Kulisevsky et al., 2000). Hierbei sind die Auswirkungen von Dopamin auf die kognitive Leistungsfähigkeit jedoch komplex, unter Dopamin Medikation konnte bei Parkinson Patienten teilweise eine Besserung aber auch Verschlechterung der kognitiven Leistung beobachtet werden. (Kulisevsky et al., 2000).

Nach den Richtlinien der Movement Disorder Society Task Force kann die MCI- Testung gemäß Level I und Level II erfolgen. (Litvan et al. 2012). Gemäß Level II werden mithilfe verschiedener Tests und Aufgaben spezifische MCI-Domänen getestet, während im Level I in der Regel ein für Parkinson validierter Test mit bestimmten Aufgabenstellungen möglichst eine

Großzahl der Domänen bei einem Testdurchgang erfasst. Unter Level I Testung ist daher eine Klassifizierung von MCI-Subtypen nicht möglich, hingegen kann die Level II Testung mit jeweils zwei Tests pro Domäne, eine MCI-Subtyp Klassifizierung vornehmen. (Litvan et al. 2012). Die MCI-Subtypen sind Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktion, Sprache, Gedächtnis und Visuell-räumliche Fähigkeiten. (Goldman et al., 2013).

Die Ermittlung von MCI bei Parkinson Patienten kann anhand dem validierten Screening-Test ‚PANDA‘ erfolgen, welcher auch in dieser Studie gemäß Level I nach den Richtlinien der MDS-Task Force zum Einsatz kam. Der PANDA-Test besteht aus 5 Subtests und erfasst mit seinen Aufgaben das Arbeitsgedächtnis, die Exekutivfunktionen, das Gedächtnis und die visuelle-räumliche Fähigkeit. Das Screening-Instrument für kognitive Einschränkungen und Demenz bei Parkinson kann sowohl leichte kognitive Einschränkungen bei Parkinson als auch die Parkinson-Demenz erfassen und zeigt eine hohe Sensitivität und Spezifität für auf. (Kalbe et al., 2008)

1.4. Ziel der Arbeit

Parkinson Patienten können krankheitsbedingte motorische Symptome im Laufe ihrer Erkrankung in bestimmten Fällen nur noch eingeschränkt wahrnehmen (ISAm), diese Einschränkung kann bis zu zwei Drittel aller Parkinson Patienten betreffen. (Maier et al., 2015). Mit ISAm geht neben einer erhöhten Unfall- und Verletzungsgefahr auch eine erhöhte Sterblichkeit einher. (Prigatano et al., 1999). Die Compliance der von ISAm betroffenen Patienten ist oft eingeschränkt, da sie aufgrund der defizitären Wahrnehmung die Notwendigkeit von einzuleitenden Therapiemaßnahmen nicht sehen. (Prigatano et al., 1999). Zudem kann die fehlende Sensibilisierung über die defizitäre Wahrnehmung motorischer Symptome sowohl Patienten als auch Pflegepersonal bei der alltäglichen, pflegerischen Versorgung belasten. Die Identifizierung von Einflussfaktoren auf ISAm bei Parkinson Patienten ist somit von hoher klinischer und therapeutischer Relevanz für behandelnde Ärzte, Pflegekräfte und Angehörige.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome von Patienten mit Morbus Parkinson zu untersuchen und solche Faktoren zu identifizieren, die das Auftreten und die Intensität von ISAm im OFF-Zustand begünstigen.

Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf den Zusammenhang zwischen der Symptomschwere auf der linken Körperseite und dem ISAm-OFF Schweregrad, da in der Literatur ein Zusammenhang zwischen ISAm und der linken Erkrankungsseite diskutiert wird. (Maier et al, 2012; Maier et al., 2016; Pietracupa et al., 2013; Amanzio et al., 2010). Untersuchungen mittels FDG-PET liefern Hinweise, dass ISAm-OFF möglicherweise mit einer Funktionsstörung der rechten Hemisphäre, insbesondere dem rechten IFG zusammenhängt. (Maier et al., 2016). Darüber hinaus wurde in dieser Arbeit der Zusammenhang zwischen MCI und dem Schweregrad von ISAm-OFF bei Parkinson Patienten untersucht, um in Erfahrung zu bringen, inwieweit beginnende kognitive Defizite einen Einfluss auf die eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome haben. Dabei wurde in dieser Arbeit der ISAm-OFF Test nicht nur zur Detektion von ISAm-OFF Schweregrad bei Parkinson Patienten mit und ohne MCI verwendet. Er wurde neben dem UPDRS-III zusätzlich ausgewertet, um den Einfluss von MCI und Non-MCI auf die Anzahl und Schwere der motorischen Symptome zu untersuchen.

Folgende Hypothesen wurden anhand der Ergebnisse dieser Arbeit geprüft:

H1: Morbus Parkinson-Patienten mit MCI weisen im UPDRS-III und ISAm-OFF-Test schwerere motorische Defizite auf als Patienten ohne MCI.

H2: Morbus Parkinson-Patienten mit MCI weisen höhere ISAm-OFF Schweregradwerte auf bzw. zeigen stärkere Wahrnehmungsdefizite bezüglich motorischer Symptome als Patienten ohne MCI

H3: Eine linksseitige Symptomlast von Morbus Parkinson gemäß UPDRS-III korreliert mit höheren Schweregrad-Werten im ISAm-OFF

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Es wurde eine prospektive, kontrollierte Studie zu der eingeschränkten Selbstwahrnehmung motorischer Defizite von Patienten mit Morbus Parkinson durchgeführt, die an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsklinik Köln in Behandlung waren.

2.2. Ethik und Datenschutz

Die Forschungsarbeit mit der Antragsnummer 15-325 wurde am 02.11.2015 von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Köln genehmigt und alle beteiligten Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die Untersuchung wurde unter Einhaltung der ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt, um die Integrität und den Schutz der Teilnehmer sicherzustellen.

2.3. Studienkohorte

2.3.1. Probanden mit Morbus Parkinson

Patienten mit Morbus Parkinson wurden anhand der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen:

Einschlusskriterien:

- Morbus Parkinson-Diagnose
- Alter zwischen 20 und 80 Jahren
- Deutsch als Muttersprache

Ausschlusskriterien:

- Demenz
- Schwere Depressionen

- Patienten, die an einer anderen Kognition beeinträchtigenden Erkrankung leiden (z.B. Tumore oder vaskuläre Ereignisse)
- vorherige Hirnstimulation

Mittels MMSE und BDI-II wurde bei den eingeschlossenen Patienten eine Demenz oder schwere Depression ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Parkinson-Patienten wurden basierend auf dem Vorliegen einer MCI sowie leichter bis mittelgradiger Depression in weiteren Gruppen unterteilt.

2.3.1.1. Morbus Parkinson Patienten mit MCI

Das Vorliegen von MCI wurde anhand des validierten Screening-Tests ‚Parkinson neuropsychometric dementia assessment‘ (PANDA) vorgenommen. Der Test wird im klinischen Alltag für die Früherkennung von kognitiven Einschränkungen und Anzeichen einer beginnenden Demenz bei Parkinson-Patienten angewendet. In dem Test werden verschiedene Parkinson-relevante kognitive Domänen getestet, unter anderem die Exekutivfunktion, das Arbeitsgedächtnis, die Aufmerksamkeit und das visuell-räumliche Denkvermögen. (Kalbe et al., 2008). Die maximale Punktzahl liegt bei 30 Punkten. Im Bereich von 15–17 Punkten gibt es Hinweise auf eine leichte kognitive Einschränkung, bei \leq 14 Punkten auf eine Demenz. Die Sensitivität für die Erfassung einer Parkinson-Demenz liegt bei 91 %, die Spezifität bei 90 %. (Kalbe et al., 2008)

2.3.1.2. Morbus Parkinson Patienten mit Depressionen

Des Weiteren wurden die Patienten anhand bestehender leichter oder mittelgradiger Depressionen in die Gruppe ‚BDI‘ kategorisiert und nur bei dem Nachweis einer schweren Depression aus der Studie ausgeschlossen. Hierfür wurde das Beck-Depressions-Inventar (BDI-II) angewendet, ein validiertes psychologisches Testverfahren, um die Schwere depressiver Symptome zu erfassen. Das BDI-II beinhaltet 21 Kategorien mit jeweils 4 Optionen zur Antwort. Der Patient muss bei jeder Kategorie ein auf sich zutreffende Antwort auswählen. (Brickenkamp, Hogrefe Verlag 2002). Zwischen 0-8 Punkten liegt demnach keine Depression vor, 9-19 Punkte liegen bei einer leichten bis mittelschweren Depression vor und ab 29 Punkten gibt es Hinweise auf eine schwere Depression. (Brickenkamp, Hogrefe Verlag

2002). Der Hintergrund für diese Gruppeneinteilung ist die Tatsache, dass auch Depressionen zu kognitiven Einschränkungen führen können, und sich somit ähnlich wie MCI auf die ISAm-Werte auswirken können. Für die Kohorte wurde daher der Filter ‚BDI‘ in den Korrelationsanalysen angewendet, um den Einfluss von Depressionen auf ISAm zu untersuchen und zu minimieren. Die Stratifizierung der Patienten anhand des BDI-II ergab, dass nur bei $n = 7$ Patienten eine leichte bis mäßige Depression vorlag, so dass die statistische Auswertung dieser Patientengruppe entsprechend eingeordnet werden muss.

2.3.2. Gesunde Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe von gesunden Probanden umfasste 40 Personen, die dieselben Einschlusskriterien hinsichtlich ihres Alters und ihrer Muttersprache erfüllen mussten wie die Parkinson-Patienten. Ausschlusskriterien waren eine Erkrankung, die die Kognition beeinträchtigt, schwere Depressionen oder eine Demenz.

2.3.3. Angehörige der Parkinson-Patienten

Für jeden Parkinson Patienten wurde ein Angehöriger in die Studie einbezogen, der anhand von Fragebögen dazu beitrug, Einblicke in die Selbstwahrnehmung und Fremdwahrnehmung des jeweiligen Patienten während der Alltagsaktivitäten zu gewinnen. Für die Angehörigen galten dieselben Ein und Ausschlusskriterien wie für die Kontrollgruppe.

2.4. Datenerhebung

2.4.1. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

In dieser Studie wurde der UPDRS-III Test angewendet, um den Schweregrad der motorischen Symptome bei Parkinson Patienten mit und ohne MCI genauer zu untersuchen sowie die Summe aller links und rechtsseitigen Symptome gemäß UPDRS-III zu ermitteln, um im Anschluss die Korrelation der Erkrankungsseite mit ISAm zu untersuchen. Die Daten wurden hier im OFF-Zustand, das heißt ohne vorherige Einnahme der Medikation erhoben.

Bei der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) handelt es sich um ein Instrument zur Beurteilung von Parkinson-spezifischen Symptomen, das sowohl motorische als auch

nicht-motorische Beschwerden erfasst. (Fahn, 1987). Nach Überarbeitung durch die Movement Disorder Society (MDS) wird der Schweregrad der Parkinson-Erkrankung anhand der MDS-UPDRS in vier Hauptkategorien wie folgt ermittelt (Goetz et al., 2008):

Kategorie I: Aktivitäten des täglichen Lebens (nicht-motorische Beschwerden, 13 Items):

Diese Kategorie erfasst nicht-motorische Symptome der Parkinson Patienten, wie kognitive Funktionen, emotionales Befinden und Verhaltensauffälligkeiten. Sie ermöglicht die Einschätzung der mentalen Gesundheit und wird teils durch den Untersuchenden und teils durch den Patienten ausgefüllt.

Kategorie II: Aktivitäten des täglichen Lebens (motorische Beschwerden, 13 Items):

Hierbei werden Aspekte des täglichen Lebens bewertet, einschließlich der Fähigkeit, alltägliche Aufgaben wie Ankleiden, Essen und persönliche Hygiene durchzuführen. Es handelt sich um eine Einschätzung des Patienten, wie stark die Erkrankung die Selbständigkeit beeinträchtigt.

Kategorie III: Motorische Untersuchung (14 Items):

Diese Kategorie umfasst die motorischen Symptome von Parkinson Patienten. Hier werden 14 typische motorische Symptome, die sich auf die linke und rechte Körperseite sowie auf beide Körperseiten beziehen, abgefragt und durch den Untersuchenden notiert. Die motorischen Symptome, die in Kategorie III erfasst werden, sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1 Items in Kategorie III der UPDRS (Fahn, 1987; Goetz et al., 2008)

Item-Nummer	Beschreibung
18	Sprachvermögen
19	Gesichtsausdruck
20	Tremor im Ruhezustand: Kinn, obere und untere Extremitäten
21	Aktions- und Haltungstremor der Hände
22	Rigidität: Nacken, obere und untere Extremitäten
23	Fingerklopfen der Hände
24	Rasche Handbewegungen
25	Rasch abwechselnde Handbewegungen (Pronation und Supination)
26	Agilität der Beine
27	Aufstehen von einem Stuhl

28	Haltung
29	Gang
30	Posturale Stabilität
31	Bradykinesie und Hypokinesie

Kategorie IV: Motorische Komplikationen der Behandlung (6 Items):

In dieser Kategorie werden mögliche Komplikationen, die aufgrund der Parkinson-Behandlung aufgetreten sind, bewertet. Die Erhebung umfasst klinische und patientenbezogene Daten durch den Untersuchenden. Jedes Item wird auf einer Skala von 0 und 4 Punkten bewertet, wobei 0 Punkte auf einen Zustand ohne jegliche Beeinträchtigung hinweisen, während 4 Punkte das schwerste Maß an Beeinträchtigung darstellen. Mit der maximalen Punktzahl von 199 wird somit das schlechteste Ergebnis angezeigt, wohingegen 0 Punkte einen Zustand ohne jegliche Beeinträchtigungen widerspiegeln. (Goetz et al., 2008).

In dieser Arbeit wurden bei den Parkinson Patienten zur Ermittlung der motorischen Symptome auf der linken sowie rechten Körperseite die Punkte 18-31 der Kategorie III untersucht.

2.4.2. Impaired self-awareness of motor symptoms in PD (ISAm-PD)

Die Selbstwahrnehmung von motorischen Symptomen der Parkinson Patienten wurde anhand des ISAm-PD ermittelt. Hierbei handelt es sich um ein validiertes Testinstrument zur Untersuchung der Selbstwahrnehmung hyper- und hypokinetischer Symptome bei Parkinson Patienten. (Maier et al., 2015). Der ISAm-PD ermöglicht zudem die Beurteilung der Selbstwahrnehmung mit oder ohne Medikamenteneinnahme („ON“ und „OFF“). In dieser Studie wurden ISAm Werte im OFF – Zustand, das heißt ohne vorherige Levodopa-Medikation, erhoben.

Der ISAm-PD Test wird dem Patienten anhand einer standardisierten Power Point Präsentation vorgeführt. In der Präsentation werden 15 motorische Aufgabe von einem gesunden Probanden in einem Video demonstriert und anschließend vom Patienten wiederholt.

Nach dem Abschluss der Aufgabe wird der Patient mittels dichotomen (Ja/Nein) Fragen befragt, ob er die Bewegung genau in dem Ausmaß wie sie der Proband im Film ausführte, auch ausgeführt hat oder nicht. Für die Validität der Ergebnisse ist es entscheidend, dass die Patienten ein angemessenes Verständnis von der korrekten Ausführung der motorischen

Aufgaben haben, z.B. anhand eines Beispielvideos, bevor sie gebeten werden, diese selbst auszuführen und ihre eigene Leistung zu bewerten. (Maier et al., 2015). Der Test wird mitsamt den motorischen Bewegungen der Patienten auf Video aufgezeichnet und kann so anschließend von verschiedenen unabhängigen Untersuchenden begutachtet werden.

Die folgenden 5 motorischen Aufgaben aus dem ISAm-PD wurden zur Datenerhebung motorischer Symptome angewendet: (Maier et al., 2015):

1. Sitzen auf dem Stuhl: Ruhetremor linke und rechte Hand, Dyskinesien
2. Pronation und Supination der rechten Hand: Dyskinesie, Geschwindigkeit, Amplitude und Pausen
3. Pronation und Supination der linken Hand: Dyskinesie, Geschwindigkeit, Amplitude und Pausen
4. Aufstehen vom Stuhl: Ruhetremor linke und rechte Hand, Dyskinesien
5. Einen Gang hinuntergehen: Ruhetremor linke und rechten Hand, Dyskinesie

Zunächst bewerten zwei unabhängige Experten das Vorhandensein aller motorischen Symptome unabhängig von der Bewertung des Patienten. Zusätzlich werden alle motorischen Symptome nach den UPDRS-Skalen von 0 (keine Beeinträchtigung), 1 (leichte Beeinträchtigung), 2 (mäßige Beeinträchtigung), 3 (schwere Beeinträchtigung) bis 4 (kann die Aufgabe kaum ausführen) bewertet, um den Schweregrad der Symptome zu bestimmen. Der zweite Teil umfasst die eigentliche Bewertung von ISAm: Hier werden die Antworten der Patienten auf alle Fragen erfasst und mit den Bewertungen der zwei unabhängigen Prüfer verglichen. Eine Diskrepanz zwischen der Rückmeldung des Patienten und der Bewertung des Prüfers gilt dabei als Indikator für ein ISAm (Maier et al., 2015). Der Schweregrad von ISAm entspricht in dem Fall dem Schweregrad des erkannten Symptoms nach UPDRS-III von 1-4. Jeder Patient kann insgesamt maximal 15 Diskrepanzen in den 15 untersuchten motorischen Symptomen aufweisen. Der Schweregrad von ISAm kann maximal 60 Punkte betragen im Falle, wenn alle 15 motorische Symptome mit einem Schweregrad von 4 Punkten bewertet werden.

Der ISAm-Gesamtscore kann in vier Kategorien unterteilt werden: LID, Bradykinesie (mit Pronation/Supination der rechten und linken Hand), Tremor der rechten Hand und Tremor der linken Hand. Bradykinesie und Tremor können zu einem ISAm-Score für Hypokinesie zusammengefasst werden. Es wird empfohlen die Bewertung in definierten ON- und OFF-Zuständen vorzunehmen, um einen ISAm-Gesamtwert für den ON-Zustand, dabei noch Mal

getrennte Werte für ISAm ON bei Hypokinese und ISAm ON bei LID sowie einen ISAm-Gesamtscore im OFF-Zustand zu erhalten. Bislang ist dies das einzige Instrument, das in einer großen Morbus Parkinson-Patientenkohorte psychometrisch evaluiert wurde und eine gute Zuverlässigkeit und Validität aufweist (Maier et al., 2015).

In der Arbeit wurde der ISAm-OFF Test nicht nur zur Detektion und Untersuchung von ISAm-OFF Schweregrad bei Parkinson Patienten mit und ohne MCI verwendet. Er wurde auch ausgewertet, um neben dem UPDRS-III den Einfluss von MCI und Non-MCI auf die Anzahl und Schwere der motorischen Symptome bei Parkinson Patienten zu untersuchen. Ziel war es dabei zum Zwecke eines besseren Vergleiches einen einheitlichen Test zur Untersuchung von Anzahl, Symptomschwere und Schweregrad ISAm im Hinblick auf MCI und Non-MCI zu verwenden.

2.5. ISA-PD bei Alltagsroutinen

Den Angehörigen der Parkinson Patienten wurden vier verschiedene Fragebögen vorgelegt, die zur Bewertung kognitiver Störungen und der Kompetenzen des Patienten im Alltag sowie zum Vergleich der aktuellen funktionalen Fähigkeiten des Patienten mit dem Zustand vor der Erkrankung dienen. Anschließend wurden die Rückmeldungen der Angehörigen mit den Antworten der Patienten verglichen

2.5.1. Cognitive Failures Questionnaire (CFQ)

Der Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) dient der Ermittlung kognitiver Störungen und wird eingesetzt, um Verhaltensauffälligkeiten im Zusammenhang mit der Aufmerksamkeit und dem Gedächtnis im Alltag zu messen. CFQ-Werte werden mit der Neigung zu Unfällen und psychischer Belastung in Verbindung gebracht. (Broadbent et al., 1982).

2.5.2. Dysexecutive Questionnaire (DEX)

Der Dysexecutive Questionnaire (DEX) ist Teil der Verhaltensbewertung des Dysexekutiven Syndroms (Burgess et al., 1998). Das Dysexekutive Syndrom bezeichnet eine Reihe kognitiver Fehlfunktionen durch eine Beeinträchtigungen des Frontallappens. Hierbei ist der Bereich der

Exekutiv-Funktionen betroffen mit u.a. Fähigkeiten zur Regulierung der Impulsivität und Planung. (Godefroy et al., 2010). Der DEX erlaubt die subjektive und objektive Einschätzung dysexekutiver Einschränkungen und damit verbundener Schwierigkeiten im Alltag. Er beinhaltet 20 Items, anhand derer Beeinträchtigung in der Exekutivfunktion mit u.a. kognitiven und emotionale Veränderungen gemessen werden.

2.5.3. Patient Competency Rating Scale (PCRS)

Die Patient Competency Rating Scale (PCRS) wurde entwickelt, um einen Vergleich zwischen den Selbsteinschätzungen der Patienten im Hinblick auf ihre Kompetenzen im Vergleich zu den Einschätzungen von Familienmitgliedern und Klinikern zu schaffen. (Prigatano, 1986). Die 30 Items umfassende PCRS bewertet Kompetenzen in Aktivitäten des täglichen Lebens, kognitive Funktionen, zwischenmenschliche Beziehungen und die emotionale Regulierung auf einer Skala von 1-5. Der Wertebereich liegt zwischen 30 und 150, wobei höhere Punktzahlen ein höheres Kompetenzniveau anzeigen. Die Stärke der Diskrepanz wird durch den Vergleich der Selbsteinschätzung des Patienten mit der Einschätzung der Familie oder des Klinikers ermittelt.

2.5.4. Awareness Questionnaire (AQ)

Der Awareness Questionnaire (AQ) bildet eine Alternative zum PCRS für die Forschung zu ISA. Ein Unterschied zwischen dem AQ und der PCRS besteht darin, dass anhand der Fragen im AQ die aktuellen Fähigkeiten des Patienten mit dem Zustand vor der Erkrankung auf einer Skala von 1-5 bewertet werden, während im PCRS nur der aktuelle Status erfasst wird (Sherer et al., 1998; Sherer et al., 2003). Der Summenscore des AQ kann zwischen 17 und 85 Punkten liegen. Der Grad der ISA besteht aus der Diskrepanz zwischen der Selbsteinschätzung des Patienten und der Einschätzungen der Angehörigen oder des Klinikers (Sherer et al., 2003).

2.6. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 24 für Windows. (SPSS Statistics for Windows, Version 24.0, IBM Corp. Armonk, NY, USA). Für die Auswahl der

statistischen Analyseverfahren wurde Normalverteilung, Varianzhomogenität und Gruppengröße berücksichtigt. Ausgewertet wurde das neuropsychologische Profil der Parkinson Patienten (Vorhandensein von MCI), der Schweregrad der motorischen Symptome sowie die Selbstwahrnehmung der motorischen Symptome gemäß UPDRS-III und ISAm-PD-OFF.

Die Stichprobe wurde charakterisiert durch die Berechnung von Mittelwerten, Medianen, Standardabweichungen und Spannweiten für die demografischen, klinischen, ISAm-PD und UPDRS-III Daten. Im Anschluss wurden Korrelationsanalysen zwischen den verschiedenen Werten und Parametern durchgeführt. Zur Überprüfung darüber ermittelter Zusammenhänge wurden Hypothesentests in Form von T-Tests herangezogen. Dabei wurde das Signifikanzniveau für alle Analysen auf 5% festgelegt.

2.6.1. Deskriptive Statistik

Die deskriptive Beschreibung der Studienkohorte umfasste die Ermittlung von Häufigkeiten, Mittelwerten und Standardabweichungen der demographischen (Alter, Geschlecht, Bildungsjahre) und klinischen (Anzahl der Symptome/Symptomschwere im ISAm-OFF-Test, ISAm-OFF-Schweregrad) Parameter. Häufigkeiten der kategorialen Variablen in den beiden Patientengruppen mit und ohne MCI wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen, Mittelwerte von nominalen Variablen mit dem Mann Whitney-U-Test und dem t-Test für unabhängige Stichproben.

2.6.2. Korrelationsanalysen

Korrelationsanalysen wurden durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen den folgenden abhängigen Variablen mit demographischen und klinischen Parametern aufzuzeigen:

- Körperseite bei Erkrankungsbeginn ‚side of onset‘
- Anosognosie (In dieser Arbeit definiert als das Vorhandensein von ISAm)
- Schweregrad der motorischen Symptome im ISAm-OFF-Test
- Schweregrad ISAm-OFF (Schweregrad der motorischen Symptome bei eingeschränkter Selbstwahrnehmung im ISAm-OFF-Test)

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Patientencharakteristika

Die final untersuchte Stichprobe umfasste 63 Patienten (46 Männer, 73%). Das Durchschnittsalter der Gesamtkohorte lag bei 68,3 Jahren (SD = 9,37). Bei 31 Patienten wurde ein MCI und bei vier Patienten eine leichte bis mäßige Depression nach BDI-II festgestellt. Drei Patienten wiesen sowohl ein MCI als auch eine leichte bis mäßige Depression auf. Bei 34 der Patienten lag ein rechtsseitiger, bei 29 der Patienten ein linksseitiger Erkrankungsbeginn vor. Die demographischen Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2 Demographische Patientencharakteristika

	kein MCI n = 32	MCI n = 31	p-Wert
Geschlecht männlich, n (%)	24 (75)	22 (71)	0,782*
Alter in Jahren, MW ± SD	64,1 ± 9,1	72,7 ± 7,6	<0,001#
Familienstand, n (%)			0,512*
ledig	3 (9,4)	1 (3,2)	
verheiratet	24 (75)	27 (87,1)	
getrennt	0 (0)	0 (0)	
geschieden	1 (3,1)	0 (0)	
verwitwet	4 (12,5)	3 (9,7)	
Wohnsituation, n (%)			N/A
Pflegeheim	0 (0)	0 (0)	
ambulante Pflege	0 (0)	0 (0)	
Privathaushalt	32 (100)	31 (100)	
Schuljahre, MW ± SD	11,5 ± 1,9	10,1 ± 2,0	0,017#
Bildungsjahre, MW ± SD	14,9 ± 2,7	13,2 ± 2,6	0,017#
Berufstätigkeit, n (%)			0,015*
Rentner	24 (75)	30 (96,8)	
Teilzeit	8 (25)	1 (3,2)	
Vollzeit	0 (0)	0 (0)	
Händigkeit, n (%)			0,126*
rechts	28 (87,5)	31 (100)	
links	3 (9,4)	0 (0)	
fehlende Angabe	1 (3,1)	0 (0)	
Jahre seit Diagnose, MW ± SD	5,2 ± 4,1	7,1 ± 5,4	0,147#

*Chi-Quadrat-Test, #Mann Whitney-U-Test

3.2. Motorik

3.2.1. UPDRS-III bei Parkinson Patienten mit und ohne MCI

Für die Ermittlung des Schweregrads der motorischen Symptome bei Patienten mit und ohne MCI wurden die Punkte 18 bis 31 aus der Kategorie III der UPDRS-Skala im OFF-Zustand abgefragt (siehe Abschnitt 2.4.1, Tabelle 1) und statistisch ausgewertet.

Der niedrigste Schweregrad ergab sich danach für die Symptomatik des Ruhetremors (Punkt 20), den 50 der Patienten gar nicht zeigten. Ein sehr niedriger Schweregrad ergab sich weiterhin beim Aufstehen von einem Stuhl (Punkt 27), womit allein 44 der Patienten keinerlei Probleme hatten. Der höchste Schweregrad ergab sich für Pronation-Supinationsbewegungen der Hände (Punkt 25), wobei 18 Patienten leichte, 20 Patienten mäßige und 19 Patienten starke Einschränkungen zeigten. Bei Sprache, Aktions- und Haltetremor der Hände, Haltung (aufrecht), Gang, Haltungsstabilität (Zugtest an den Schultern) sowie Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers zeigten sich Großteils leichte Beeinträchtigungen und Veränderungen.

Im Vergleich der Schweregrade von motorischen Symptomen im UPDRS-III-OFF zwischen Patienten mit und ohne MCI (Abbildungen 1 bis 6) mithilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben zeigten sich signifikante Unterschiede für die Beeinträchtigung des Sprachvermögens ($t(58) = -3,262$, $p = 0,002$, Abbildung 1), der Rigidität des Nackens ($t(58) = -3,798$, $p < 0,001$), der linken oberen Extremität ($t(58) = -3,412$, $p = 0,001$), sowie der linken und rechten unteren Extremität (jeweils $t(58) > 3,800$, $p < 0,001$, Abbildung 4), der Handbewegungen rechts ($t(58) = -2,959$, $p = 0,004$) und links ($t(58) = -3,003$, $p = 0,004$, Abbildung 5), der Agilität der Beine links und rechts (jeweils $t(58) > 3,831$, $p < 0,001$, Abbildung 6), dem Aufstehen von einem Stuhl ($t(58) = -2,923$, $p = 0,005$, Abbildung 6), sowie des Gang ($t(58) = -2,778$, $p = 0,007$), der Haltungsstabilität ($t(58) = -3,246$, $p = 0,002$, Abbildung 7).

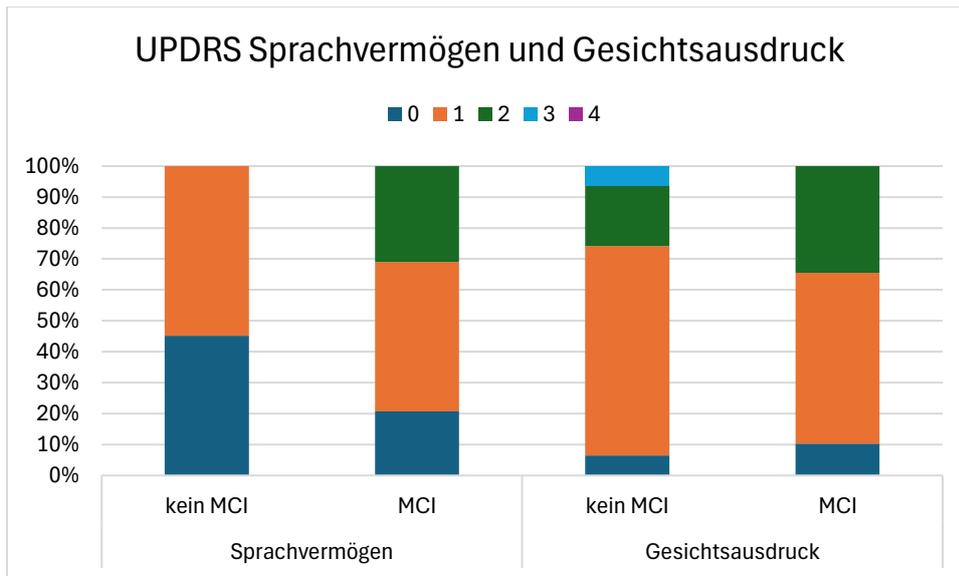


Abbildung 1 Schweregrad der motorischen Symptome (UPDRS-III-OFF) bei Patienten mit und ohne MCI – Sprachvermögen und Gesichtsausdruck nach Farbkodierung

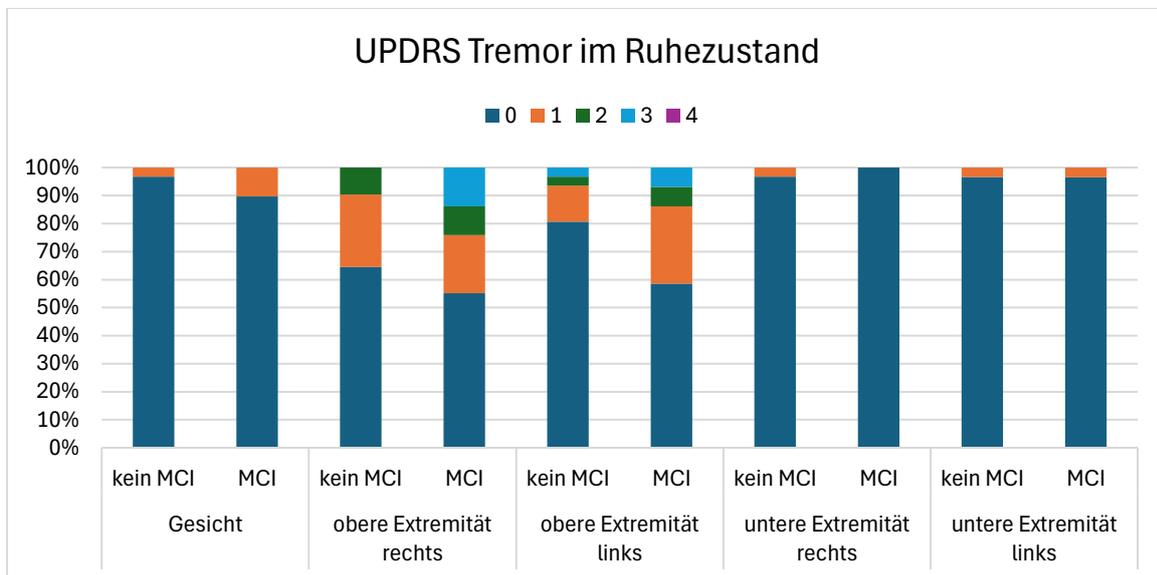


Abbildung 2 Schweregrad der motorischen Symptome (UPDRS-III-OFF) bei Patienten mit und ohne MCI – Tremor im Ruhezustand nach Farbkodierung

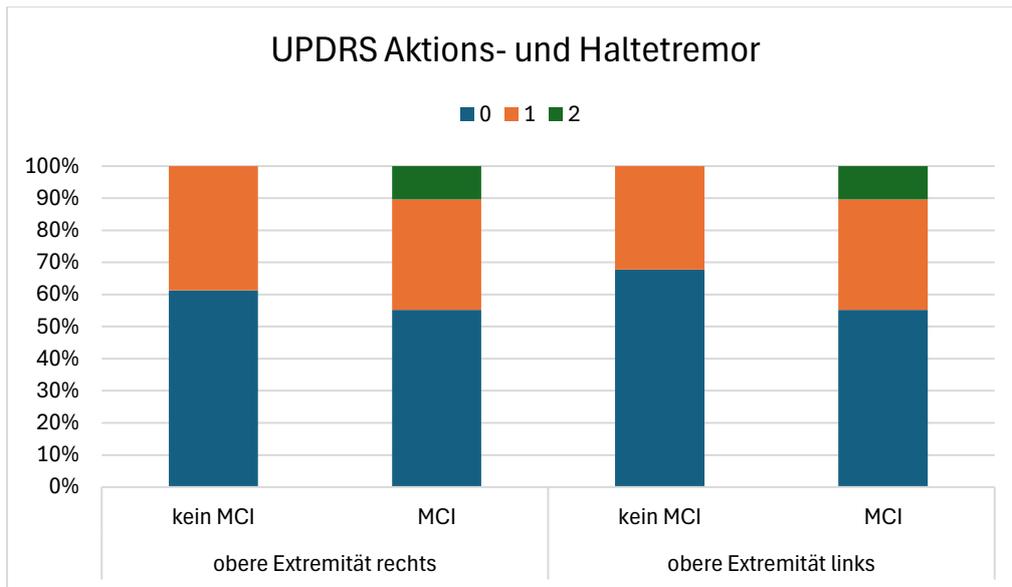


Abbildung 3 Schweregrad der motorischen Symptome (UPDRS-III-OFF) bei Patienten mit und ohne MCI – Aktions- und Haltetremor nach Farbkodierung

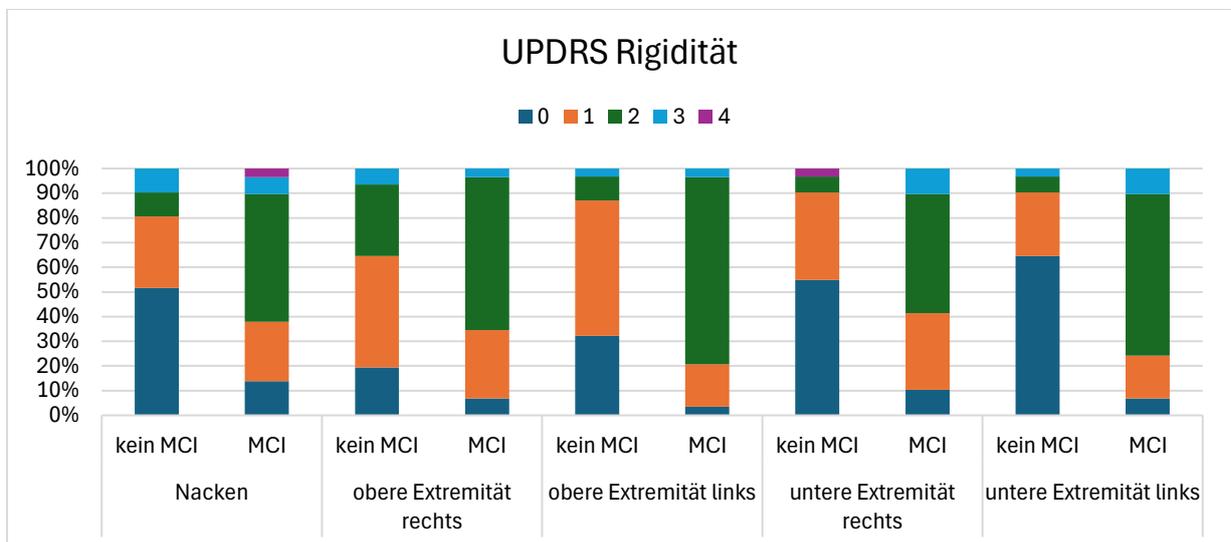


Abbildung 4 Schweregrad der motorischen Symptome (UPDRS-III-OFF) bei Patienten mit und ohne MCI – Rigidität nach Farbkodierung

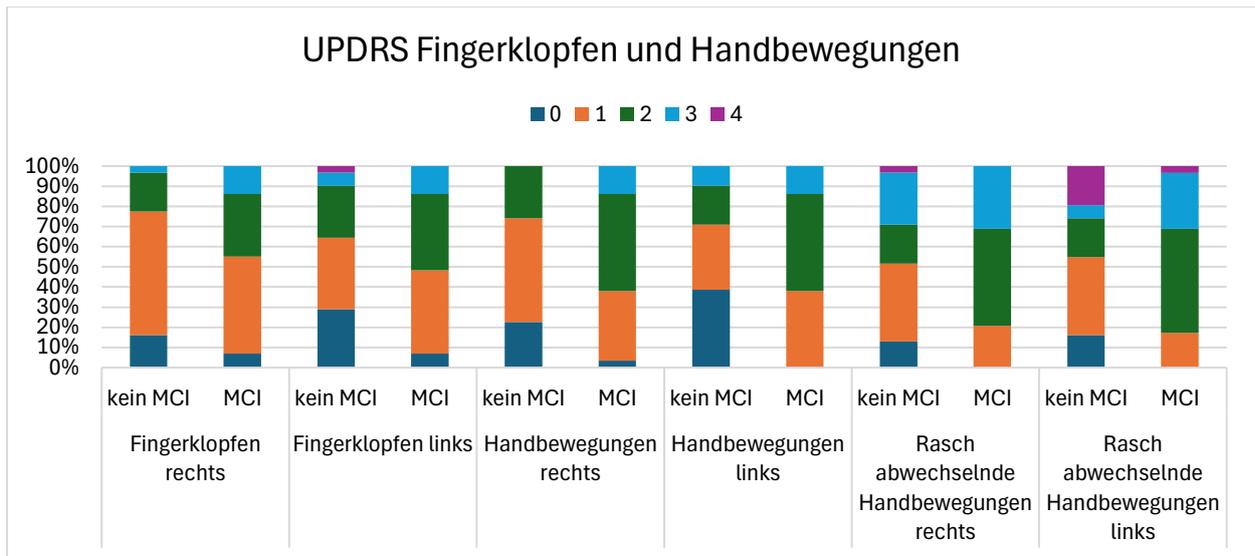


Abbildung 5 Schweregrad der motorischen Symptome (UPDRS-III-OFF) bei Patienten mit und ohne MCI – Fingerklopfen und Handbewegungen nach Farbkodierung

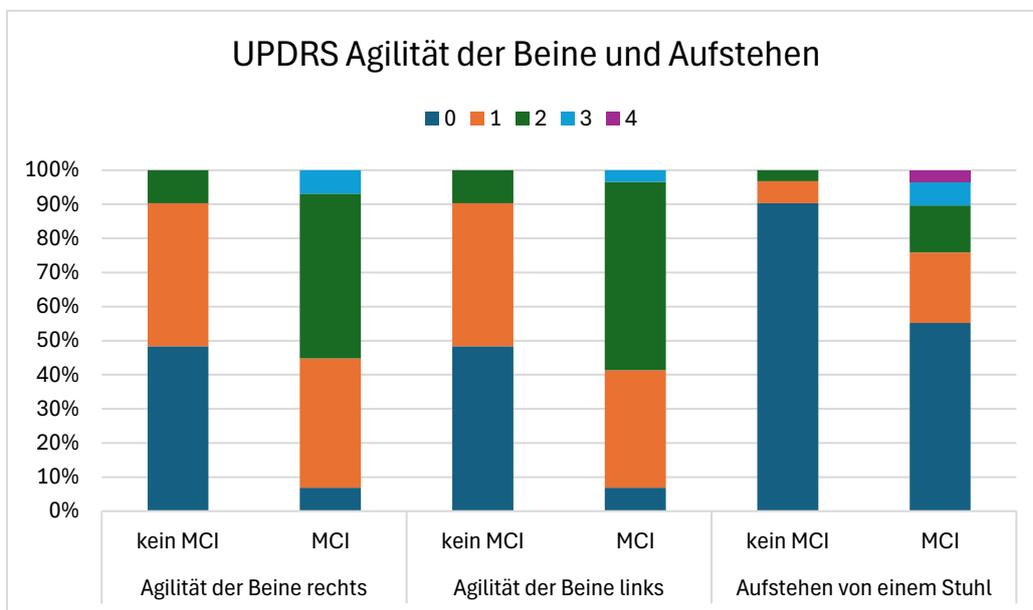


Abbildung 6 Schweregrad der motorischen Symptome (UPDRS-III-OFF) bei Patienten mit und ohne MCI – Agilität der Beine und Aufstehen nach Farbkodierung

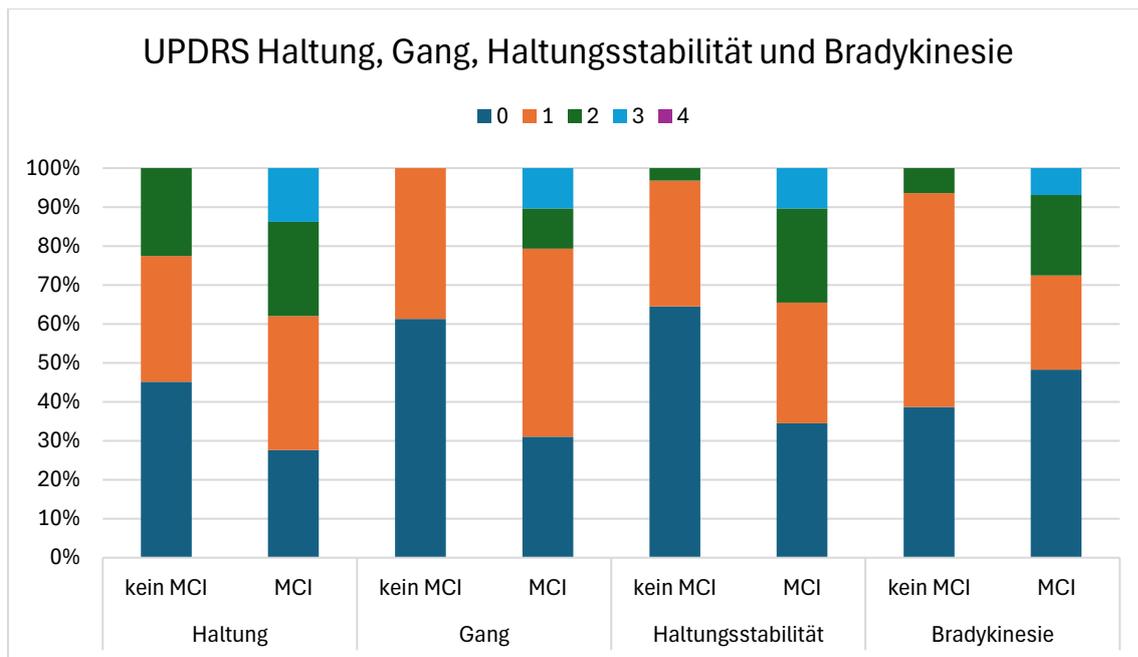


Abbildung 7 Schweregrad der motorischen Symptome (UPDRS-III-OFF) bei Patienten mit und ohne MCI – Haltung, Gang, Haltungsstabilität und Bradykinesie nach Farbkodierung

3.2.2. ISAm-PD im OFF

Der ISAm-PD Test wurde in ertser Linie angewendet, um die eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome bei Parkinson Patienten mit und ohne MCI zu untersuchen. Zusätzlich dazu wurde der ISAm-PD Test ausgewertet, um die Anzahl und den Schweregrad der motorischen Symptome zwischen den Patienten mit und ohne MCI zu vergleichen.

Die ISAm-Messungen wurden in drei Kategorien eingeteilt und im sogenannten „OFF“-Modus durchgeführt, d.h. ohne vorherige Medikamentengabe:

1. Anzahl der Symptome im ISAm-OFF Test
2. Schweregrad der Symptome im ISAm-OFF Test
3. Schweregrad ISAm-OFF (Schweregrad der Symptome bei eingeschränkter Selbstwahrnehmung)

3.2.2.1. Anzahl der Symptome im ISAm-OFF Test

Die erste Kategorie umfasste die Anzahl der motorischen Symptome, die durch die unabhängigen Expertenbewertung in der Begutachtung erkannt wurden. Die gemessenen Werte wurden in den Symptom-Kategorien: Gesamtwert, Dyskinesie, Bradykinesie, rechter Tremor und linker Tremor eingeteilt. Die Anzahl dieser Symptome ist für die Gesamtkohorte in Abbildung 8, differenziert nach den genannten Symptom-Kategorien in Abbildung 9, und differenziert nach Patienten mit und ohne MCI in Abbildung 10 dargestellt. Die Anzahl der motorischen Symptome unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne MCI (Chi-Quadrat-Test mit $\text{Chi}^2 = 12,644$, $p = 0,125$).

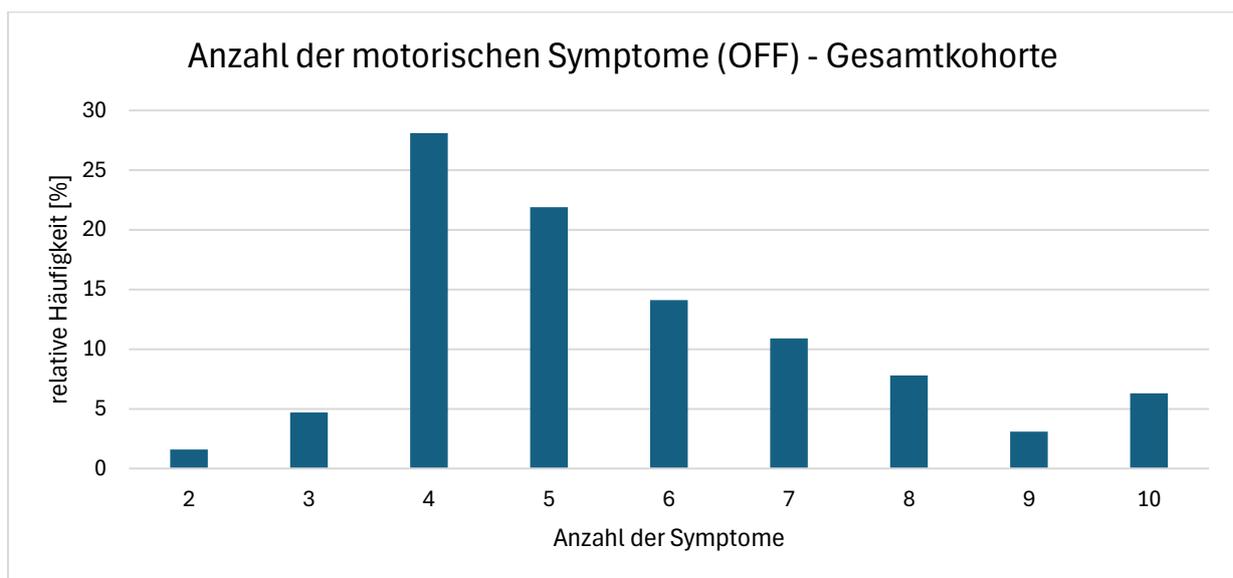


Abbildung 8 Anzahl der motorischen Symptome im ISAm-OFF-Test in der Gesamtkohorte

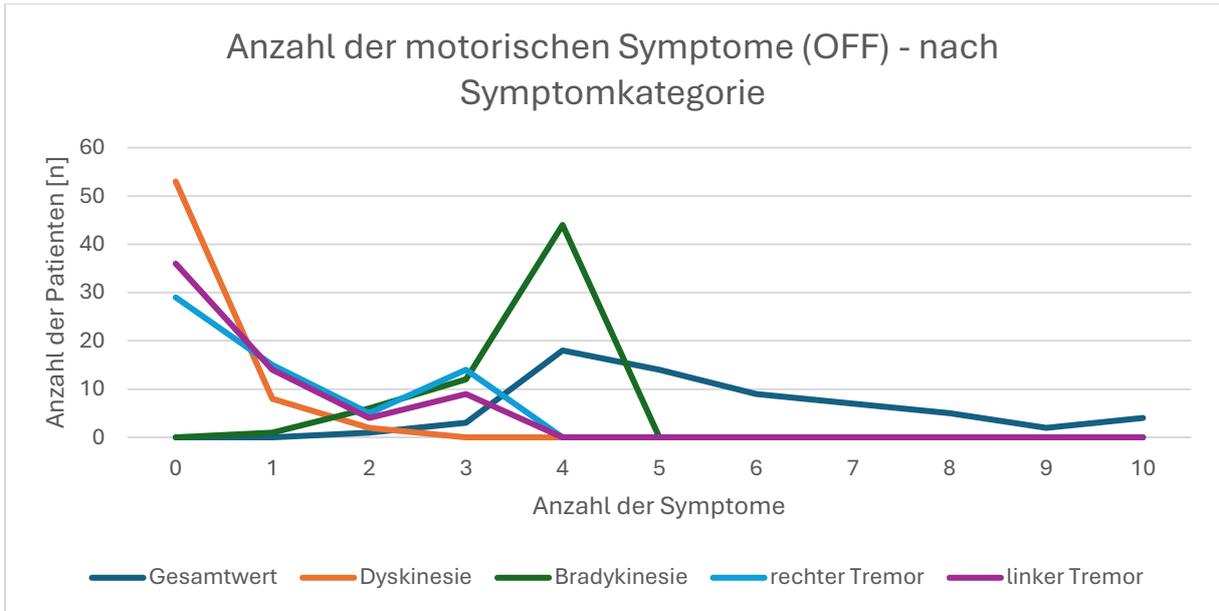


Abbildung 9 Anzahl der motorischen Symptome in den Symptomkategorien im ISAm-OFF Test nach Häufigkeit (Anzahl der Patienten)

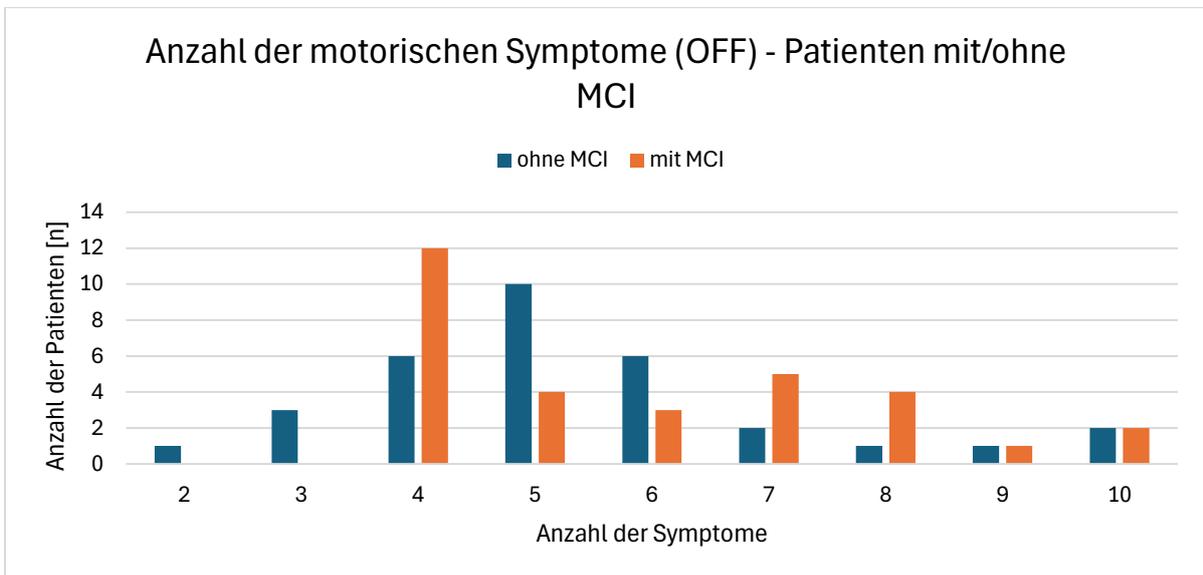


Abbildung 10 Anzahl der motorischen Symptome im ISAm-OFF Test bei Patienten mit und ohne MCI

3.2.2.2. Schweregrad der motorischen Symptome im ISAm-OFF Test

In der zweiten Kategorie wurden die Schweregrade aller Symptome, die in der Begutachtung durch die unabhängigen Experten erkannt wurden, kumuliert. Der kumulative Schweregrad der Symptome in den einzelnen Symptomkategorien ist in Abbildung 11 im Vergleich zu dem Gesamtwert des Schweregrads dargestellt. Am häufigsten zeigte sich eine Symptomausprägung in der Kategorie ‚Bradykinesie‘.

Der kumulative Schweregrad der Symptome im ISAm-OFF Test ist in Abbildung 12 stratifiziert nach Patienten mit und ohne MCI dargestellt. Bei Patienten ohne MCI lag die Summe der Schweregrade bei $8,1 \pm 3,8$ (Spanne: 3 bis 21), bei Patienten mit MCI bei $10,8 \pm 4,8$ (Spanne: 4 bis 21). Patienten mit und ohne MCI unterschieden sich hinsichtlich des Schweregrades motorischer Symptome im OFF-Modus signifikant voneinander (Mann Whitney-U-Test mit $U = 325,5$ und $Z = -2,352$, $p = 0,019$).

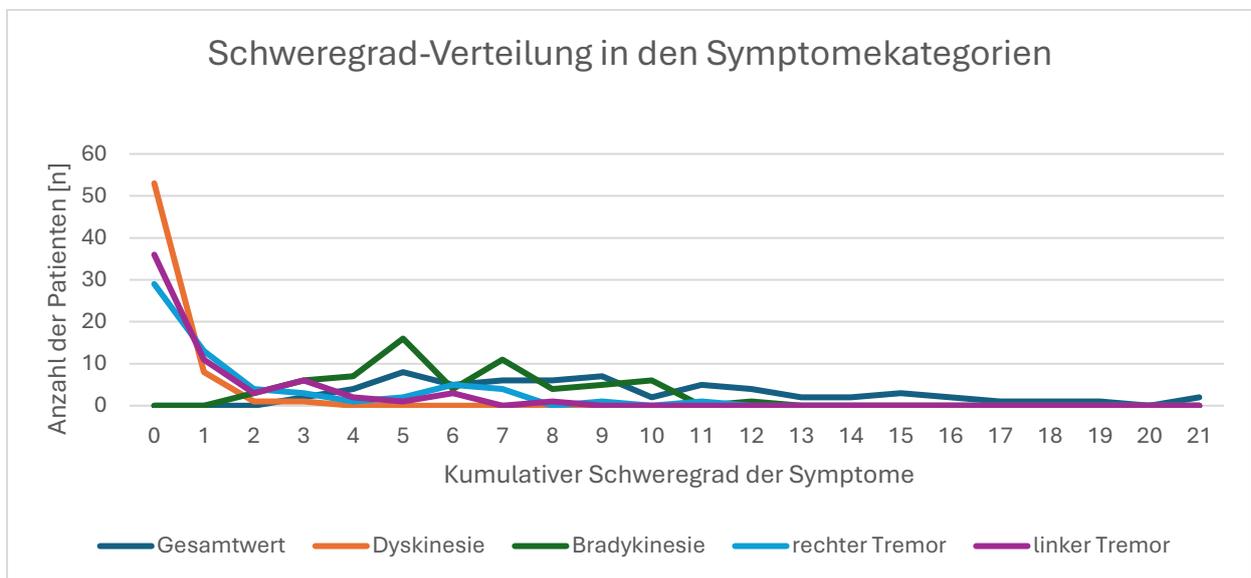


Abbildung 11 Kumulative Schweregradverteilung in den Symptomkategorien im ISAm-OFF Test nach Häufigkeit (Anzahl der Patienten)

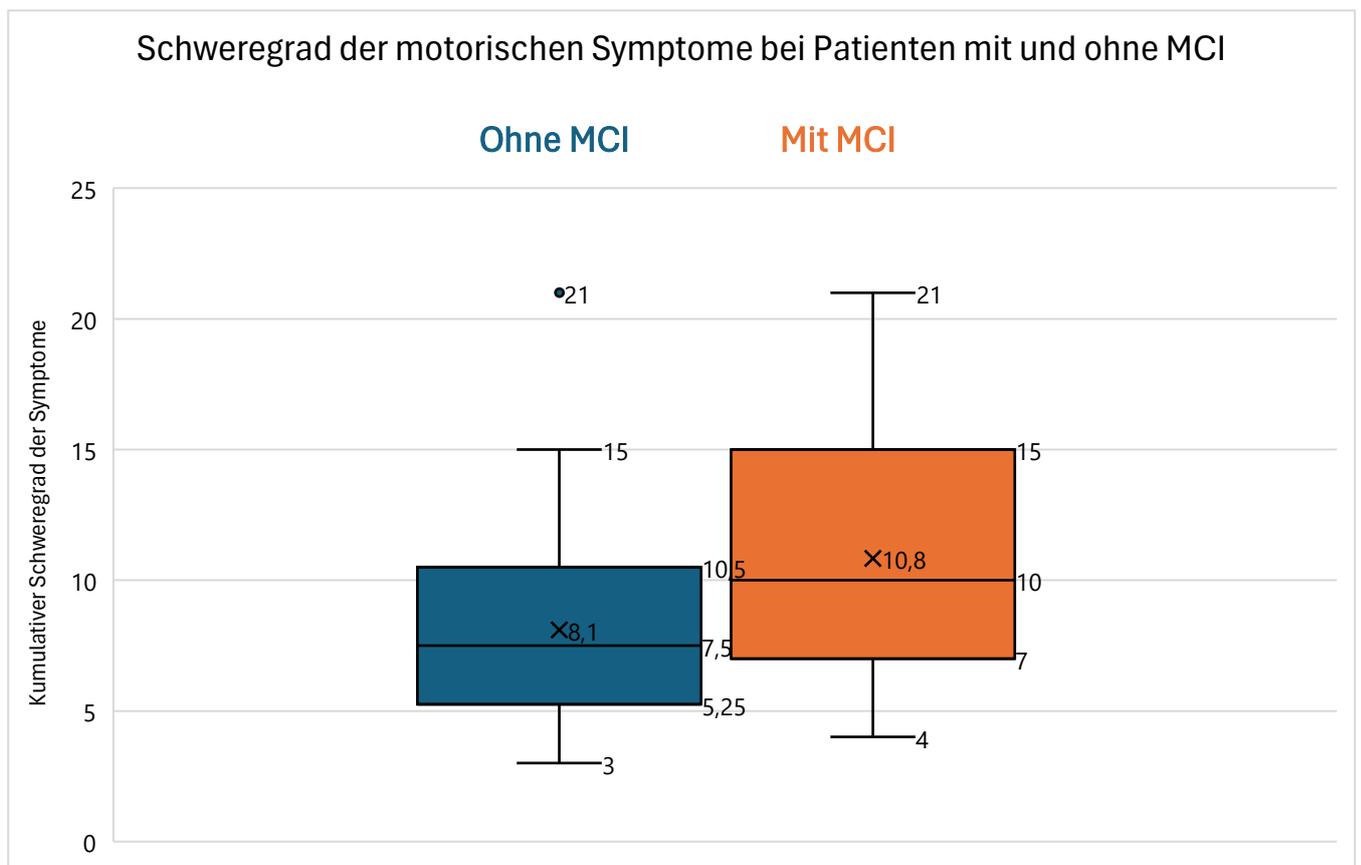


Abbildung 12 Kumulativer Schweregrad der Symptome von Patienten mit und ohne MCI im ISAm-OFF Test. Der entsprechende Mittelwert ist durch ein Kreuz (x) gekennzeichnet.

3.2.2.3. Schweregrad ISAm-OFF

Die dritte Kategorie umfasste die Summe des Schweregrades von solchen Symptomen, bei denen eine Diskrepanz zwischen Eigen- und Fremdbeurteilung durch den unabhängigen Experten zu beobachten und stellt somit den Schweregrad der motorischen Symptome bei eingeschränkter Selbstwahrnehmung (Schweregrad ISAm-OFF) dar.

In Abbildung 13 ist Schweregrad ISAm-OFF in den einzelnen Symptomkategorie im Vergleich zum Gesamtwert dargestellt. Insgesamt war ein ISAm-OFF für leichte bis mittelschwere Symptome am häufigsten zu beobachten. Dabei wurde ein ISAm-OFF für Dyskinesien nicht beobachtet. Die am häufigsten zutreffende ISAm-Schweregrad Scores (1 und 4) waren bei Bradykinesie zu beobachten.

Bei Patienten mit und ohne MCI zeigten sich Unterschiede im Schweregradwert von ISAm-OFF. (Abbildung 14). Bei Patienten ohne MCI lag der Schweregrad ISAm-OFF im Median bei 3 bei Patienten mit MCI bei 4 (Mittelwerte: 3,3 vs. 4,4). Patienten mit und ohne MCI unterschieden sich hinsichtlich des Schweregrades ISAm-OFF nicht signifikant voneinander (Mann Whitney-U-Test mit $U = 437,5$ und $Z = -0,810$, $p = 0,418$).

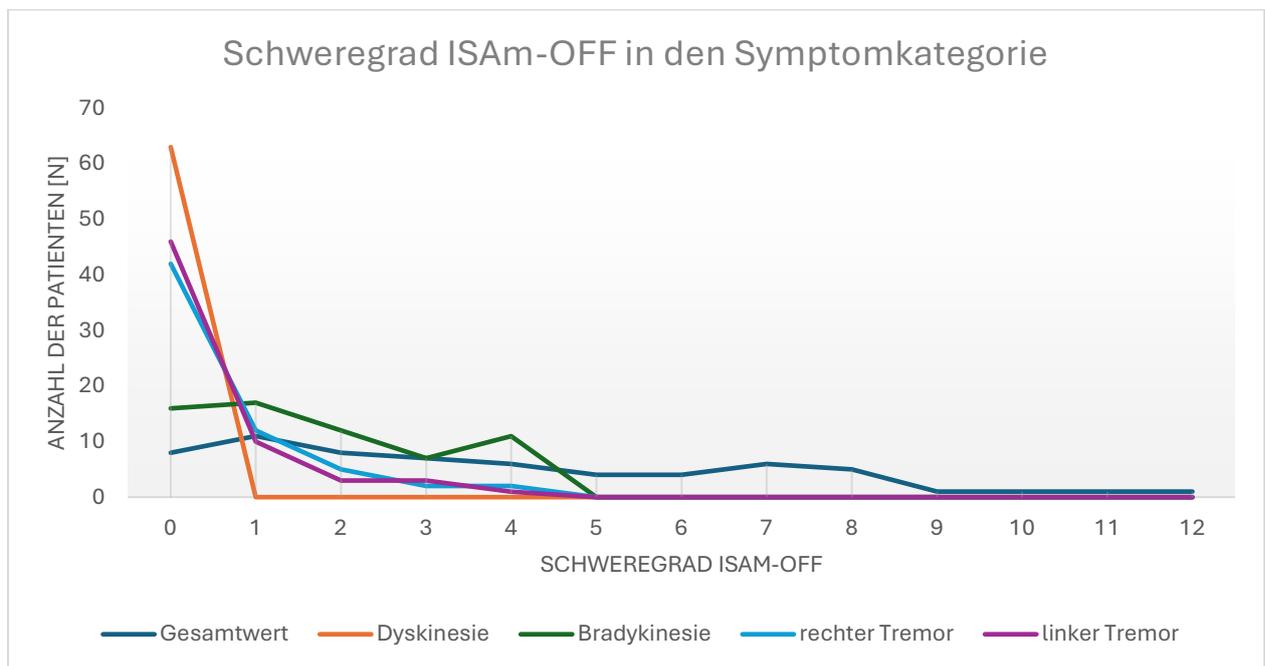


Abbildung 13: Schweregrad ISAm-OFF (Schweregrad der motorischen Symptome bei eingeschränkter Selbstwahrnehmung im OFF) in den Symptomkategorien nach Häufigkeit

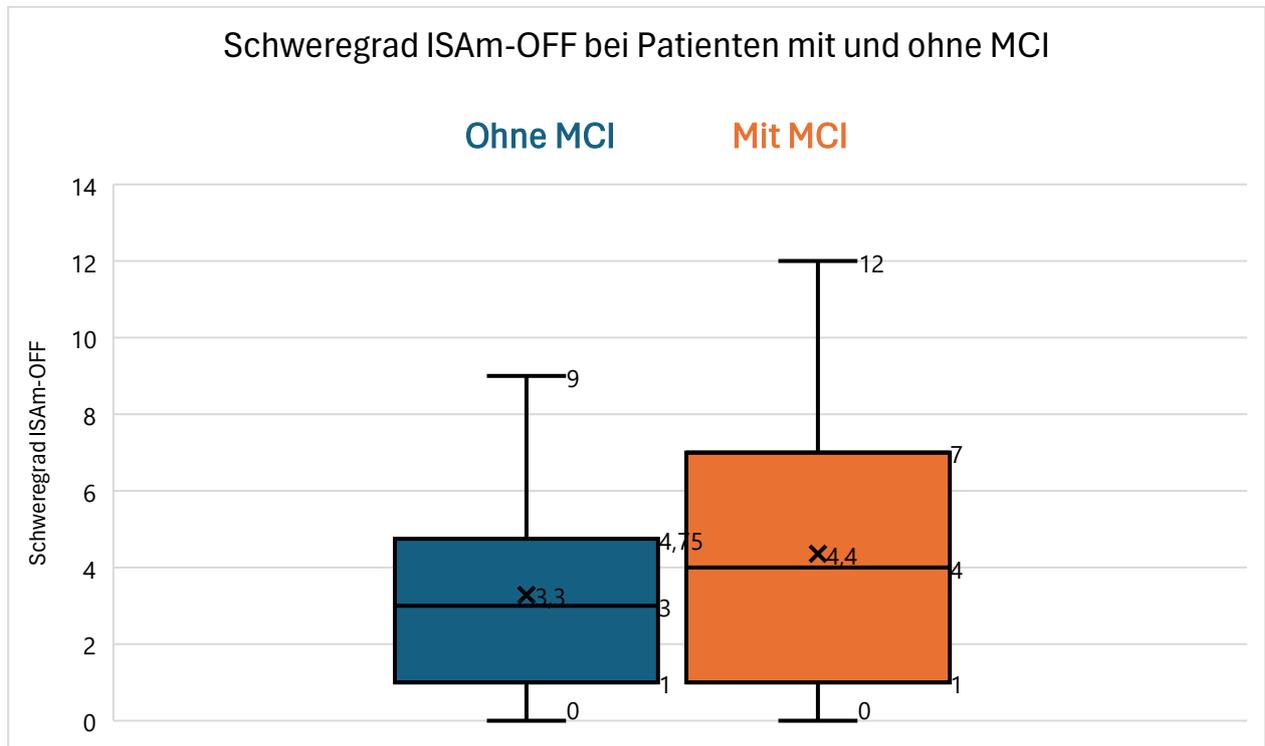


Abbildung 14 Schweregrad ISAm-OFF bei Patienten mit und ohne MCI

3.3. Korrelationsanalysen

Es wurden Korrelationsanalysen durchgeführt, um Einflussfaktoren auf die Körperseite bei Erkrankungsbeginn, die ‚Anosognosie‘ (in dieser Arbeit definiert als das Vorhandensein von ISAm), den Schweregrad der motorischen Symptome im ISAm-OFF Test sowie Schweregrad ISAm-OFF als abhängige Variablen zu identifizieren. Die Korrelationsanalysen wurden für die Gesamtkohorte und mit dem Filter MCI und BDI durchgeführt. Die Vergleiche für signifikante Unterschiede in den Korrelationen wurden über die Fisher-Z-Transformation mit anschließendem t-Test nach Eid, Gollwitzer & Schmidt durchgeführt.

3.3.1. Körperseite bei Erkrankungsbeginn

Um die Stärke des Zusammenhangs zwischen der zuerst betroffenen Körperseite bei Parkinson Patienten und der Lateralität der motorischen Symptome (d.h. links oder rechtseitige Erkrankungsseite) zu untersuchen, wurde die zuerst betroffene Körperseite mit dem UPDRS-III- ON und OFF-Summenscore für rechts- und für linksseitige Symptome korreliert.

Signifikant positive Korrelationskoeffizienten ergaben sich zwischen der zuerst betroffenen Körperseite und der Summe aller rechtsseitigen Symptome im UPDRS-III im OFF-Modus für die Gesamtkohorte (Korrelationskoeffizient $r = 0,32$; $p = 0,013$), sowie mit dem Filter MCI ($r = 0,328$; $p = 0,014$), BDI ($r = 0,41$ und $p = 0,023$) sowie MCI und BDI ($r = 0,41$; $p = 0,024$, Tabelle 3).

Zudem bestand eine positive Korrelation zwischen der zuerst betroffenen Körperseite zu linksseitigen Symptomen im OFF in der Gesamtkohorte ($r = 0,26$; $p = 0,044$), mit dem Filter MCI ($r = 0,270$; $p = 0,044$), BDI ($r = 0,39$; $p = 0,029$) sowie MCI und BDI ($r = 0,40$; $p = 0,029$).

Tabelle 3: Korrelationskoeffizienten der zuerst betroffenen Körperseite für die Gesamtkohorte und nach Filter MCI und/oder BDI

	Gesamtkohorte	MCI	BDI	MCI+BDI
UPDRS-III Rechtsseitige Symptome OFF	0,32*	0,33*	0,41*	0,41*
UPDRS-III Rechtsseitige Symptome ON	-0,18	-0,17	-0,40	-0,39
UPDRS-III Linksseitige Symptome OFF	0,26*	0,27*	0,39	0,40*
UPDRS-III Linksseitige Symptome ON	-0,16	-0,14	-0,25	-0,22

* $p < 0,05$

3.3.2. Anosognosie

Der Parameter ‚Anosognosie‘ wurde in dieser Arbeit mit dem Vorhandensein von ISAm definiert und für statistische Analysen verwendet (Tabelle 4). Zwischen Anosognosie und dem Schweregrad der motorischen Symptome im ISAm-OFF Test bestand eine starke signifikante Korrelation (Gesamtkohorte: $r = 0,79$; MCI: $r = 0,77$; BDI: $r = 0,80$; MCI und BDI: $r = 0,76$). Die Anwendungen von MCI und BDI-II Filter im Schweregrad der Symptome im ISAm-OFF zeigten keine besonderen Einflüsse – die erzielten Effektstärken blieben nahezu unverändert. Rechts- und linksseitige Symptome im ON- und OFF-Modus korrelierten ebenfalls positiv und signifikant mit dem getesteten Parameter. Im Vergleich zwischen links- und rechtsseitigen Symptomen zeigten sich in der Korrelation weder im OFF-Modus ($z = 0,70$, $p = 0,48$) noch im ON-Modus ($z = 0,43$, $p = 0,67$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Korrelationskoeffizienten.

Tabelle 4: Korrelationskoeffizienten zwischen Anosognosie und möglichen Einflussfaktoren für die Gesamtkohorte und Patienten mit MCI und/oder BDI

	Gesamtkohorte	MCI	BDI	MCI + BDI
Körperseite bei Symptombeginn	0,21	0,20	0,15	0,16
Alter	0,22	0,19	0,21	0,18
Geschlecht	-0,26*	-0,30	-0,22	-0,28
Bildungsjahre	-0,10	-0,21	-0,09	-0,16
Händigkeit	-0,25*	-0,28	-0,25	-0,27
Schweregrad motorischer Symptome (ISAm-OFF Test)	0,79**	0,77**	0,80**	0,76**
Linksseitige Symptome (UPDRS-III) OFF	0,54**	0,49**	0,56**	0,50**
Rechtsseitige Symptome (UPDRS-III) OFF	0,44**	0,44*	0,47**	0,48**

3.3.3. Schweregrad der motorischen Symptome im ISAm-OFF-Test

Bei der Korrelationsanalyse, in der der Schweregrad der motorischen Symptome im ISAm-OFF Test als abhängige Variable in Beziehung zu verschiedenen Patientenparametern (Alter, Geschlecht, Anzahl der Bildungsjahre, Händigkeit) gesetzt wurde, konnten keine signifikanten Korrelationen ermittelt werden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Korrelationsmatrix der Korrelationskoeffizienten zwischen dem Schweregrad der motorischen Symptome im ISAm-OFF Test und Patientencharakteristika

	Gesamtkohorte	MCI	BDI	MCI + BDI
Alter	0,19	0,17	0,19	0,16
Geschlecht	-0,25	-0,23	-0,22	-0,22
Bildungsjahre	-0,05	-0,03	-0,05	0,01
Händigkeit	-0,19	-0,20	-0,19	-0,19

3.3.4. Schweregrad ISAm-OFF

Abschließend wurden die Schweregrade der Symptome, bei denen eine Diskrepanz zwischen der Eigenbeurteilung des Patienten und der Begutachtung durch einen unabhängigen Prüfer im ISAm-OFF-Test auftrat, als abhängige Variable festgelegt und mit möglichen Einflussfaktoren korreliert. Es zeigten sich signifikant positive Korrelationen zwischen dem Schweregrad ISAm-OFF ($r = 0,38$) und der Summe aller linkseitigen Symptome für die Gesamtkohorte im UPDRS-III-OFF ($r = 0,35$) auch mit der Anwendung des Filters MCI und/oder BDI. Zudem zeigten sich auch signifikant positive Korrelationen mit dem Schweregrad der motorischen Symptome im ISAm-OFF Test für die Gesamtkohorte und mit dem Filter BDI (Tabelle 6). Zuletzt zeigte sich auch mit dem Alter ($r = 0,26$) eine positive Korrelation mit schwachem Effekt. Im Vergleich der Korrelationen über die eingesetzten Filter zeigte sich nach Entfernung aller Personen mit MCI und BDI mit $r = 0,13$ kein signifikanter Zusammenhang mehr zwischen dem Schweregrad ISAm-OFF sowie dem Schweregrad der motorischen Symptome im ISAm-OFF Test im Vergleich zur Gesamtkohorte. Der Vergleich zwischen links- und rechtsseitigen

Symptomen fiel, auch wenn rechtsseitig nicht signifikant, ebenfalls bei allen Filterungen nicht signifikant unterschiedlich aus.

Tabelle 6: Korrelationskoeffizienten zwischen Schweregrad ISAm-OFF und der Körperseite bei Erkrankungsbeginns, Patientenmerkmale, Schweregrad der Symptome im ISAm-OFF Test sowie links- und rechtsseitige Symptome nach UPDRS-III im OFF-Modus

	Gesamtkohorte	MCI	BDI	MCI + BDI
Körperseite bei Symptombeginn	0,13	0,13	0,09	0,12
Alter	0,26*	0,27	0,25	0,27
Geschlecht	-0,01	0,18	0,04	0,19
Bildungsjahre	-0,2	-0,23	-0,21	-0,22
Händigkeit	-0,16	-0,23	-0,16	-0,22
Schweregrad der motorischen Symptome im ISAm-OFF Test	0,38**	0,14	0,37**	0,13
Linksseitige Symptome (UPDRS-III) OFF	0,35**	0,47**	0,35**	0,47**
Rechtsseitige Symptome (UPDRS-III) OFF	0,24	0,1	0,24	0,11

*p<0,05

**p<0,01

3.4. ISAm und Alltagsfunktionen

Die Auswertung der Fragebögen, die sowohl von den Patienten als auch von ihren Angehörigen ausgefüllt wurden, demonstrierten in den durchgeführten t-Tests für unabhängige Stichproben signifikante Unterschiede im CFQ, der Alltagsprobleme im Zusammenhang mit kognitiven Schwierigkeiten bewertet ($t(58) = 2,86, p = 0,006$, Abbildung 15). Die Angehörigen bewerteten hierbei die Alltagsprobleme aufgrund von kognitiven Einschränkungen bei den Parkinson Patienten als stärker im Vergleich zu den Patienten. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Fragebögen DEX ($t(58) = 0,33, p = 0,744$), PCRS ($t(58) = 0,34, p = 0,737$) und AQ ($t(58) = 0,15, p = 0,881$) zwischen Patienten und Angehörigen festgestellt.

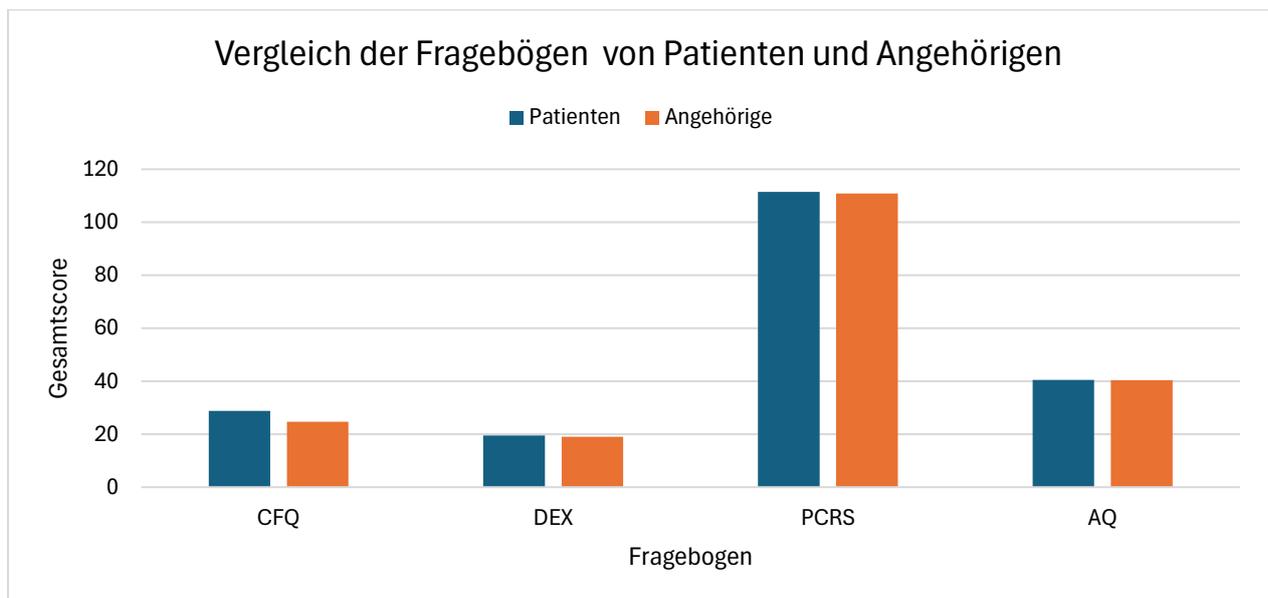


Abbildung 15: Mittelwertvergleiche der Fragebögen von Patienten und Angehörigen

3.5. Körperseite bei Erkrankungsbeginn und ISAm-OFF Schweregrad

Um die Bedeutung der Körperseite bei Erkrankungsbeginn sowie den Schweregrad der motorischen Symptome bei eingeschränkter Selbstwahrnehmung (Schweregrad ISAm-OFF) zu analysieren, wurden die Mittelwerte der genannten Parameter zwischen links- und rechtsseitigem Erkrankungsbeginn verglichen (Abbildungen 16). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen links und rechtsseitigem Erkrankungsbeginn bei den Schweregraden der motorischen Symptome mit eingeschränkter Selbstwahrnehmung im ISAm-OFF-Test ($t(61) = -1,03$, $p = 0,31$).

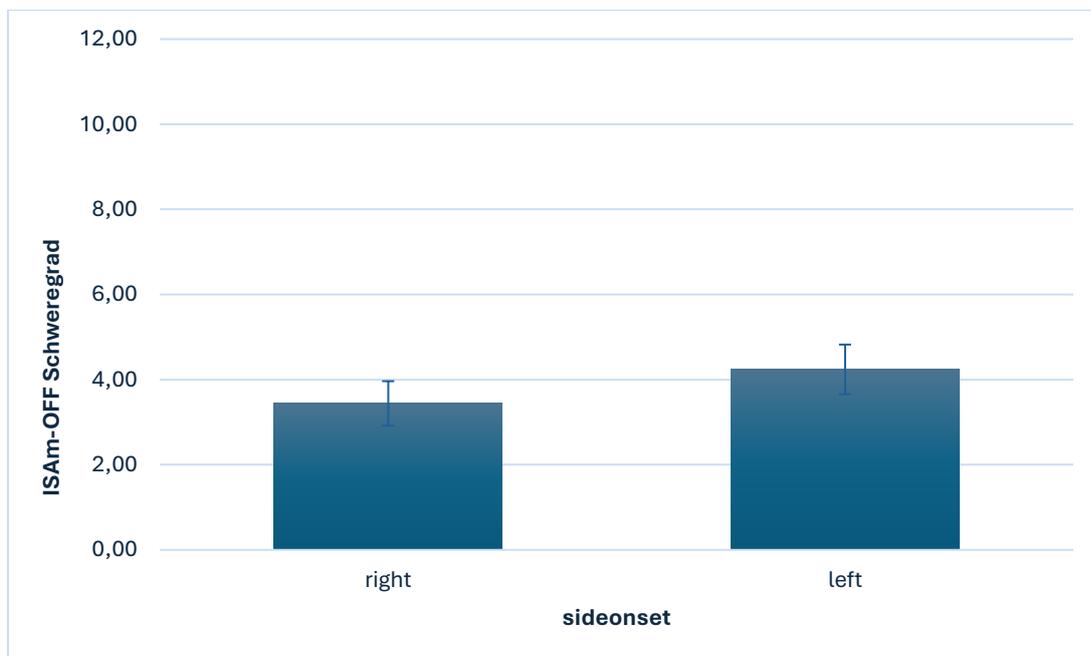


Abbildung 16: Mittelwertvergleiche für ISAm-OFF Schweregrad nach rechts- und linksseitigem Erkrankungsbeginn

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Der Fokus der vorliegenden Studie lag auf der eingeschränkten Selbstwahrnehmung motorischer Symptome von Patienten mit Morbus Parkinson und der Identifizierung möglicher Einflussfaktoren auf die Diskrepanz zwischen tatsächlichen und selbstempfundenen motorischen Einschränkungen (ISAm) im OFF-Zustand.

Das Durchschnittsalter der in die Studie eingeschlossenen Patienten repräsentierte das für das Auftreten von Morbus Parkinson typische höhere Lebensalter. (Dorsey et al., 2018). Ungefähr die Hälfte der Patienten wies leichte kognitive Beeinträchtigungen in Form eines MCI auf.

Es zeigten sich zunächst positive Korrelationen zwischen der zuerst betroffenen Körperseite und der Summe aller rechtsseitigen und linksseitigen Symptome im UPDRS-III OFF. Dies deutet darauf hin, dass eine höhere Symptomlast auf der linken oder rechten Körperseite auch stark mit dem erstmaligen Auftreten der Symptome auf dieser Seite korreliert.

Anhand des UPDRS-III OFF zeigten sich Unterschiede in den motorischen Symptomen und den dadurch bedingten Einschränkungen bei Patienten mit MCI und ohne MCI. Patienten mit MCI zeigten im UPDRS-III OFF unter anderem signifikant höhere Schweregrade der motorischen Symptome bezüglich der Rigidität des Nackens, der linken OEX und der linken und rechten UEX. Insgesamt waren Ruhetremor und Schwierigkeiten beim Aufstehen von einem Stuhl die Symptome, die am geringsten zu beobachten waren, während die Pronations-Supinationsbewegungen der Hände die stärksten Symptomausprägungen bedingten.

Bei der Analyse von ISAm mittels des ISAm-PD-Tests wurde am häufigsten ISAm-OFF im Bereich der Bradykinesien beobachtet, vor allem bei einer milden oder leichten ausgeprägten Symptomatik. Dyskinesien wurden nicht beobachtet. Dies hängt am ehesten mit dem OFF-Zustand zusammen, in denen die ISAm Werte erhoben wurden.

Patienten mit MCI zeigten statistisch signifikant höhere Schweregradwerte motorischer Symptome im ISAm-OFF Test als Patienten ohne MCI. Dies lässt darauf schließen, dass MCI bei Morbus Parkinson Patienten möglicherweise mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung im OFF und fortgeschrittenem Krankheitsstadium einhergeht.

Patienten mit MCI zeigten auch höhere Schweregrad-Werte für ISAm also den Schweregrad motorischer Symptome bei eingeschränkter Selbstwahrnehmung im ISAm-OFF Test als

Patienten ohne MCI, allerdings waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Dies lässt darauf schließen, dass MCI zwar einen starken Einfluss auf ISAm-OFF hat, dies jedoch nicht zwangsläufig mit ISAm-OFF einhergeht und dass daher neben MCI sicherlich noch weitere Pathomechanismen hinter dem Phänomen der eingeschränkten Selbstwahrnehmung motorischer Symptome im OFF bei Parkinson Patienten stecken könnten.

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse zeigten einen deutlichen Zusammenhang zwischen Anosognosie (also dem Vorhandensein von ISAm im OFF) und dem Schweregrad der motorischen Symptome im ISAm-OFF-Test sowie die Summe aller linksseitigen und rechtsseitigen Symptomen im UPDRS-III OFF. Diese Ergebnisse legen somit eine positive Korrelation zwischen Anosognosie und höheren UPDRS-III Werten im Sinne eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums bei Parkinson Patienten dar.

Bei der Untersuchung möglicher Zusammenhänge des Schweregrads der motorischen Symptome bei eingeschränkter Selbstwahrnehmung im OFF-Zustand (Schweregrad-ISAm-OFF) mit verschiedenen Patientenparametern wurde eine signifikant positive Korrelation mit dem Schweregrad der Symptome im ISAm-OFF-Test und der Summe aller linksseitigen Symptome im UPDRS-III OFF sowie dem Alter festgestellt. Hier zeigten hingegen rechtsseitige Symptome im UPDRS-III OFF keine signifikante Korrelation mit dem Schweregrad von ISAm-OFF. Diese Korrelationsanalyse gibt Hinweise darauf, dass der Schweregrad von ISAm-OFF bei Parkinson Patienten, insbesondere mit einer Symptomlast auf der linken Körperseite korreliert.

Letztlich zeigte sich auch im Mittelwertvergleich in unserer Stichprobe ein höherer Schweregradwert von ISAm-OFF bei linksseitigen Erkrankungsbeginn im Vergleich zum rechtsseitigen Erkrankungsbeginn. Allerdings bestand in den beiden zuletzt genannten Fällen kein signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen den Körperseiten, was auf die zu kleine Patientenkohorte in dieser Studie zurückgeführt werden könnte.

Auch im Vergleich der Fragebögen von Patienten und Angehörigen zeigten sich im CFQ signifikante Unterschiede in der Wahrnehmung von Einschränkungen der Alltagsaktivitäten

4.2. Einordnung in die Literatur

Die Prävalenz einer beeinträchtigten Wahrnehmung motorischer Symptome (ISAm) bei Parkinson Patienten variiert je nach Studie, wird jedoch bei bis zu 66% der Patienten beobachtet. (Maier et al., 2012). In der Literatur werden die Pathomechanismen hinter dem Phänomen ISAm bei Parkinson Patienten unterschiedlich diskutiert. Neben dem Einfluss von Dopamin in der Selbstwahrnehmung motorischer Symptome (Amanzio et al., 2014) wird auch möglicherweise eine Funktionsstörung in der rechten Hemisphäre bei Parkinson Patienten für die Entstehung von ISAm herangezogen. (Leritz et al., 2004; Maier et al., 2012; Maier et al., 2016; Pietracupa et al., 2013). Letzteres korreliert mit den Befunden dieser und auch vorangegangener Studien, die ISAm-OFF bei Parkinson Patienten mit einer linksseitigen Erkrankungsseite bzw. linksseitigem Erkrankungsbeginn in Verbindung bringen konnten. (Maier et al., 2012; Maier et al. 2016). Dass die rechte Hemisphäre, insbesondere der rechte IFG in der Wahrnehmung motorischer Symptome eine entscheidende Rolle spielt, wurde bereits in zahlreichen Studien zum Thema Schlaganfall und Anosognosie beobachtet und später auch mit ISAm bei Parkinson Patienten mittels FDG-PET Untersuchungen in Verbindung gebracht. (Kortte et al., 2015; Maier et al., 2016). Im folgenden Kapitel wird auf diese möglichen Pathomechanismen von ISAm in der Literatur eingegangen und im Hintergrund der Ergebnisse dieser Arbeit diskutiert. Zudem wird auch der mögliche Einfluss von MCI auf ISAm im Hintergrund dieser Ergebnisse ausführlich diskutiert.

4.2.1. ISAm-PD

4.2.1.1. ISAm-PD und Dopamin

Der Mangel an Dopamin kann durch die damit einhergehenden Auswirkungen auf das limbische System die Fähigkeit zur objektiven Selbsteinschätzung beeinträchtigen. (Lou et al 2011; Lou et al., 2016). Parkinson-Patienten können ihre motorischen Fähigkeiten und Beeinträchtigungen möglicherweise nicht genau einschätzen, da das dopaminerge System auch an der Selbstwahrnehmung und somit Bewertung von Bewegungen und motorischen Funktionen beteiligt ist. Dies kann zu einer Unterschätzung oder Überbewertung der eigenen motorischen Symptome führen. (Lou et al., 2020). Der Dopaminmangel im frontostriatalen Regelkreis wurde bei Parkinson Patienten auch mit kognitiven Veränderungen in Verbindung

gebracht, die unter anderem zu Schwierigkeiten bei der Aufmerksamkeit, Erinnerung, räumliches Denkvermögen sowie Gedächtnis führen. (Ceballos-Baumann, Andres et al.: 2005 Bewegungsstörungen). Diese kognitiven Veränderungen durch den Dopaminmangel können sich wiederum direkt oder indirekt auf die Selbstwahrnehmung motorischer Symptome auswirken. Dabei ist jedoch wichtig anzumerken, dass der genaue Mechanismus, wie der Dopaminmangel die Wahrnehmung und Bewertung von motorischen Symptomen beeinflusst, noch nicht vollständig verstanden ist. (Gepshtein et al., 2014).

Die eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome sollte zur besseren Beurteilung in Levodopa induzierte Dyskinesien im ON-Zustand sowie Hypokinesien im OFF-Zustand eingeteilt werden, da diesen beiden Symptomengruppen möglicherweise unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen. (Amanzio et al., 2014; Maier et al., 2016). Amanzio et al. (2014) haben in ihrer Studie nachgewiesen, dass die Symptomwahrnehmung bei Parkinson Patienten von Bradykinesien im OFF-Zustand etwas besser war als die Wahrnehmung von Dyskinesien im ON-Zustand. Im ON-Zustand nach Einnahme der Dopamin Medikation, zeigten sich bei Parkinson Patienten höhere Wahrnehmungsdefizite motorischer Symptome als im OFF-Zustand. Diese Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass sich ein Überangebot an Dopamin im Gehirn möglicherweise auch negativ auf die Wahrnehmung motorischer Symptome auswirken kann. (Amanzio et al., 2014). Die Autoren diskutieren tatsächlich eine dopaminerge Überstimulation des mesolimbischen Systems als mögliche Ursache für ISAm im ON-Zustand. Diese Überstimulation scheint sich auf neuronale Netzwerke in der orbitofrontalen Region sowie subkortikalen Region im Frontallappen auszuwirken und zu einer eingeschränkten Selbstwahrnehmung bei Dyskinesien beizutragen. (Amanzio et al., 2014). In einer weiteren Studie konnte die eingeschränkte Selbstwahrnehmung von Dyskinesien bei Parkinson Patienten nach Einnahme der Levodopa-Medikation im ‚resting-state‘ fMRT mit einem erhöhten Glucose-Stoffwechsel im anterioren cinguläre Cortex (ACC) und dem linken lobulus paracentralis in Verbindung gebracht werden und stützt die Annahme, dass die Dopamin Medikation einen Einfluss auf die Wahrnehmung motorischer Symptome hat. (Maier et al., 2016).

Der Einfluss von Dopamin auf die Selbstwahrnehmung von Defiziten zeigt in gesunden Probanden unterschiedliche Ergebnisse in den Studien. In einer Studie verbessert die L-Dopa Einnahme die Selbstwahrnehmung von Erinnerungen, die abgerufen wurden, möglicherweise durch eine Stimulation von GABA-Freisetzung in dem medialen PFC, ACC und der rechten Insula. (Joensson et al., 2015). Andere Studien hingegen konnte nach einer Hemmung von D2 und D 3 Rezeptoren mit Amisulprid keinen Unterschied in der Leistungsfähigkeit von

gesunden Probanden bei Wahrnehmungsaufgaben erkennen. (Hauser et al., 2017). Die unterschiedlichen Ergebnisse können Hinweise darauf geben, dass Dopamin je nach kognitiven Aufgaben und beanspruchten Domänen möglicherweise auf unterschiedliche neuronale Strukturen wirkt. (Lou et al, 2011).

Die Basalganglienschleife zwischen der Substantia nigra und dem Corpus striatum, das mesolimbische Belohnungssystem und das mesokortikale System spielen allesamt eine wichtige Rolle bei der verzerrten Wahrnehmung bei Parkinson Patienten. (Vitale et al., 2001). Während die Dopamin Medikation über den Einfluss auf die Basalganglienschleifen eine Linderung motorischer Symptome bei Parkinson Patienten bewirkt, kann es möglicherweise durch eine Überstimulation durch Dopamin im mesolimbischen und mesokortikalen System zu einer eingeschränkten Wahrnehmung motorischer Symptome kommen. (Vitale et al. 2001; Amanzio et al., 2014). Andere Studien hingegen zeigen jedoch auch, dass eine eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome bei Parkinson Patienten nicht nur in Verbindung mit Levodopa induzierten Dyskinesien auftritt, sondern auch mit motorischen Symptomen ohne Levodopa- Medikation, im sogenannten OFF-Zustand, einhergeht. (Maier et al. 2012; Maier et al. 2016). In dieser Arbeit wurde ISAm nur im OFF-Zustand untersucht, Patienten erhielten keine Levodopa-Medikation und zeigten positive ISAm Werte bezüglich ihrer hypokinetischen Symptome. Dies spricht dafür, dass neben der Hypothese der Dopamin-Überstimulation im mesolimbischen System als Ursache von ISAm im ON-Zustand möglicherweise noch weitere ungeklärte Pathomechanismen hinter dem Phänomen von ISAm, insbesondere ISAm-OFF liegen könnten.

4.2.1.2. ISAm-PD und UPDRS-III

Die hohe klinische Relevanz von ISAm ist auf die damit verbundene geringere Therapieadhärenz der Patienten zurückzuführen, sowie auf ein höheres Verletzungsrisiko, eine höhere Patientensterblichkeit und zusätzliche Belastung der Angehörigen und Pflegekräfte. (Prigatano et al., 1999). Um den Zusammenhang zwischen der links bzw. rechtseitigen Symptomschwere der Erkrankung und der eingeschränkten Selbstwahrnehmung motorischer Symptome bei Parkinson Patienten näher zu untersuchen, wurde in dieser Studie die Korrelation zwischen ISAm-OFF Schweregrad und der Summe aller links bzw. rechtseitigen Symptome gemäß UPDRS-III untersucht. Herausstechend war hierbei vor allem die signifikant positive Korrelation aller linksseitigen Symptome im UPDRS-III-OFF und dem Schweregrad

der Symptome bei eingeschränkter Selbstwahrnehmung im ISAm-OFF-Test, während die rechtseitigen Symptome im UPDRS-III-OFF Test keine signifikante positive Korrelation mit ISAm-OFF-Schweregrade aufwiesen. Diese Ergebnisse können unterstützend für die Hypothese herangezogen werden, dass eine linksseitige Erkrankungslast mit hohen ISAm-OFF-Werten bei Parkinson Patienten korreliert und daher einen Zusammenhang mit der eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome bei Parkinson Patienten aufweist. Der Vergleich der einzelnen Symptome im UPDRS-III mit den Symptomkategorien im ISAm-OFF ließ erkennen, dass die Stärke eines motorischen Symptoms im UPDRS-III OFF auch einen Zusammenhang mit dem Schweregrad von ISAm-OFF aufweist. Bei der UPDRS-III OFF Testung wurden höhere Werte für die Pronations- und Supinationsbewegungen der Hände festgestellt und auch beim ISAm-OFF-Test konnte ISAm am häufigsten für Bradykinesien nachgewiesen werden.

Zudem zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen Anosognosie (in dieser Arbeit definiert als das Vorhandensein von ISAm) und dem Schweregrad der Symptome im ISAm-OFF-Test sowie der Summe aller links und rechtsseitigen motorischen Symptome gemäß UPDRS-III OFF Testung. Darüber hinaus bestand eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Schweregrad ISAm-OFF sowie dem Schweregrad der Symptome im ISAm-OFF Test. Dies erscheint überraschend, da auch davon ausgegangen werden könnte, dass Patienten mit einem höheren Schweregrad der Symptome diese auch eher wahrnehmen und somit ihre Einschätzung stärker mit der des Prüfers übereinstimmt. Andererseits ist denkbar, dass stärkere Symptome im ISAm-OFF Test sowie UPDRS-III auf ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium hinweisen, welches eher mit einem kognitiven Abbau und infolgedessen möglicherweise auch mit einer eingeschränkter Selbstwahrnehmung motorischer Symptome korreliert. (Pennington et al. 2020). Zudem sollte bei der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden, dass die Schweregrade der Symptome im ISAm-OFF Test sowie im UPDRS-III Test die Summe der Schweregrade aller Symptome bzw. links und rechtseitiger Symptome repräsentieren und nicht spezifisch den Schweregrad des einzelnen Symptoms darstellen, bei dem ein ISAm festgestellt wurde. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus einigen anderen Studien, die im ON-Zustand eine signifikante Korrelation zwischen dem ISAm Gesamtscore und dem Schweregrad der Symptome im ISAm-ON sowie auch im UPDRS-III beobachtet haben. (Maier et al., 2016; Buchwitz et al., 2023). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Parkinson Patienten, die in ihrer Erkrankung insgesamt schwerer betroffen sind, auch eher zu einer eingeschränkten Selbstwahrnehmung motorischer Symptome neigen. ISAm scheint somit ein Phänomen zu

sein, welches vor allem Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium betrifft und mit anderen schwerwiegenden parkinson-spezifischen Symptomen einhergeht.

Die Ergebnisse dieser Studie legen dar, dass vor allem leichte und milde Symptome unter einer eingeschränkten Selbstwahrnehmung fallen, wohingegen schwere Symptome von den Patienten meist erkannt wurden. Auch in der Studie von Vitale et al. (2001) wurde eine eingeschränkte Selbstwahrnehmung von Levodopa induzierten Dyskinesien eher in Verbindung mit milder Symptomausprägung nachgewiesen. Dies ließ die Autoren schlussfolgern, dass möglicherweise leichte bis milde Symptome kaum bis wenig in alltäglichen Aktivitäten interferieren und gegebenenfalls deshalb weniger Beachtung finden und unter einer eingeschränkteren Selbstwahrnehmung fallen. (Vitale et al., 2001). In der Literatur finden sich auch andere Studien, die eine signifikante Korrelation zwischen einer eingeschränkten Selbstwahrnehmung motorischer Symptome und dem Schweregrad dieser motorischen Symptome beobachtet haben. (Buchwitz et al., 2023; Maier et al., 2016). Allerdings variieren die Ergebnisse diesbezüglich je nach ISAm Hypokinesie und ISAm LID sowie ON und OFF-Zustand der Patienten. Die Studie von Maier et al. (2016) konnte dabei eine signifikante Korrelation zwischen dem ISAm Wert und der Schwere des Symptoms bei ISAm vor allem in Levodopa induzierten Dyskinesien nachweisen. (Maier et al., 2016) Insgesamt stützen diese Ergebnisse die Beobachtung dieser Arbeit, dass neben weiteren Ursachen auch die Symptomstärke bei der Wahrnehmung motorischer Symptome eine wesentliche Rolle spielt.

Da ISAm-OFF Schweregrad in dieser Studie mit einem höheren Schweregrad der Symptome im ISAm-OFF Test und linksseitigen Symptomen gemäß UPDRS-III OFF korrelierte, könnte angenommen werden, dass möglicherweise Parkinson Patienten mit einer linksseitigen Symptomlast zu schwereren Krankheitsverläufen neigen, die im Umkehrschluss auch ISAm zur Folge haben könnten. Allerdings wird in der Forschung ein Zusammenhang zwischen Krankheitsschwere und linksseitiger Symptomlast bei Parkinson Patienten nicht oft beschrieben. Im Gegenteil dazu, lassen sich einige Studien finden, die bei Parkinson Patienten eine rechtseitige Symptomlast mit einer höheren Krankheitsschwere assoziieren und daraus schließen, dass Basalganglienschleifen in der linken Hemisphäre möglicherweise sensibler und anfälliger für eine dopaminerge Degeneration sind als in der rechten Hemisphäre. (Baumann et al., 2014; Varoglu et al., 2021). Auch Stavitsky et al. (2008) konnte in seiner Studie bei Parkinson Patienten mit einem Beginn der Symptomatik in der rechten Körperseite wesentlich höhere UPDRS-Werte nachweisen als bei Patienten mit einem Beginn der Erkrankung in der linken Körperseite. Parkinson Patienten mit einem Beginn der Erkrankung auf der rechten

Körperseite wiesen auch stärkere NMSP mit Depressionen und Ängste auf als Patienten mit einem Beginn der Erkrankung auf der linken Körperseite. (Stavitsky et al., 2008). Harris et al. (2013) haben beobachtet, dass Patienten mit einem Beginn der Parkinson Symptomatik auf der rechten Körperseite auch stärker unter Apathie litten als Patienten mit einem Beginn der Erkrankung auf der linken Körperseite. (Harris et al., 2013). Allerdings haben nicht alle Studien eine Assoziation zwischen einer rechtseitigen Parkinson Erkrankung und einer höheren Krankheitsschwere beobachtet. Einige Studien konnten demnach keinen Unterschied zwischen einer links und rechtseitigen Parkinson Erkrankung und der Krankheitsschwere nachweisen. Erro et al. (2013) hat beispielsweise bei Parkinson Patienten keine Korrelation zwischen Krankheitsschwere bezüglich motorischer sowie kognitiver Symptome und einer spezifischen Körperseite bei Krankheitsbeginn gefunden. (Erro et al., 2013). Diese Ergebnisse zeigen uns jedoch insgesamt auf, dass in der Literatur wenig bis keine Assoziationen zwischen höherer Krankheitsschwere und linksseitiger Erkrankung bei Parkinson Patienten zu beobachten sind. Umso stärker stechen die Ergebnisse dieser Studie heraus, die höhere ISAm-OFF Schweregradwerte bei linksseitiger Symptomlast beobachten konnten. Das Phänomen ISAm bei Parkinson Patienten kann demnach nicht nur auf eine höhere Krankheitsschwere bei linksseitiger Erkrankung zurückgeführt werden und zeigt uns auf, dass hinter diesem Phänomen und dem Zusammenhang mit einer linksseitigen Erkrankung bei Parkinson Patienten möglicherweise noch weitere Pathomechanismen stecken.

4.2.1.3. ISAm-PD LID und ISAm-PD Hypokinesien

Da in dieser Studie der ISAm Test im OFF -Zustand ausgewertet wurde, zeigten sich in den Untersuchungen vor allem hypokinetische Symptome und keine Levodopa induzierten Dyskinesien. In der Vergangenheit lag der Fokus hingegen meist in der Untersuchung von ISAm bei Levodopa induzierten Dyskinesien. (Amanzio et al., 2010; Pietracupa et al., 2013). Die vorliegende Arbeit zeigt jedoch auf, dass ISAm auch ein relevantes Phänomen bei Parkinson Patienten im OFF-Zustand ist und nicht nur diejenigen mit Levodopa induzierte Dyskinesien betrifft. In der Literatur wird bereits diskutiert, dass verschiedene motorische Symptome möglicherweise unterschiedliche ISAm-Muster aufweisen und die Wahrnehmung dieser Symptome in unterschiedlichen Hirnregionen stattfindet. (Amanzio et al., 2014; Maier et al., 2016). Interessanterweise konnte in einigen Studien keine Korrelation zwischen ISAm Hypokinesie und ISAm LID nachgewiesen werden, dies lässt schlussfolgern, dass möglicherweise unterschiedliche pathophysiologische Mechanismus hinter ISAm Hypokinesie

und ISAm LID stecken könnten. (Maier et al., 2016). Die Ergebnisse aus einer FDG-PET Untersuchung zeigen, dass verschiedene neuronale Schaltkreise und Hirnregionen bei der Selbstwahrnehmung von Hypokinesen und Dyskinesien involviert sind. (Maier et al., 2016). In der Studie von Maier et al. (2016) wurde ISAm bei 31 Parkinson Patienten im ON und OFF-Zustand untersucht. Neben Korrelationsanalysen zwischen ISAm und verschiedenen klinischen Parametern wurde auch mittels FDG-PET die Glucose- Stoffwechselaktivität im Gehirn während der eingeschränkten Selbstwahrnehmung motorischen Symptome untersucht. Die eingeschränkte Selbstwahrnehmung von Hypokinesien im OFF-Zustand korrelierte mit einer reduzierten Perfusion im rechten Gyrus frontalis inferior, wohingegen ISAm von Dyskinesien im ON-Zustand mit einem erhöhten Glucose-Stoffwechsel im bilateralen Gyrus frontalis medialis, dem linken Gyrus frontalis inferior, dem rechten Gyrus frontalis superior und dem rechten Gyrus precentralis korrelierte. (Maier et al., 2016). ISAm bei hypokinetischen Symptomen sowie bei Levodopa induzierten Dyskinesien sollte daher separat im ON und OFF-Zustand untersucht werden, da ihnen möglicherweise andere Pathomechanismen zugrunde liegen. Einige Studien verweisen auch darauf, dass Patienten mit LID in der Anamnese im Vergleich zu Patienten ohne LID strukturelle Veränderungen im Gehirn aufweisen. (Cerasa et al., 2012). In Studien konnte nachgewiesen werden, dass sich die neuronale Aktivität im frontalen Kortex zwischen Parkinson Patienten mit Levodopa induzierten Dyskinesien und Parkinson Patienten ohne Levodopa induzierten Dyskinesien unterscheidet. Patienten mit LID in der Anamnese wiesen im task-based fMRT im OFF-Zustand einen erhöhten Stoffwechsel im supplementär motorischen Kortex und einen reduzierten Stoffwechsel im rechten Gyrus frontalis inferior auf als Patienten ohne LID im OFF-Zustand. (Cerasa et al., 2012). In einer anderen Studie konnte eine Zunahme der Cortex-Masse im rechten Sulcus frontalis inferior bei Parkinson Patienten beobachtet werden, die in der Anamnese LID aufwiesen im Vergleich zu Patienten ohne LID. (Cerasa et al. 2013). Die Ergebnisse unserer Arbeit setzen den Fokus jedoch auf ISAm von Hypokinesien im OFF-Zustand und legen insgesamt dar, dass ISAm nicht nur eine relevante Erscheinung bei Parkinson Patienten mit LID darstellt, sondern auch Patienten ohne LID im OFF Zustand stark beeinträchtigen kann.

4.2.1.4. ISAm-PD und Alter

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie demonstrieren, dass die untersuchten Patientenmerkmale, mit Ausnahme des Alters, keine Einflussfaktoren auf den Schweregrad der

ISAm-Werte im OFF-Zustand zu sein scheinen. Es ergab sich eine positive Korrelation auf einem Signifikanzniveau von fünf Prozent mit dem Alter der Patienten. Dies deutet darauf hin, dass ältere Patienten tendenziell eine stärkere eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome im OFF-Zustand aufweisen und ist konform mit Ergebnissen aus vorhergegangenen Studien. In der Studie von Maier et al. (2016) gab es auch eine positive Korrelation zwischen dem Alter und ISAm-Total im OFF-Zustand. Bei ISAm für Levodopa indizierte Dyskinesien im ON-Zustand wurden hingegen signifikante Korrelationen mit einer längeren Krankheitsdauer aber nicht mit dem Alter nachgewiesen. (Maier et al., 2016). Auch in der Studie von Buchwitz et al. (2023) gab es eine signifikante Korrelation zwischen ISAm Gesamtscore und dem Alter, allerdings nicht für ISAm hypokinetische Symptome und dem Alter. (Buchwitz et al., 2023). Die Studie von Amanzio et al. (2014) konnte keine Korrelation zwischen eingeschränkter Selbstwahrnehmung motorischer Defizite im ON-Zustand und dem Alter feststellen. (Amanzio et al., 2014). Die unterschiedlichen Ergebnisse sind unter anderem auch auf verschiedene Patientenkohorten, verschiedene ISAm-Test Methoden und unterschiedlichen Studiendesigns zurückzuführen. Dabei ist zu beachten, dass vorangegangene Studien vor allem aufgezeigt haben, dass die Ergebnisse, in diesem Beispiel bezüglich des Alters, je nachdem ob die Korrelation mit dem ON oder OFF-Zustand bei ISAm Hypokinesie oder ISAm LID erfolgt, sehr unterschiedlich ausfallen kann. (Maier et al., 2006; Buchwitz et al., 2023). Weiterführende Untersuchungen sind notwendig, um andere potenzielle Einflussfaktoren, beispielsweise das Alter bei Diagnosestellung, auf die eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome im ON und OFF-Zustand zu identifizieren. Dies könnte potenziell ein wichtiger Einflussfaktor sein, da auch andere Studien einen Zusammenhang zwischen ‚age of onset‘ und der Ausprägung von NMSP wie Depression und Vergesslichkeit aufgewiesen haben. (Raket et al., 2022).

4.2.2. Mild Cognitive Impairment (MCI) in Morbus Parkinson

4.2.2.1. MCI und ISAm-PD

Ca. 50% der Parkinson Patienten wiesen in dieser Studie eine MCI gemäß PANDA-Testung zwischen 18 und 15 Punkten auf. Ein MCI könnte ein wichtiger möglicher Einflussfaktor für die Entstehung von ISAm sein, weshalb in der vorliegenden Studie die Kohorte nach Patienten mit und ohne MCI unterteilt wurde und mit klinischen Parametern untersucht wurde. Patienten

mit MCI weisen dabei möglicherweise stärkere Einschränkungen in der Wahrnehmung der motorischen Symptome auf als Patienten ohne MCI. (Leritz et al., 2004).

In dieser Arbeit wurde der ISAm-OFF Test nicht nur zur Detektion und Untersuchung von ISAm bei Parkinson Patienten mit und ohne MCI verwendet. Er wurde auch ausgewertet, um neben dem UPDRS-III den Einfluss von MCI und Non-MCI auf die Anzahl und Schwere der motorischen Symptome zu untersuchen. Ziel war es dabei einen einheitlichen Test zur Untersuchung von Anzahl, Symptomschwere und Schweregrad ISAm im Hinblick auf MCI und Non-MCI bei Parkinson Patienten zu verwenden, um diese klinischen Parameter in dieser Kohorte besser miteinander vergleichen zu können. In diesem Zusammenhang wurde in der vorliegenden Studie mittels ISAm-OFF-Test geprüft, ob Patienten mit MCI mehr motorische Defizite aufweisen als Patienten ohne MCI, ob diese Defizite schwerer sind als bei Patienten ohne MCI (Hypothese 1) und ob ein MCI mit höheren Schweregrad-ISAm Werten bzw. höheren Wahrnehmungsdefiziten der motorischen Symptome korreliert (Hypothese 2).

Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, hatten Parkinson Patienten mit MCI eine höhere Anzahl an motorischen Symptomen im ISAm-OFF Test als Patienten ohne MCI, es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied bei der Anzahl der motorischen Symptome im ISAm-OFF-Test bei Patienten mit und ohne MCI. Hypothese 1 kann basierend auf den Ergebnissen angenommen werden, da der Schweregrad von motorischen Symptomen im ISAm-OFF-Test bei Patienten mit MCI im Vergleich zu Patienten ohne MCI signifikant höher war. Signifikante Unterschiede im Schweregrad der Symptome zwischen Patienten mit MCI und ohne MCI wurden auch im UPDRS-III OFF für die Beeinträchtigung des Sprachvermögens, die Rigidität des Nackens und der linken oberen Extremität sowie der linken und rechten unteren Extremität, die Handbewegungen beidseitig, die rasch abwechselnden Handbewegungen beidseitig, die Agilität der Beine beidseitig, das Aufstehen von einem Stuhl, den Gang, die Haltungsstabilität und die Bradykinesie festgestellt. Insgesamt zeigten Patienten mit MCI einen höheren Wert für den Schweregrad motorischer Symptome im ISAm-OFF-Test und UPDRS-III-OFF als Patienten ohne MCI. Dies hängt womöglich damit zusammen, dass MCI eher bei Parkinson Patienten in einem fortgeschrittenem Krankheitsstadium auftritt und daher eher Patienten betrifft, die auch stärker von motorischen Symptomen betroffen sind. (Wojtala et al., 2019).

Hypothese 2 muss basierend auf den Ergebnissen abgelehnt werden, denn es wurde zwar eine starke Korrelation zwischen MCI und dem Schweregrad-Werten von ISAm-OFF bzw. zwischen MCI und höheren Wahrnehmungsdefiziten motorischer Symptome im OFF aufgezeigt, jedoch bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen mit und

ohne MCI. Diese Ergebnisse könnten einerseits an einer zu kleinen Patientenkohorte liegen, andererseits womöglich auch aufzeigen, dass eine eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Defizite (ISAm) im OFF nicht ausschließlich auf kognitive Defizite im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zurückzuführen ist (MCI), sondern noch weitere neuronale Mechanismen in der Ausprägung von ISAm eine Rolle spielen könnten.

4.2.2.2. MCI und ISA-PD bei Alltagsroutinen

Die Tatsache, dass die Patienten in dieser Studie ihre Einschränkungen im Alltag gemäß CFQ-Fragebogen aufgrund der Erkrankung als schwächer einstufen als ihre Angehörigen, ist im Einklang mit vorherigen Untersuchungen zu bringen. So stellten Leritz et al. (2004) in einer Studie zu der Selbsteinschätzung von Parkinson-Patienten bei ADL-Funktionen (activities of daily living) fest, dass Parkinson Patienten ihre Symptome und Beeinträchtigungen bei Alltagsaktivitäten im Vergleich zu ihren Angehörigen als geringer einstufen. Kognitive Leistungen wurden in der Studie mittels Mini Mental Test erfasst und korrelierten mit den Diskrepanzen in der Selbst und Fremdeinschätzung, wobei sich Patienten mit höheren kognitiven Defiziten besser einschätzten als ihre Angehörigen. (Leritz et al., 2004).

Auch Seltzer et al. (2001) stellten Diskrepanzen in der Wahrnehmung von Schwierigkeiten im Alltag zwischen Patienten und Angehörigen fest, wobei sich Patienten als weniger eingeschränkt bewerteten als ihre Angehörigen. Diese Diskrepanz konnte bei zunehmender kognitiver Beeinträchtigung der Patienten verstärkt beobachtet werden. (Seltzer et al., 2001). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass beginnende kognitive Defizite bei der Diskrepanz zwischen tatsächlichen und selbstwahrgenommenen Defiziten besonders bei Alltagsroutinen eine wesentliche Rolle spielen, wobei die Patienten sich mit höheren kognitiven Defiziten als weniger eingeschränkt in ihrer Alltagsfunktion wahrnehmen als Patienten mit weniger kognitiven Defiziten

4.2.2.3. MCI und Hypokinetische Symptome

Bei der Analyse von ISAm mittels des ISAm-PD-Test ist ISAm am häufigsten im Bereich der Bradykinesien beobachtet worden, auch die UPDRS-III OFF Testung zeigte hohe Werte bei der Pronations- und Supinationsbewegung der Patienten im Vergleich zum Tremor. Bradykinesie und Rigidität sind zwei Symptome, die in der Parkinson-Forschung mit einem

schnelleren Krankheitsprogress sowie einem schwererem Krankheitsverlauf in Verbindung gebracht werden. (Louis et al., 1999). Studien haben zudem beobachtet, dass bei Parkinson Patienten die Symptome Bradykinesie und Rigidität stärker mit reduzierten kognitiven Leistungsfähigkeiten korrelieren als Tremor. (Iwasaki et al., 1989). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass pathophysiologische Mechanismen, die den Symptomen Bradykinesie und Rigidität zugrunde liegen, womöglich auch einen Zusammenhang mit pathophysiologischen Mechanismen von MCI bei Parkinson Patienten aufweisen. (Katzen et al., 2006). Auch in dieser Studie war Bradykinesie das Symptom was am häufigsten mit ISAm korrelierte und in der UPDRS-III Testung hohe Schweregrade aufwies und würde somit die Hypothese unterstützen, dass Bradykinesie mit einem schwereren Symptomverlauf verbunden ist, was neben MCI womöglich auch eine eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome zur Folge hat. Auch in der Studie von Williams et al. (2007) konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen den Symptomen Bradykinesie sowie Posturale Instabilität und niedrigeren MMSE-Scores, als Ausdruck kognitiver Defizite, nachgewiesen werden. Hingegen trat eine vergleichbare Korrelation zwischen Parkinson Patienten mit einem Tremor und niedrigen MMSE-Scores nicht auf. (Williams et al., 2007).

4.2.2.4. MCI und Erkrankungsseite

Interessant wäre nun auch die Frage, ob MCI neben der geschilderten Korrelation mit hypokinetischen Symptomen bei Parkinson Patienten auch eine Korrelation mit der Erkrankungsseite aufweist. Sollte MCI bei Parkinson Patienten tatsächlich stärker mit linksseitigen Symptomen korrelieren, könnte dies auch bei den Untersuchungen zu ISAm Berücksichtigung finden, da ISAm in dieser sowie in den vorangegangenen Studien mit stärkeren linksseitigen Symptomen in Verbindung gebracht wurde. (Maier et al., 2012; Maier et al., 2016). Es gibt auch Studien, die darauf hinweisen, dass bei Parkinson Patienten je nach Erkrankungsseite womöglich unterschiedliche Domänen der kognitiven Leistung betroffen sein könnten. Verreyt et al. (2011) hat beobachtet, dass Parkinson Patienten mit einer linksseitigen Erkrankung vor allem unter Einschränkungen in der räumlichen Aufmerksamkeit und Orientierung sowie Gedächtnis und Vorstellungskraft leiden, wohingegen Patienten mit einer rechtseitigen Erkrankung vor allem Defizite in sprachbezogenen Aufgaben und im verbalen Gedächtnis aufweisen. Bezüglich Aufmerksamkeit und Exekutiv Funktionen hingegen wurden keine Unterschiede festgestellt. (Verreyt et al., 2011).

Studien, die den Zusammenhang zwischen Erkrankungsseite und der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit bei Parkinson Patienten untersucht haben, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Teilweise konnte bei Patienten mit linksseitiger Symptomlast ein stärkerer kognitiver Abbau als bei Patienten mit rechtsseitiger Symptomlast beobachtet werden. (Direnfeld et al., 1984). Andere Studien hingegen haben keine Korrelation zwischen Erkrankungsseite und kognitiver Leistungsfähigkeit finden können. (Barber et al., 1985). Zetuský et al. (1985) argumentieren, dass vor allem das Vorhandensein bestimmter motorischer Symptome wie Bradykinesie und Rigidität mit eingeschränkten kognitiven Leistungen bei Parkinson Patienten einhergeht und weniger die erkrankte Körperseite dafür ursächlich ist. Bradykinesie und Rigidität wiederum würden eher linksseitig auftreten und zu der Annahme verleiten, dass kognitive Defizite einen Zusammenhang mit der linken Erkrankungsseite darstellen. (Zetuský et al., 1985). Parkinson Patienten mit vorrangig Tremor als Hauptsymptom zeigten in seinen Untersuchungen weniger kognitive Einschränkungen und hatten eher rechtslastige Symptome. (Zetuský et al., 1985). Bei Katzen et al. (2006) weisen die Ergebnisse jedoch daraufhin, dass die Körperseite der Erkrankung möglicherweise einen Zusammenhang mit den kognitiven Fähigkeiten von Parkinson Patient darstellt. Zunächst zeigte seine Studie, dass sich der kognitive Leistungsabbau bei Patienten, die initial vor allem unter Bradykinesie und Rigidität leiden, unabhängig von der betroffenen Körperseite entwickelt. Anders war dies jedoch bei den Parkinson Patienten der Fall, die initial einen Tremor entwickelten. In dieser Gruppe variiert die kognitive Leistungsfähigkeit zwischen links und rechtsseitigem Tremor-Beginn deutlich, wobei die Patienten mit einem linksseitigen Krankheitsbeginn stärkere kognitive Defizite aufwiesen als Patienten mit einem rechtseitigen Krankheitsbeginn. Insgesamt wurden in der Gruppe mit Tremor und rechtsseitigem Krankheitsbeginn die geringsten kognitiven Defizite beobachtet. (Katzen et al., 2006). Andere Studien hingegen konnten auch keinen Unterschied in der kognitiven Leistungsfähigkeit von Parkinson Patienten mit links oder rechtseitiger Erkrankung finden. (Verreyt et al., 2011). In der Zusammenschau gibt es keine klare Assoziation zwischen linksseitiger Erkrankung und höheren kognitiven Defiziten in der Literatur, daher wäre weitere Forschung notwendig, um die genauen Mechanismen zu untersuchen. Für die Interpretation unserer Studie heißt es letztendlich, dass hinter dem Phänomen von ISAm und der Assoziation mit linksseitiger Erkrankung neben MCI womöglich noch weitere Pathomechanismen stecken, die es zu untersuchen gilt.

4.2.2.5. MCI und zerebrale Atrophie

Dass MCI, ein nicht zu vernachlässigender Faktor bei der Untersuchung von ISAm ist, zeigen auch Studien, die strukturelle Unterschiede im Gehirn zwischen Parkinson Patienten mit MCI und ohne MCI in fMRT-Untersuchungen feststellen konnten. In einer fMRT-Untersuchung konnte bei Parkinson Patienten mit MCI eine zerebrale Atrophie im parietalen Kortex, Frontalkortex sowie im Hippocampus nachgewiesen werden, dabei korrelierte die Hirnatrophie mit dem kognitiven Leistungsabbau der Parkinson Patienten. (Mak E. et al., 2015). In der Studie von Mak et al. (2015) wurde eine Kohorte mit 105 nicht-dementen und kürzlich mit Parkinson diagnostizierten Patienten mit einer Kontrollgruppe von 37 Personen verglichen. Die Teilnehmer erhielte dabei an drei verschiedenen Zeitpunkten einer fMRT-Untersuchung in einem Abstand von 18 Monaten. MCI wurde anhand der ‚Movement Disorder Society Task Force Criteria‘ klassifiziert, demnach hatten 39 Parkinson Patienten eine MCI. Im Laufe der 18 Monaten zeigten MCI-Patienten eine Zunahme der Atrophie im Frontallappen, im Temporoparietallappen sowie im Hippocampus. Diese Atrophie war bei Parkinson Patienten mit MCI deutlich stärker zu beobachten als bei Parkinson Patienten ohne MCI. (Mak E. et al., 2015).

Auch andere fMRT-Untersuchungen während des Ruhezustandes ‚resting-state‘ zeigen im Laufe der Erkrankung bei Parkinson Patienten eine Reduktion funktioneller Konnektivitäten, die mit kognitiven Leistungsabbau korrelieren. (Seibert et al., 2012). Der kognitive Leistungsabbau wird dabei mit einer Reduktion der funktionellen Konnektivität in den Basalganglien und dem Frontallappen beobachtet. (Seibert et al., 2012). Die Untersuchungen legen nahe, dass MCI eine relevante Pathologie bei Parkinson Patienten mit strukturellen Veränderungen im Gehirn darstellt, dabei vor allem den Frontallappen betrifft, welches mit dem präfrontalen Kortex bei der bewussten Wahrnehmung und Bewertung motorischer Bewegungsabläufe eine wichtige Region darstellt. (Slachevsky et al., 2003). So trägt letztlich MCI auch zu einer eingeschränkten Selbstwahrnehmung motorischer Symptome bei Parkinson Patienten bei. Darauf verweisen auch die Ergebnisse aus unserer Studie, wobei Parkinson Patienten mit MCI höhere ISAm-OFF Schweregrad Werte aufgewiesen haben als Patienten ohne MCI.

4.2.2.6. MCI – Neurobiologische Ursachen

Neben dem bereits thematisierten Dopamin gibt es noch zahlreiche andere Neurotransmitter, die bei Parkinson Patienten eine Rolle spielen und zu der kognitiven Beeinträchtigung beitragen. (Halliday et al., 2014). Zu nennen wäre hier das Acetylcholin, ein Neurotransmitter welches schon früh in der Parkinson Erkrankung betroffen ist, nicht mehr in ausreichender Menge produziert wird und zum kognitiven Abbau beiträgt. (Halliday et al., 2014). Zudem sind die Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin als Einfluss-Faktoren auf den kognitiven Leistungsabbau bei Parkinson Patienten erwähnenswert. (Dag et al., 2017). Im serotonergen System werden zahlreiche Rezeptoren mit der kognitiven Leistungsfähigkeit in Verbindung gebracht, wobei bei Parkinson Patienten eine Degeneration der Serotonin-Rezeptoren (5-HT1b) in einer PET-Studie nachgewiesen wurde. (Varrone et al., 2015). Nennenswert wären hier noch die noradrenergen Neurone im Locus caeruleus, die im Laufe der Erkrankung degenerieren. (Halliday et al., 2014). Dabei stellt der Locus caeruleus eine neurophysiologische Struktur dar, die an der Steuerung der Orientierung sowie der Aufmerksamkeit beteiligt ist und mit Regionen wie dem OFC und ACC in Verbindung steht, die auch in der Selbstwahrnehmung involviert sind. (Pennington et al., 2020). Allerdings ist der Einfluss von Neurotransmittern wie Noradrenalin aber auch Serotonin auf die Selbstwahrnehmung motorischer und kognitiver Fähigkeiten bei Parkinson Patienten in der Forschung noch nicht hinreichend untersucht worden. (Halliday et al., 2014). Bei Parkinson Patienten wird auch eine Überaktivität von Adenosin A2A Rezeptoren im Thalamus und Neocortex mit kognitivem Leistungsabbau assoziiert. (Vorovenci et al., 2015). Studien haben die Auswirkung von A2A Antagonisten bei Parkinson Patienten untersucht und konnten beobachten, dass die Antagonisierung dieser Rezeptoren einen positiven Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit hatte. (Vorovenci et al., 2015). Neben den bereits erwähnten Pathomechanismen die zu einem kognitiven Leistungsabbau bei Parkinson Patienten beitragen können, muss hier noch die Rolle von Entzündungsreaktionen, mitochondriale Funktionsstörungen und genetischen Faktoren der Vollständigkeitshalber als Einflussfaktor auf die kognitiven Defizite bei Parkinson Patienten erwähnt werden. (Halliday et al., 2014). Die Auswirkungen der genannten Pathologien auf die kognitive Leistungsfähigkeit sind nicht abschließend geklärt und Bedürfen noch weiteren Untersuchungen. (Dag et al., 2017). Die bisherigen Erkenntnisse zeigen uns jedoch auf, dass MCI bei Parkinson Patienten auf eine Vielzahl neurobiologischer Ursachen zurückgeführt werden kann und nicht nur auf die Degeneration von Dopaminrezeptoren fußt. Daher kann die Medikation mit Levodopa den schleichenden kognitiven Abbau bei Parkinson Patienten nicht

bremsen und führt uns vor, dass kognitive Defizite bei Parkinson Patienten einen integralen Bestandteil des Krankheitsbildes darstellen und auch bei der Behandlung und Versorgung der Patienten stets berücksichtigt werden müssen.

4.2.3. Linksseitige Erkrankung und ISAm-PD

Der vorliegenden Arbeit liegt unter anderem auch die Hypothese zugrunde, dass eine linksseitige Erkrankung bei Parkinson Patienten mit einer stärker eingeschränkten Wahrnehmung motorischer Symptome im OFF einhergeht (H3). Der Schweregrad der motorischen Symptome, bei denen im ISAm-Test eine eingeschränkte Wahrnehmung festgestellt wurde (Schweregrad ISAm-OFF), korrelierte in der vorliegenden Studie signifikant mit der Summe aller linksseitigen Symptome im UPDRS-III-OFF der Parkinson Patienten, wohingegen die rechtseitigen Symptome im UPDRS-III keine signifikante Korrelation mit dem Schweregrad ISAm-OFF aufzeigten. Zudem wurde auch der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad ISAm-OFF und der Körperseite bei Erkrankungsbeginn untersucht. Basierend auf den Ergebnissen waren die ISAm-OFF-Schweregradwerte bei linksseitigem Erkrankungsbeginn höher als bei rechtsseitigem Erkrankungsbeginn, allerdings erwies sich der Unterschied zwischen den Körperseiten in den beiden Untersuchungen, als nicht signifikant, was jedoch auch auf eine zu kleine Patientenkohorte zurückgeführt werden könnte.

Die Ergebnisse sind im Einklang mit vorherigen Untersuchungen von Parkinson Patienten zur Korrelation zwischen Körperseite bei Erkrankungsbeginn und ISAm, in denen höhere ISAm-Werten im OFF-Zustand mit linksseitigem Erkrankungsbeginn assoziiert wurden. (Maier et al., 2016). Es kann dabei hilfreich sein, die Körperseite mit dem ersten Krankheitssymptom als Parameter zu nehmen, um den Zusammenhang zwischen ISAm und der Erkrankungsseite zu untersuchen, anstatt der Körperseite mit den aktuellen Symptomen. Auch einige andere Studien untersuchen die Korrelation zwischen ISAm und der Körperseite mit dem ersten Krankheitssymptom ‚side of onset‘. (Amanzio et al., 2010; Maier et al., 2016). Das hat mehrere Vorteile. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium kann sich die Unterscheidung zwischen links und rechtsseitiger Symptomlast aufgrund der komplexen Symptome, die beide Seiten betreffen können, als schwierig erweisen, sodass die Erkrankung nicht definitiv einer Körperseite zugeordnet werden kann. Zudem gibt es in Studien Hinweise darauf, dass der Dopaminmangel bei Parkinson Patienten nicht proportional in beiden Hemisphären zustatten geht, sondern in

der initial betroffenen Hemisphäre stärker betroffen ist, auch wenn im Laufe der Jahre beide Körperseiten Parkinson Symptomen aufweisen. (Heather et al., 2006). Außerdem kann die Beurteilung des Schweregrades der aktuellen Symptome im UPDRS-III subjektiv von der Expertise und Erfahrung des Untersuchers abhängig sein und infolgedessen zwischen verschiedenen Untersuchern variieren. Daher wurde in dieser Arbeit nicht nur der Zusammenhang zwischen ISAm-OFF und der linksseitigen Symptomlast gemäß UPDRS-III-OFF untersucht, sondern auch die Körperseite bei Erkrankungsbeginn berücksichtigt.

Die Korrelationsanalysen ergaben, dass der Schweregrad von ISAm-OFF signifikant mit den linksseitigen Symptomen im UPDRS-III OFF korreliert. Hingegen bestand keine signifikante positive Korrelation der rechtseitigen Symptome im UPDRS-III OFF mit den ISAm Schweregrad Werten. Ähnlich wie in den vorliegenden Ergebnissen korrelieren auch in anderen Studien bei Parkinson Patienten im OFF-Zustand höhere Wahrnehmungsdefizite der motorischen Symptome signifikant mit einer linksseitigen Symptomlast gemäß UPDRS-III. (Maier et al., 2012). Erwähnenswert sind hier hingegen auch Studien, die insbesondere bei Parkinson Patienten im ON-Zustand bei Levodopa induzierten Dyskinesien keine signifikante Korrelation zwischen linksseitiger Symptomlast und einer eingeschränkten Selbstwahrnehmung motorischer Defizite nachgewiesen haben. (Amanzio et al., 2014). Die widersprüchlichen Ergebnisse liegen vermutlich auch an den unterschiedlichen ON und OFF-Zustände der Patienten nach Levodopa Einnahme, darüber hinaus sind die unterschiedlichen Patientenkohorten, ISAm-Test Methoden und Studiendesigns nicht zu vernachlässigen. So verwendete Amanzio et al. (2014) zur Testung von ISAm den ‚Global Awareness of Movement (GAM) disorders scale‘, zudem den ‚Dyskinesias Rating Scale‘ sowie den ‚Hypo-bradykinesia Rating Scale‘, während die anderen genannten Studien sowie die vorliegende Arbeit den ISAm-PD Test von Maier et al. (2015) anwendeten.

Es gibt auch Studien, die einen Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten Wahrnehmung von Defiziten im Alltag und einer linksseitigen Erkrankung beobachtet haben und die Hypothese dieser Arbeit unterstützen. In der Studie von Leritz et al. (2004) wurde die Selbstwahrnehmung der Symptome bei Parkinson Patienten anhand des ADL-Fragebogens zur Erfassung alltäglicher kognitiver und motorischer Aktivitäten untersucht. Dazu wurden Angehörige und Patienten bezüglich ihrer Fähigkeiten und Leistungen im Alltag befragt und die Antworten miteinander verglichen. Patienten mit einer stärkeren linksseitigen Symptomlast korrelierten mit einer höheren eingeschränkten Selbstwahrnehmung ihrer Symptome und schätzten sich im Vergleich zu ihren Angehörigen besser ein als Patienten mit einer rechtseitigen Symptomlast. (Leritz et al., 2004). In der Studie von Pietracupa et al. (2013)

wurden Parkinson Patienten im ON-Zustand bezüglich der Selbstwahrnehmung ihrer motorischen Symptome (Dyskinesien) untersucht, dabei wurden ihnen auch Videoaufnahmen mit ihren motorischen Symptomen vorgespielt. Ca. 23,3 % der Patienten zeigten eine eingeschränkte Wahrnehmung ihrer Dyskinesien während dem Auftreten, allerdings konnten 93,7 % der Patienten ihre Dyskinesien in den vorgespielten Videos wiedererkennen. Auch hier konnte eine positive Korrelation zwischen eingeschränkter Selbstwahrnehmung der Dyskinesien und einer linksseitigen Symptomlast festgestellt werden. (Pietracupa et al., 2013). Martínez-Serrato et al. (2023) konnte nachweisen, dass Parkinson Patienten mit einem Erkrankungsbeginn auf der linken Körperseite, neurophysiologisch eine signifikante Abnahme der P3a-Amplitude im EEG aufweisen, was auf gewisse kognitive Defizite vor allem bei der Erkennung neuer Reize und Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit hinweisen könnte. (Martínez-Serrato et al., 2023). Im EEG tritt die P 300 Amplitude auf, wenn nach einem Stimulus eine aufmerksamkeitsabhängige kognitive Leistung erbracht wird, dabei kann die P300 Amplitude in verschiedene Unterkategorien gegliedert werden. Die P3a zeigt dabei eine automatische Orientierungsreaktion gegenüber einem Stimulus an. (Polich et al., 2007). Die Abnahme der P3a-Amplitude war demnach bei Parkinson Patienten mit einem linksseitigen Erkrankungsbeginn stärker ausgeprägt als bei Patienten mit einem rechtsseitigen Symptombeginn. (Martínez-Serrato et al., 2023). Die Studie hebt die Bedeutung der Erkrankungsseite und ihren Zusammenhang mit Aufmerksamkeit und Reizverarbeitung bei Parkinson Patienten hervor, wobei eine reduzierte Aufmerksamkeit und eingeschränkte Reizverarbeitung bei Patienten mit einer linksseitigen Erkrankung auch mit ISAm einhergehen könnte.

In der bisherigen Diskussion wurde im Hinblick auf die vorhandene Literatur zu Krankheitsschwere und Erkrankungsseite sowie MCI und Erkrankungsseite bei Parkinson Patienten herausgearbeitet, dass eine linksseitige Erkrankung nicht zwangsläufig stärker mit MCI oder Krankheitsschwere in Verbindung gebracht wird als eine rechtseitige Erkrankung. Umso deutlicher treten daher die Ergebnisse unserer und die der vorangegangenen Studien hervor, die einen Zusammenhang zwischen ISAm-OFF Schweregrad und einer linksseitigen Erkrankung bei Parkinson Patienten beobachtet haben und damit aufzeigen, dass ISAm nicht nur auf das Vorhandensein von MCI oder einer fortgeschrittenen Krankheit bei linksseitiger Erkrankung zurückzuführen zu sein scheint. Die Erkenntnis, dass eine linksseitige Symptomlast gemäß UPDRS-III sowie ein linksseitiger Erkrankungsbeginn mit höheren ISAm-Schweregradwerten im OFF-Zustand in dieser sowie in den vorangegangenen Studien korrelierte, lässt vermuten, dass ISAm möglicherweise mit einer Funktionsstörung der rechten

Hemisphäre zusammenhängen könnte. (Maier et al., 2016). Auf diesen Zusammenhang wird im nächsten Kapitel ausführlich eingegangen.

4.2.3.1. Funktionsstörungen der rechten Hemisphäre und ISAm-PD

Zahlreiche Studien mit Anosognosie und Schlaganfall Patienten haben bereits eine entscheidende Rolle der rechten Hemisphäre und der rechten Basalganglien bei der eingeschränkten Selbstwahrnehmung motorischer Symptome nachgewiesen. (Orfei et al., 2009). Dabei ist Anosognosie ein Phänomen, welches vor allem Patienten mit einem rechten Hirninfarkt betrifft und in einem Nicht-Erkennen der Hemiplegie bzw. Hemiparese der linken Körperseite resultiert. (Babinski, 1914). In der Forschung wurde bereits auch in anderen neurologischen Erkrankungen wie Alzheimer Demenz oder Schädel-Hirn-Trauma eine eingeschränkte Wahrnehmung vorrangig mit einer Funktionsstörung in der rechten Hemisphäre in Verbindung gebracht. (Prigatano et al., 2014). Ähnlich wie im Falle von Anosognosie bei Patienten mit einem rechten Hirninfarkt wird von einigen Autoren in der Literatur angenommen, dass ISAm bei Parkinson Patienten möglicherweise durch eine Funktionsstörung in der rechten Hemisphäre verursacht wird. (Leritz et al., 2004; Maier et al., 2012; Maier et al., 2016; Pietracupa et al., 2013). Dabei scheint der rechte Gyrus frontalis inferior und die rechte Cortex insularis eine entscheidende Rolle bei der eingeschränkten Selbstwahrnehmung motorischer Symptome zu spielen, da diese Regionen bei der Kontrolle und Überwachung motorischer Aktivitäten eine wichtige Funktion innehaben. (Fotopoulou et al., 2010). Studien haben bereits einen Zusammenhang zwischen dem rechten IFG sowie der rechten Insula bei einer eingeschränkten Selbstwahrnehmung der funktionellen Aktivitäten im Alltag bei Menschen mit neurodegenerativen Erkrankungen beobachtet. (Shany-Ur et al., 2014). Außerdem scheint der rechte IFG und die rechte Insula auch bei Patienten mit einem rechten Hirninfarkt, die unter Anosognosie leiden, besonders betroffen zu sein. (Kortte et al., 2015).

In der Forschung zu Anosognosie und Schlaganfall gibt es jedoch neben dem neurobiologischen Erklärungsmodell auch andere neuropsychologische Erklärungsmodelle, um das Phänomen Anosognosie besser zu verstehen, die hier nicht außer Acht gelassen werden sollten, da sie auch möglicherweise zu ISAm bei Parkinson Patienten beitragen könnten. Beispielsweise argumentiert Marcel et al. (2004), dass eine Störung bei der Informationsverarbeitung zwischen dem Arbeitsgedächtnis und dem Langzeitgedächtnis für

Anosognosie bei Schlaganfall Patienten verantwortlich ist. (Marcel et al., 2004). Auch bei Parkinson Patienten ist das Arbeitsgedächtnis in Rahmen der dopaminergen Degeneration schon früh betroffen (Salmi et al., 2020) und könnte durch eine Störung in der Informationsverarbeitung möglicherweise auch zu ISAm beitragen. Levin et al. (1991) hingegen vertritt die These, dass der Verlust von Propriozeption ursächlich für die eingeschränkte oder fehlende Wahrnehmung der Hemiplegie bzw. Hemiparese bei Schlaganfall Patienten sei. Durch den Verlust von Propriozeption kann der Patient den eigenen Körper nicht mehr adäquat wahrnehmen, was zu Anosognosie führen könne. (Levin et al., 1991). Auch bei Parkinson Patienten ist als NMSP bei Sensibilitätsstörungen die Propriozeption betroffen, die vor allem zu einer Verschlechterung der Motorik führt, inwieweit dies jedoch zu ISAm beiträgt, ist bislang unklar. (Konczak et al., 2009). Darüber hinaus gibt es für Anosognosie auch teils umstrittene psychologische Erklärungsmodelle, in denen davon ausgegangen wird, dass Patienten aus einer Bewältigungsstrategie heraus ihre motorischen Defizite leugnen, um mit der Erkrankung psychologisch besser zurecht zu kommen. (Prigatano et al., 2024). Letzteres kann auch bei ISAm und Anosognosie von Parkinson Patienten eine Rolle spielen und die Ergebnisse von neurobiologischen Untersuchungen verzerren.

Auch bezüglich der neurobiologischen Ursachen für Anosognosie bei Schlaganfall Patienten sind einige Autoren der Meinung, dass Anosognosie auf eine komplexe Funktionsstörung verschiedener Hirnregionen und neuronalen Netzwerken zurückgeführt werden muss und nicht eine bestimmte Region für das Auftreten von Anosognosie verantwortlich gemacht werden kann. (Orfei et al., 2007). Es gibt gar Hinweise darauf, dass das Auftreten von Anosognosie nach einer Schädigung der linken Hemisphäre in der Forschung bisher weit unterschätzt wurde. (Cochhini et al., 2009). Dies sei vor allem darauf zurückzuführen, dass Schädigungen der linken Hemisphäre bei den Patienten Sprachdefizite verursachen können, und daher bevorzugt Patienten mit einem rechten Hirninfarkt bezüglich Anosognosie mit verbalem Test und Fragebögen untersucht wurden. (Moro et al., 2019).

Einige Autoren haben bei Schlaganfall Patienten mit einem rechten Hirninfarkt einen Zusammenhang zwischen Anosognosie motorischer Symptome und einer Läsion im fronto-parietalen und fronto-parieto-temporalen Bereich, insbesondere im Brodmann-Areal 6,4 und 44 sowie dem somatosensorischen Kortex, gefunden. (Berti et al., 2005). Karnath et al. (2005) hingegen fanden heraus, dass vor allem eine Läsion in der rechten posterioren insula mit Anosognosie assoziiert war, er konnte keine signifikante Korrelation zwischen einer Läsion in der präfrontalen und frontalen Region mit Anosognosie ausfindig machen. (Karnath et al., 2005). Darüber hinaus weisen einige Studien auf die besondere Bedeutung des Thalamus bei

Anosognosie hin, da diese Region, laut einigen Autoren, bei Anosognosie Patienten besonders oft eine Läsion aufweist. (Starkstein et al., 1992). In der Zusammenschau sind daher einige Autoren der Meinung, dass Anosognosie nicht auf eine Läsion einer bestimmten Region im Gehirn zurückgeführt werden kann und aus einer komplexen Funktionsstörung verschiedener Regionen und neuronalen Netzwerken resultiert. (Orfei et al., 2007).

Die Ergebnisse aus der FDG-PET Untersuchung aus der Studie von Maier et al. (2016) deuten jedoch darauf hin, dass eine Funktionsstörung der rechten Hemisphäre in besonderer Weise mit ISAm bei Parkinson Patienten in Verbindung stehen könnte. In den FDG-PET Daten konnte eine signifikante negative Korrelation, zwischen höheren ISAm-OFF-Werten und einem reduzierten Glukose-Stoffwechsel im rechten Gyrus frontalis inferior (IFG) nachgewiesen werden. Im ON-Zustand, also nach Einnahme der Levodopa-Medikation konnte in der FDG-PET Untersuchung eine signifikante Korrelation zwischen höheren ISAm Werten und einem erhöhtem Glucose-Stoffwechsel im bilateralen Gyrus frontalis medialis, im linken Gyrus frontalis inferior, im rechten Gyrus frontalis superior und dem rechten Gyrus precentralis nachgewiesen werden. (Maier et al., 2016). Die Ergebnisse aus der FDG-PET Untersuchung mit dem veränderten Stoffwechsel in der rechten Hemisphäre korrelierten mit einem linksseitigen Erkrankungsbeginn und höheren ISAm-OFF Werten in der Studie. (Maier et al., 2016). Insgesamt stützen diese Ergebnisse die Hypothese, dass die rechte Hemisphäre besonders der rechte IFG eine entscheidende Rolle in der eingeschränkten Wahrnehmung und Bewertung motorischer Symptome bei Parkinson Patienten spielt und das ISAm-OFF möglicherweise aus einer Funktionsstörung dieser Regionen resultiert. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen diese Hypothese, da auch hier eine signifikante positive Korrelation zwischen den Schweregradwerten im ISAm-OFF und einer linksseitigen Symptomlast im UDPRS-III OFF bei Parkinson Patienten zu beobachten war.

In einer weiteren kürzlich publizierten Studie wurde die eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome bei Parkinson Patienten im ON-Zustand im fMRT untersucht. In der Studie von Buchwitz et al. (2023) wurde bei 15 Parkinson Patienten aus einer Kohorte von insgesamt 41 Patienten ein fMRT während des Ruhezustandes ‚resting-state‘ durchgeführt, um neuronale Aktivitäten und Netzwerke bei eingeschränkter Selbstwahrnehmung zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten eine positive Korrelation zwischen den ISAm-Werten im ON und der funktionellen Konnektivität in bestimmten Hirnregionen. Dabei korrelierten die ISAm-Werte vor allem mit der funktionellen Konnektivität zwischen dem linken Gyrus frontalis inferior und der rechten Coretx insularis sowie dem rechten Operculum frontale und dem rechten Orbitofrontalkortex. (Buchwitz et al., 2023). Signifikant negative Korrelationen wurden

zwischen dem ISAm-Wert bei Levodopa induzierten Dyskinesien und der funktionellen Konnektivität zwischen dem bilateralen Gyrus frontalis inferior und dem rechten Gyrus precentralis, dem anterioren cingulären Cortex (ACC), dem supplementärmotorischen Cortex und dem praecuneus beobachtet. (Buchwitz et al., 2023).

Da Parkinson Patienten unter einer komplexen Erkrankung leiden, die mit ihrer Pathogenese eine funktionelle Beeinträchtigung in beiden Hemisphären verursacht (Kouli et al., 2018), ist noch weitere Forschung notwendig, um die eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome und die Beziehung zu den Regionen in der rechten Hemisphäre genauer zu untersuchen. Allerdings kann festgestellt werden, dass die Ergebnisse aus den vorangegangenen Studien zur Analyse des Zusammenhangs der Erkrankungsseite mit ISAm und die Ergebnisse dieser vorliegenden Arbeit eine Tendenz aufweisen, dass ein linksseitiger Erkrankungsbeginn sowie eine linksseitige Symptomlast bei Parkinson Patienten mit höheren ISAm-Werten einhergehen und stützen somit die Hypothese, dass ISAm möglicherweise aus einer Funktionsstörung der rechten Hemisphäre resultiert.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte jedoch bedacht werden, dass Menschen unterschiedliche Motive haben können, um eine Einschränkung von Fähigkeiten seien es motorischer oder kognitiver Natur, nicht benennen zu wollen oder zu verschweigen und dies daher die Ergebnisse von Untersuchungen verzerren kann. (Prigatano et al., 2024). Vor allem bei der Suche nach neurobiologischen Ursachen für Anosognosie und ISAm muss daher auch der Einfluss von anderen Faktoren, die Anosognosie-Werte beeinflussen können, in Augenschein genommen werden. Kulturelle Hintergründe, psychosoziale Faktoren, die persönliche Einstellung aber auch die emotionale Verfassung des Befragten können die Antworten der Patienten beeinflussen und die Untersuchungsergebnisse verzerren. (Prigatano et al., 2024). So beschreiben Prigatano et al. (2024) in ihrer kürzlich publizierten Studie, dass eine Probandin zunächst kognitive Defizite nicht benennen konnte, im späteren Verlauf jedoch angab, von diesen Defiziten Kenntnis gehabt zu haben, allerdings aufgrund von Ängsten die Defizite verschwiegen zu haben. (Prigatano et al., 2024). Auch kulturelle Hintergründe können bei der Wahrnehmung kognitiver Defizite eine Rolle spielen, so gibt es in einer Studie zur eingeschränkten Wahrnehmung kognitiver Defizite bei Alzheimer Demenz in unterschiedlichen Kulturkreisen Hinweise darauf, dass Schweizer Patienten höhere Wahrnehmungsdefizite bezüglich kognitiver Leistung aufweisen als italienische Patienten. (Gainotti, 1975).

Die persönliche Einstellung des Patienten zu Themen wie Krankheit, Arbeit, Gesundheit und Leistung kann die Angaben bezüglich motorischer oder kognitiver Einschränkungen ebenso

beeinflussen. (Prigatano et al., 2024). So hatte Gainotti (1975) in seiner Studie zur eingeschränkten Selbstwahrnehmung kognitiver Defizite bei dementen Patienten beobachtet, dass die Angaben der Patienten im frühen Stadium der Erkrankung stark von ihrer persönlichen Einstellung zu den Themen wie Krankheit, Leistung und Gesundheit beeinflusst wurden. Menschen, die in ihrer persönlichen Einstellung das Vorhandensein von Krankheit als besonders makelhaft bewertet haben, zeigten auch höhere Werte bezüglich einer eingeschränkten Wahrnehmung ihrer kognitiven Defizite. (Gainotti, 1975). So könnte auch davon ausgegangen werden, dass Menschen, die besonders leistungsorientiert sind, besser gebildet sind und aus höheren sozialen Schichten stammen möglicherweise höherer Wahrnehmungsdefizite aufweisen, da ihre persönliche Einstellung zu den Themen wie Leistung und Arbeit die Wahrnehmung ihrer motorischen und kognitiven Symptome mitbeeinflusst. Tatsächlich beobachtete Gainotti (1975) in seiner Studie, dass Menschen aus höheren sozialen Schichten auch höhere Wahrnehmungsdefizite bezüglich ihrer kognitiven Leistung aufwiesen. Interessanterweise entspricht dies jedoch nicht den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, da in dieser Kohorte keine signifikante Korrelation zwischen Bildungsjahre und Anosognosie bzw. zwischen Bildungsjahre und ISAm Schweregrad nachgewiesen werden konnte. Dies spricht aber vor allem dafür, dass in dieser Kohorte die persönliche Einstellung der Patienten bei den Angaben bezüglich motorischer Einschränkungen, keinen großen Einfluss gehabt zu haben scheint.

Darüber hinaus gibt es für Anosognosie auch psychologische Erklärungsmodelle, in denen davon ausgegangen wird, dass Patienten aus einer psychologischen Bewältigungsstrategie heraus ihre motorischen Defizite leugnen, um mit der Erkrankung zurecht zu kommen. (Prigatano et al., 2024). Prigatano et al. (2024) schlagen daher in ihrer Studie ein zusätzliche Screening Verfahren vor, um zukünftig Patienten, die aus einer psychologischen Bewältigungsstrategie heraus ihre motorischen Symptome leugnen, besser herauszufiltern und dadurch validere Ergebnisse bei der Untersuchung neurobiologischer Ursachen von ISAm und Anosognosie zu erhalten. Ein Screening Verfahren beinhaltet beispielsweise die Berücksichtigung der emotionalen Reaktion des Patienten bezüglich seiner Krankheitssymptome. Wenn Patienten, angesprochen auf ihre Defizite, sehr emotional mit Ärger, Frust und Wut reagieren, spricht dies dafür, dass hinter ‚ISAm‘ oder ‚Anosognosie‘ möglicherweise eine Bewältigungsstrategie liegt. Hinweise dazu könnten auch Angehörige liefern, die bezüglich der emotionalen Reaktionen der Patienten befragt werden können. Ein anderer Hinweis für eine psychologische Bewältigungsstrategie wäre der aktive verbale Widerstand mit Argumenten, wobei die Patienten versuchen, ihre motorischen und kognitiven

Defizite mit Argumenten zu relativieren. Patienten mit ISAm und Anosognosie ohne psychologischem Bewältigungsmechanismus hingegen reagieren eher gleichgültig bezüglich ihrer Symptome. (Prigatano et al., 2024). Durch diese zusätzlichen Screening Verfahren könnten Patienten mit Vermeidung und Leugnung der Symptome auf dem Boden einer psychologischen Bewältigungsstrategie aus der Kohorte gefiltert werden. Die restliche Kohorte könnte validere Ergebnisse für die neurobiologische Ursache bezüglich ISAm und Anosognosie liefern.

Weitere Forschung mit größeren Kohorten und zusätzlichen Screening Verfahren ist daher notwendig, um den genauen Zusammenhang zwischen einer Funktionsstörung der rechten Hemisphäre und ISAm bei Parkinson Patienten zu untersuchen. Gleichzeitig dürfte aber auch nicht außer Acht gelassen werden, dass ISAm möglicherweise, ähnlich wie bei Anosognosie, aus einer komplexen Funktionsstörung verschiedener Regionen und neuronalen Netzwerken resultiert und auch neuropsychologische Faktoren eine Rolle spielen können. (Orfei et al., 2007).

4.3. Limitation der Studie

Die Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie wird durch bestimmte Limitationen eingeschränkt, die im Folgenden adressiert werden sollen. Diese Limitationen umfassen zunächst die Stichprobengröße und Repräsentativität des Patientenkollektivs, das ungleiche Geschlechterverhältnis mit einer Dominanz männlicher Patienten, sowie den monozentrischen Charakter der Studie.

Ein wesentlicher Faktor, der berücksichtigt werden muss, ist die begrenzte Stichprobengröße und ihre potenzielle Auswirkung auf die Repräsentativität der Ergebnisse. Die Parkinson-Gruppe bestand lediglich aus 80 Personen, die verbleibende Stichprobe nur noch aus 63 Personen. Diese kleinen Stichprobengrößen könnten die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken. Der Unterschied zwischen links und rechtsseitiger Symptomlast sowie links und rechtseitigem Erkrankungsbeginn zeigte sich letztlich in Bezug auf dem Schweregrad von ISAm-OFF, als statistisch nicht signifikant, was auf eine zu kleine Patientenkohorte zurückgeführt werden könnte. Um aussagekräftigere Ergebnisse zu erzielen, wäre eine größere Stichprobengröße von Vorteil.

Des Weiteren ergab sich ein ungleiches Geschlechterverhältnis, wobei die Mehrheit der Studienteilnehmer Männer waren (73%), während Frauen lediglich 27% der Stichprobe

ausmachen. Diese Ungleichheit könnte potenziell geschlechtsspezifische Unterschiede in den Ergebnissen verdecken, da Männer und Frauen möglicherweise unterschiedliche Reaktionen auf die untersuchten Variablen zeigen.

Ein weiterer Aspekt, der die Ergebnisse beeinflusst haben könnte, ist die Verwendung subjektiver Messungen. In dieser Studie wurden verschiedene Fragebögen verwendet, die auf Selbstauskünften der Patienten und ihrer Angehörigen basieren. Subjektive Einschätzungen können durch individuelle Wahrnehmungsunterschiede, Erinnerungsverzerrungen oder soziale Erwünschtheit beeinflusst sein, was möglicherweise zur Beeinträchtigung der Genauigkeit der Ergebnisse führt. Zudem besteht die Möglichkeit einer Beobachterverzerrung, da die motorischen Aufgaben im ISAm-Test von einem unabhängigen Prüfer begutachtet und bewertet wurden. Dies bedeutet, dass der Prüfer bewusst oder unbewusst beeinflusst werden könnte, was zu einer Verzerrung der Bewertungen führen kann. Erfahrungsschatz und Expertise können in Bezug auf die Erkennung oder Nicht-Erkennung motorischer Symptome bei Parkinson Patienten zwischen den Prüfern unterschiedlich ausfallen und somit die Ergebnisse beeinflussen.

Beim Vergleich mit den Ergebnissen aus anderen Studien, die auch ISAm untersucht haben muss bedacht werden, dass sich die Testverfahren zur Detektion von ISAm unterscheiden können und es bisher noch kein einheitliches Verfahren dazu gibt. Dies erschwert den Vergleich mit den Ergebnissen aus anderen Studien. Zudem muss bei der Interpretation der Ergebnisse aus den anderen Studien stets darauf geachtet werden, ob die ISAm Testung der Patienten im ON oder OFF-Zustand erfolgt ist und ob ISAm in Bezug auf hypokinetische Symptome oder LID untersucht wurde. Zahlreiche Studien haben ISAm im ON-Zustand sowie ISAm für LID untersucht die in dieser Arbeit auch genannt wurden, ein Vergleich mit diesen Studien ist jedoch nur bedingt möglich, da hier vorrangig ISAm-OFF für hypokinetische Symptome ausgewertet wurde.

In dieser Studie wurde ISAm im OFF-Zustand erfasst und bei der statistischen Analyse verwendet, es stellt sich jedoch hier die Frage, inwieweit dieser Zustand den Alltag des Patienten imitiert. Der ON-Zustand hingegen könnte die alltägliche Verfassung der Parkinson Patienten besser replizieren, da Parkinson Patienten meist unter einer regelmäßigen Levodopa Medikation in Behandlung sind und wäre daher für zukünftige Untersuchungen von besonderer Bedeutung.

Neben dem UPDRS-III wurde in dieser Arbeit hauptsächlich der ISAm-PD Test ausgewertet, um den Einfluss von MCI auf die Anzahl und Schwere der Symptome bei Parkinson Patienten zu untersuchen. Der Gedanke war dabei einen einheitlichen Test zu Untersuchung von Anzahl,

Schweregrad der Symptome sowie Schweregrad ISAm-OFF zwischen MCI und Non-MCI Patienten zu verwenden, um einen besseren Vergleich zwischen den zwei Gruppen in Bezug auf die genannten klinischen Parameter zu gewährleisten. Allerdings muss bei der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden, dass der ISAm-PD Test primär zur Untersuchung von ISAm bei Parkinson Patienten konzipiert worden ist und nicht zur Untersuchung der Symptomschwere der Erkrankung unabhängig von ISAm konzipiert wurde. MCI-Patienten wurde in dieser Studie mittels PANDA-Test ermittelt, ein validiertes Verfahren, welches vier der fünf MCI-Domänen testet und mit einer hohen Sensitivität MCI gemäß Level I nach MDS-Task Force erfasst. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit gemäß Level II durch die Anwendung anderer und umfangreicher Testverfahren spezifische Domänen der MCI-Patienten zu testen und somit bestimmte MCI-Subtypen zu klassifizieren, die Defizite nur in bestimmten Domänen aufzeigen und diese genauer zu analysieren. (Litvan et al., 2012). Die Ergebnisse könnten Hinweise darauf liefern, inwieweit ISAm bei Parkinson Patienten mit einer Einschränkung in einer bestimmten Domäne zusammenhängt und welche Basalganglienkortexschleifen bei ISAm-PD stärker betroffen sind. (Litvan et al., 2012).

Des Weiteren ist anzumerken, dass die vorliegende Studie eine Querschnittsanalyse ist, bei der Daten zu einem bestimmten Zeitpunkt erhoben wurden. Dies bedeutet, dass langfristige Veränderungen oder Effekte im Laufe der Zeit möglicherweise nicht ausreichend berücksichtigt wurden.

Schließlich könnten potenzielle Confounding-Faktoren die Beziehung zwischen den untersuchten Variablen beeinflussen. In dieser Studie könnten beispielsweise Begleiterkrankungen als wichtige Confounding-Faktoren auftreten. Wenn Patienten zusätzlich zu Morbus Parkinson an weiteren medizinischen Erkrankungen leiden, die sich auf die motorischen Symptome oder die Selbstwahrnehmung auswirken, könnten diese Erkrankungen die Ergebnisse beeinflussen. Ohne Berücksichtigung dieser Begleiterkrankungen könnten die beobachteten Effekte möglicherweise nicht ausschließlich auf Morbus Parkinson zurückzuführen sein.

Ebenso könnten individuelle Unterschiede zwischen den Patienten als Confounding-Faktoren wirken. Diese individuellen Unterschiede könnten genetischer, sozialer oder psychologischer, emotionaler Natur sein und sich auf die motorischen Symptome oder die Selbstwahrnehmung auswirken. Wenn solche Unterschiede nicht angemessen erfasst oder kontrolliert werden, besteht die Gefahr, dass sie die Ergebnisse der Studie verfälschen.

Um potenzielle Confounding-Faktoren zu identifizieren und zu minimieren, ist eine sorgfältige Studienplanung und Datenanalyse erforderlich. Zusätzliche Screening Verfahren, wie bereits in der Diskussion angerissen, könnten diese Confounding-Faktoren minimieren. Zudem kann

die gezielte Erfassung relevanter Zusatzinformationen, die Auswahl geeigneter statistischer Verfahren und die Anpassung der Ergebnisse hilfreich sein. Die Berücksichtigung von Confounding-Faktoren stärkt die interne Validität einer Studie und ermöglicht verlässlichere Schlussfolgerungen über die tatsächlichen Ursache-Wirkungs-Beziehungen zwischen den untersuchten Variablen. In zukünftigen Untersuchungen ist es daher ratsam, eine gründliche Analyse potenzieller Confounding-Faktoren in Betracht zu ziehen, um die Qualität und Aussagekraft der Ergebnisse weiter zu verbessern.

Diese Limitationen sollten bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden und könnten als Grundlage für weitere Forschungen und Studien dienen, um eine umfassendere und aussagekräftigere Evidenz zu generieren.

4.4. Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Körperseite der Erkrankung, das Alter der Patienten, der Schweregrad der Symptome sowie beginnende kognitive Defizite (MCI) wichtige Faktoren sind, die mit einer eingeschränkten Selbstwahrnehmung motorischer Symptome bei Parkinson Patienten zusammenhängen.

Das Vorhandensein von MCI bei Parkinson Patienten führte zwar zu höheren ISAm-OFF Schweregradwerten, allerdings erwies sich der Unterschied zwischen den Patientengruppen mit und ohne MCI als statistisch nicht signifikant, sodass davon ausgegangen werden kann, dass hinter dem Phänomen ISAm neben MCI noch weitere Pathomechanismen stecken können, die es zu untersuchen gilt.

Es bestand eine signifikante positive Korrelation zwischen linksseitigen Symptomen im UPDRS-III OFF und den Schweregrad-Werten im ISAm-OFF. Zudem war im Mittelwertvergleich der Schweregrad von ISAm-OFF bei linksseitigem Erkrankungsbeginn höher als bei rechtsseitigem Erkrankungsbeginn. Die Ergebnisse in dieser Kohorte unterstützen die Hypothese, dass eine eingeschränkte Selbstwahrnehmung motorischer Symptome bei Parkinson Patienten mit einer linksseitigen Erkrankung einhergeht. Allerdings wurde in beiden Untersuchungen zwischen den Körperseiten kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf dem ISAm-OFF Schweregradwert gefunden, was jedoch auf eine zu kleine Patientenkohorte in dieser Studie zurückgeführt werden könnte. In der Literatur gibt es keine Hinweise darauf, dass eine linksseitige Erkrankung bei Parkinson Patienten zwangsläufig

stärker mit MCI oder Krankheitsschwere korreliert, im Vergleich zu einer rechtseitigen Erkrankung. Umso deutlicher treten daher die Ergebnisse unserer und die der vorangegangenen Studien hervor, die einen Zusammenhang zwischen ISAm-OFF Schweregrad und einer linksseitigen Erkrankung bei Parkinson Patienten beobachtet haben und damit aufzeigen, dass ISAm-OFF nicht nur auf das Vorhandensein von MCI oder einer fortgeschrittenen Krankheit bei linksseitiger Erkrankung zurückzuführen zu sein scheint.

Der Zusammenhang zwischen linksseitiger Symptomlast und ISAm-OFF Schweregradwerten in dieser Kohorte gibt Hinweise darauf, dass ISAm-OFF bei Parkinson Patienten möglicherweise mit einer Funktionsstörung der rechten Hemisphäre zusammenhängt. FGD-PET Untersuchungen konnten bereits bei Parkinson Patienten eine wichtige Rolle des rechten IFG in Bezug auf die eingeschränkte Wahrnehmung motorischer Symptome im OFF-Zustand beobachten. (Maier et al., 2016). Gleichzeitig dürfte aber auch nicht außer Acht gelassen werden, dass ISAm bei Parkinson Patienten, ähnlich wie bei Anosognosie, möglicherweise aus einer komplexen Funktionsstörung verschiedener Regionen und neuronalen Netzwerken resultiert und auch neuropsychologische Faktoren eine Rolle spielen können. (Orfei et al., 2007).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie tragen dazu bei, das Verständnis des Zusammenhangs zwischen Erkrankungsseite und ISAm-OFF bei Morbus Parkinson zu vertiefen. Dennoch sind weitere Untersuchungen notwendig, um die genauen Mechanismen und Ursachen von ISAm auch im ON-Zustand besser zu verstehen. Um die Repräsentativität der Ergebnisse zu verbessern und verifizierbare Ergebnisse zur Bestätigung der Abhängigkeit zwischen ISAm und der Erkrankungsseite bei Parkinson Patienten zu erhalten, müssten weitere Studien mit größeren Kohorten, zusätzliche Screening Verfahren und multizentrischem Studiendesign durchgeführt werden. Zudem könnten weitere Variablen in die Analyse einbezogen werden, um potenzielle Einflussfaktoren auf ISAm bei Parkinson Patienten zu untersuchen.

Bisher wurde ISAm bei Parkinson Patienten vor allem im ON und OFF-Zustand untersucht und in den Kategorien ISAm LID und ISAm Hypokinesie aufgeteilt. In Zukunft könnten Studien noch ihren Fokus auf die Unterscheidung zwischen ISAmLeft und ISAmRight im ON und OFF legen, um die potenziell eingeschränkte Wahrnehmung motorischer Symptome bezogen auf eine bestimmte Körperseite zu untersuchen. Hier müsste jedoch darauf geachtet werden, dass die Kohorte eine gleiche Anzahl von links- und rechthändigen Patienten aufweist, da eine größere Anzahl von rechtshändigen Patienten ansonsten die Ergebnisse verzerren könnte. Demnach könnte bei Parkinson Patienten eine eingeschränkte Wahrnehmung

motorischer Symptome der linken Körperseite im Vergleich zur rechten Körperseite möglicherweise weitere Hinweise zu dem Pathomechanismus von ISAm liefern.

Zukünftige Studien könnten in ein und derselben Kohorte die eingeschränkte Wahrnehmung kognitiver Defizite (ISAcog) und motorischer Defizite (ISAm) bei Parkinson Patienten gemeinsam untersuchen und miteinander vergleichen. Es wäre aufschlussreich herauszufinden, ob Parkinson Patienten, die eine eingeschränkte Wahrnehmung motorischer Defizite aufweisen, diese auch bezüglich kognitiver Einschränkungen aufweisen oder nicht. So könnte auch untersucht werden, ob die eingeschränkte Wahrnehmung motorischer und kognitiver Defizite in denselben oder unterschiedlichen neuronalen Netzwerken und Hirnregionen stattfindet und inwieweit sich die Verarbeitung dieser Prozesse unterscheidet.

Langzeitstudien wären hilfreich, um Veränderungen im Laufe der Zeit zu erfassen und den Einfluss der Medikation oder des Krankheitsprogresses auf die Wahrnehmung motorischer Symptome genauer zu untersuchen. Ein tieferes Verständnis der Mechanismen, die der eingeschränkten Wahrnehmung motorischer Symptome bei Morbus Parkinson zugrunde liegen, könnte dazu beitragen, neue Ansätze zur Verbesserung der Diagnose, Behandlung und Versorgung dieser Patienten zu entwickeln und die Therapieadhärenz zu verbessern.

5. Literaturverzeichnis

- Amanzio, M., Monteverdi, S., Giordano, A., Soliveri, P., Filippi, P., & Geminiani, G. (2010, 2010/04/01/). Impaired awareness of movement disorders in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 72(3), 337-346. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.011>
- Amanzio M, Palermo S, Zibetti M, et al. Self-unawareness of levodopa induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 2014; 90: 135-141. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.06.014>
- Andressoo, J. O., & Saarma, M. (2008, Jun). Signalling mechanisms underlying development and maintenance of dopamine neurons. *Curr Opin Neurobiol*, 18(3), 297-306. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.07.005>
- Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, Ballard C. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2017 Apr;13(4):217-231. doi: 10.1038/nrneurol.2017.27. Epub 2017 Mar 3. PMID: 28257128; PMCID: PMC5643027. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.27>
- Babinski J. Contribution a l'étude des troubles mentaux dans hémiplégié organique cérébrale (anosognosie) *Rev. Neurol.* 1914;27:845-847 <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.04.019>
- Ballard C, et al. Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. *Neurology.* 2006 <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000249130.63615>.
- Barber J, Tomer R, Sroka H, Myslobodsky MS. Does unilateral dopamine deficit contribute to depression? *Psychiatry Res* 1985; 15: 17-24. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(85\)90035-6](https://doi.org/10.1016/0165-1781(85)90035-6)
- Baumann CR, Held U, Valko PO, Wienecke M, Waldvogel D. Body side and predominant motor features at the onset of Parkinson's disease are linked to motor and nonmotor progression. *Mov Disord.* 2014 Feb;29(2):207-13. doi: 10.1002/mds.25650. Epub 2013 Sep 16. PMID: 24105646. <https://doi.org/10.1002/mds.25650>
- Birkmayer, W., Riederer, P., & Youdim, B. H. (1979). Distinction between benign and malignant type of Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*, 81(3), 158-164. [https://doi.org/10.1016/0303-8467\(79\)90003-9](https://doi.org/10.1016/0303-8467(79)90003-9)

- Breckenridge, C. B., Berry, C., Chang, E. T., Sielken, R. L., Jr., & Mandel, J. S. (2016). Association between Parkinson's Disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, *11*(4), e0151841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151841>
- Brickenkamp Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests. Hogrefe Verlag, 2002, ISBN 3-8409-1441-8, Sp. 808–809
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P., & Parkes, K. R. (1982, Feb). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol*, *21*(1), 1-16. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x>
- Buchwitz, T. M., Maier, F., Greuel, A., & Eggers, C. (2020). Improving Self-Awareness of Motor Symptoms in Patients With Parkinson's Disease by Using Mindfulness - A Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Front Psychol*, *11*, 743. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00743>
- Buchwitz, T. M., Maier, F., Greuel, A., Thielen, F., Steidel, K., Jakobs, V., & Eggers, C. (2021). Pilot Study of Mindfulness Training on the Self-Awareness of Motor Symptoms in Parkinson's Disease - A Randomized Controlled Trial. *Front Psychol*, *12*, 763350. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.763350>
- Buchwitz, T. M., Ruppert-Junck, M. C., Greuel, A., Maier, F., Thielen, F., Jakobs, V., & Eggers, C. (2023). Exploring impaired self-awareness of motor symptoms in Parkinson's disease: Resting-state fMRI correlates and the connection to mindfulness. *PLOS ONE*, *18*(2), e0279722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279722>
- Burgess, P. W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., & Wilson, B. A. (1998, Nov). The ecological validity of tests of executive function. *J Int Neuropsychol Soc*, *4*(6), 547-558. <https://doi.org/10.1017/s1355617798466037>
- Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*. 2004; *127*: 791-800. <https://doi.org/10.1093/brain/awh088>
- Cacabelos, R. (2017, Mar 4). Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int J Mol Sci*, *18*(3). <https://doi.org/10.3390/ijms18030551>
- Ceballos-Baumann, Andres; Conrad, Bewegungsstörungen, Bastian, 2 © 2005 Georg Thieme Verlag KG Print ISBN: 9783131023926; Online ISBN: 9783131884428; [Buch-DOI: 10.1055/b-001-1064](https://doi.org/10.1055/b-001-1064)

- Cerasa A, Pugliese P, Messina D, Morelli M, Gioia MC, Salsone M, et al. Prefrontal alterations in Parkinson's disease with levodopa-induced dyskinesia during fMRI motor task. *Mov Disord* (2012) <https://doi.org/10.1002/mds.24017>
- Cerasa A, Morelli M, Augimeri A, Salsone M, Novellino F, Gioia MC, et al. Prefrontal thickening in PD with levodopa-induced dyskinesias: new evidence from cortical thickness measurement. 2013 <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.06.003>
- Cerri, S., Mus, L., & Blandini, F. (2019). Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Parkinsons Dis*, 9(3), 501-515. <https://doi.org/10.3233/jpd-191683>
- Chavoix C, Insausti R. Self-awareness and the medial temporal lobe in neurodegenerative diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 78: 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.015>
- Cocchini G, Beschin N, Cameron A, Fotopoulou A, Della Sala S. Anosognosia for motor impairment following left brain damage. *Neuropsychology*. 2009 Mar;23(2):223-30. <https://doi.org/10.1037/a0014266>
- Correia Guedes, L., Mestre, T., Outeiro, T. F., & Ferreira, J. J. (2020, Mar). Are genetic and idiopathic forms of Parkinson's disease the same disease? *J Neurochem*, 152(5), 515-522. <https://doi.org/10.1111/jnc.14902>
- Dammertz, L. K., C.; Heuer, J.; Akmatov, M.K.; Bätzing, J.; Holstiege, J. (2022). *Inzidenztrends des diagnostizierten idiopathischen Parkinson-Syndroms in den Jahren 2013 bis 2019. Versorgungsatlas-Bericht Nr. 22/06.* . Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland.
- Dauer W., Przedborski S. Parkinson's disease: Mechanisms and models. *Neuron*. 2003 [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00568-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00568-3)
- Direnfeld LK, Albert ML, Volicer L, et al. Parkinson's disease: the possible relationship of laterality to dementia and neurochemical findings. *Arch Neurol* 1984; 41: 935-941. [doi:10.1001/archneur.1984.04050200041016](https://doi.org/10.1001/archneur.1984.04050200041016)
- Dorsey, E. R., Sherer, T., Okun, M. S., & Bloem, B. R. (2018). The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis*, 8(s1), S3-s8. <https://doi.org/10.3233/jpd-181474>
- DPG. (2022). *Parkinson-Diagnosen in Deutschland auf hohem Niveau: keine grundsätzliche Trendwende* Retrieved 01.12.2023 from <https://parkinson-gesellschaft.de/die-dpg/pressteservice/pressemeldungen/162-parkinson-diagnosen-in-deutschland-auf-hohem-niveau-keine-grundsatzliche-trendwende>

- Dubois, B., & Pillon, B. (1997, Jan). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol*, 244(1), 2-8. <https://doi.org/10.1007/pl00007725>
- Erkkinen, M. G., Kim, M. O., & Geschwind, M. D. (2018, Apr 2). Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 10(4). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033118>
- Erro R, Vitale C, Amboni M, Picillo M, Moccia M, Longo K, Santangelo G, De Rosa A, The heterogeneity of early Parkinson's disease: a cluster analysis on newly diagnosed untreated patients. *PLoS One*. 2013 Aug 1;8(8):e70244 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070244>
- Fahn, S. (1987). Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent developments in Parkinson's disease*, 153-163.
- Filippi, M., Sarasso, E., Piramide, N., Stojkovic, T., Stankovic, I., Basaia, S., Fontana, A., (2020, 2020/01/01/). Progressive brain atrophy and clinical evolution in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 28, 102374. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102374>
- Fotopoulou A, Pernigo S, Maeda R, Rudd A, Kopelman MA. Implicit awareness in anosognosia for hemiplegia: unconscious interference without conscious re-representation. *Brain* 2010; 133(Pt 12):3564–77. <https://doi.org/10.1093/brain/awq233>
- Gainotti G. Confabulation of denial in senile dementia. An experimental study. *Psychiatr Clin (Basel)*. 1975;8(3):99-108 [doi: 10.1159/000283622](https://doi.org/10.1159/000283622).
- Galvan, A., & Wichmann, T. (2008). Pathophysiology of parkinsonism. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 119(7), 1459-1474. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.017>
- Galvin JE, Uryu K, Lee VM, Trojanowski JQ. Axon pathology in Parkinson's disease and Lewy body dementia hippocampus contains alpha-, beta-, and gamma-synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Nov 9;96(23):13450-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.23.13450>
- GBD. (2018, Nov). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 17(11), 939-953. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30295-3)
- Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999, Jan). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*, 56(1), 33-39. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.1.33>

- Gepshtein, S., Li, X., Snider, J., Plank, M., Lee, D., & Poizner, H. (2014, Mar). Dopamine function and the efficiency of human movement. *J Cogn Neurosci*, 26(3), 645-657. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00503
- Giardino L., Right-left asymmetry of D-1 and D-2 receptor density is lost in the basal ganglia of old rats. *Brain Res* 1996; 720: 235–238. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00144-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00144-8)
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988, Jun). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51(6), 745-752. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.6.745>
- Godefroy, O., Azouvi, P., Robert, P., Roussel, M., LeGall, D., & Meulemans, T. (2010, Dec). Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Ann Neurol*, 68(6), 855-864. <https://doi.org/10.1002/ana.22117>
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 23(15), 2129-2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
- Goldman, J. G., Vernaleo, B. A., Camicioli, R., Dahodwala, N., Dobkin,(2018, 2018/06/26). Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health. *npj Parkinson's Disease*, 4(1), 19. <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0055-3>
- Goldman JG, Holden S, Bernard B, Ouyang B, Goetz CG, Stebbins GT. Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 Dec;28(14):1972-9. <https://doi.org/10.1002/mds.25655>
- Groiss SJ, Wojtecki L, Südmeyer M, Schnitzler A. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009 Nov;2(6):20-8. <https://doi.org/10.1177/1756285609339382>
- Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. 2014 <https://doi.org/10.1002/mds.25857>
- Halliday G.M., Holton J.L., Revesz T., Dickson D.W. Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathol*. 2011 <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0852-9>

- Harris E, McNamara P, Durso R. Apathy in Patients With Parkinson Disease as a Function of Side of Onset. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2013;26(2):95-104. doi:10.1177/0891988713481267 <https://doi.org/10.1177/0891988713481267>
- Hauser TU, Allen M, Purg N, Moutoussis M, Rees G, Dolan RJ. Noradrenaline blockade specifically enhances metacognitive performance. *Elife*. 2017; 6:e24901. <https://doi.org/10.7554/eLife.24901>
- Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002 Sep;52(3):276-84. <https://doi.org/10.1002/ana.10277>
- Hindle, J. V. (2010, Mar). Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age Ageing*, 39(2), 156-161. <https://doi.org/10.1093/ageing/afp223>
- Hong, C. T., Chan, L., & Bai, C. H. (2020, Jun 22). The Effect of Caffeine on the Risk and Progression of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients*, 12(6). <https://doi.org/10.3390/nu12061860>
- Hu MTM, White SJ, Chaudhuri KR, Morris RG, Bydder GM, Brooks DJ. Correlating rates of cerebral atrophy in Parkinson's disease with measures of cognitive decline. *J Neural Transm*. 2001; 108: 571-580. <https://doi.org/10.1007/s007020170057>
- Isella, V., Melzi, P., Grimaldi, M., Iurlaro, S., Piolti, R., Ferrarese, C., Frattola, L., & Appollonio, I. (2002, Mar). Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17(2),. <https://doi.org/10.1002/mds.10041>
- Iwasaki Y, Kinoshita M, Ikeda K, Takamiya K. Cognitive function in Parkinson's disease: in relation to motor symptoms. *Int J Neurosci* 1989. <https://doi.org/10.3109/00207458908987442>
- Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2008;79:368–376. [doi:10.1136/jnnp.2007.131045](https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045)
- Joensson M, Thomsen KR, Andersen LM, et al. Making sense: dopamine activates conscious self-monitoring through medial prefrontal cortex. *Hum Brain Mapp*. 2015; <https://doi.org/10.1002/hbm.22742>
- Jomova, K.; Vondrakova, D.; Lawson, M.; Valko, M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol. Cell. Biochem*. 2010. <https://doi.org/10.1007/s11010-010-0563-x>

- Jost W., Fokkens J., Pumpentherapie bei fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom, Charakterisierung des Intestinalgels Levodopa-Entacapon-Carbidopa 2022 doi: [10.1007/s15202-022-5561-9](https://doi.org/10.1007/s15202-022-5561-9)
- Kalbe, E., Calabrese, P., Kohn, N., Hilker, R., Riedel, O., Wittchen, H. U., Dodel, R., Otto, J., Ebersbach, G., & Kessler, J. (2008). Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord*, 14(2), <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.06.008>
- Karnath HO, Baier B, Nägele T. Awareness of the functioning of one's own limbs mediated by the insular cortex? *J Neurosci*. 2005 Aug 3;25(31):7134-8. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1590-05.2005>
- Katzen, H. L., Levin, B. E., & Weiner, W. (2006, Nov). Side and type of motor symptom influence cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21(11), 1947-1953. <https://doi.org/10.1002/mds.21105>
- Kenborg, L., Rugbjerg, K., Lee, P. C., Ravnskjær, L., Christensen, J., Ritz, B., & Lassen, C. F. (2015, Mar 17). Head injury and risk for Parkinson disease: results from a Danish case-control study. *Neurology*, 84(11), 1098-1103. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001362>
- Ketcham, C., Hodgson, T., Kennard, C., & Stelmach, G. (2003, 04/01). Memory-motor transformations are impaired in Parkinson's disease. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 149, 30-39. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1332-1>
- Knight, E., Geetha, T., Burnett, D., & Babu, J. R. (2022, Oct 25). The Role of Diet and Dietary Patterns in Parkinson's Disease. *Nutrients*, 14(21). <https://doi.org/10.3390/nu14214472>
- Koltai, D. C., Welsh-Bohmer, K. A., & Schmechel, D. E. (2001). Influence of anosognosia on treatment outcome among dementia patients. *Neuropsychological Rehabilitation*, 11(3-4), 455-475. <https://doi.org/10.1080/09602010042000097>
- Konczak J, Corcos DM, Horak F, Poizner H, Shapiro M, Tuite P, Volkman J, Maschke M. Proprioception and motor control in Parkinson's disease. *J Mot Behav*. 2009 Nov;41(6):543-52. <https://doi.org/10.3200/35-09-002>
- Kortte, K. B., McWhorter, J. W., Pawlak, M. A., Slentz, J., Sur, S., & Hillis, A. E. (2015). Anosognosia for hemiplegia: The contributory role of right inferior frontal gyrus. *Neuropsychology*, 29(3), 421-432. <https://doi.org/10.1037/neu0000135>

- Kouli, A., Torsney, K. M., & Kuan, W. L. (2018). Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In T. B. Stoker & J. C. Greenland (Eds.), *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Codon Publications
- Krauss JK, Paduch T, Mundinger F, Seeger W. Parkinsonism and rest tremor secondary to supratentorial tumours sparing the basal ganglia. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995;133(1-2):22-9. <https://doi.org/10.1007/BF01404943>
- Kravitz A.V., Freeze B.S., Parker P.R., Kay K., Thwin M.T., Deisseroth K., Kreitzer A.C. Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature*. 2010; <https://doi.org/10.1038/nature09159>
- Kulisevsky J. Role of dopamine in learning and memory: implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with 2000 <https://doi.org/10.2165/00002512-200016050-00006>
- Leritz, E., Loftis, C., Crucian, G., Friedman, W., & Bowers, D. (2004, 09/01). Self-Awareness of Deficits in Parkinson Disease. *The Clinical neuropsychologist*, 18, 352-361. <https://doi.org/10.1080/1385404049052412>
- Lewis, S. J., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2004, Feb). Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Eur J Neurosci*, 19(3), 755-760. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03108.x>
- Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012 Mar;27(3):349-56. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>
- Loius ED, Tang MJ, Cote L, Alfaro B, Mejia MA, Marder K. Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 334–337. [doi:10.1001/archneur.56.3.334](https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.334)
- Lou, H. C., Rømer Thomsen, K., & Changeux, J. P. (2020). The Molecular Organization of Self-awareness: Paralimbic Dopamine-GABA Interaction. *Front Syst Neurosci*, 14, 3. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.00003>
- Lou HC, Skewes JC, Thomsen KR, Overgaard M, Lau HC, Mouridsen K, Roepstorff A. Dopaminergic stimulation enhances confidence and accuracy in seeing rapidly presented words. *J Vis*. 2011 Feb 23;11(2):15. <https://doi.org/10.1167/11.2.15>
- Lou HC, Rosenstand A, Brooks DJ, Bender D, Jakobsen S, Blicher JU, Hansen KV, Møller A. Exogenous dopamine reduces GABA receptor availability in the human brain. *Brain Behav*. 2016 May 5;6(7):e00484. <https://doi.org/10.1002/brb3.484>

- Lou HC, Changeux JP, Rosenstand A. Towards a cognitive neuroscience of self-awareness. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 83: 765-773. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.004>
- Luo, S. X., & Huang, E. J. (2016). Dopaminergic Neurons and Brain Reward Pathways: From Neurogenesis to Circuit Assembly. *The American journal of pathology*, 186(3), 478-488. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.09.023>
- Maier F, Prigatano GP, Kalbe E, et al. Impaired self-awareness of motor deficits in Parkinson's disease: association with motor asymmetry and motor phenotypes. *Mov Disord.* 2012; 27: 1443-1446. <https://doi.org/10.1002/mds.25079>
- Maier, F., Ellereit, A. L., Eggers, C., Lewis, C. J., Pelzer, E. A., Kalbe, E., Ernstmann, N., Prigatano, G. P., Fink, G. R., & Timmermann, L. (2015, Mar). Development and psychometric evaluation of a scale to measure impaired self-awareness of hyper- and hypokinetic movements in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 21(3), 221-230. <https://doi.org/10.1017/s1355617715000107>
- Maier, F., Greuel, A., Hoock, M., Kaur, R., Tahmasian, M., Schwartz, F., Csoti, I., Jessen, F., Drzezga, A., van Eimeren, T., Timmermann, L., & Eggers, C. (2023, Mar). Impaired self-awareness of cognitive deficits in Parkinson's disease relates to cingulate cortex dysfunction. *Psychol Med*, 53(4), 1244-1253. <https://doi.org/10.1017/s0033291721002725>
- Maier, F., & Prigatano, G. P. (2017, Nov 1). Impaired Self-Awareness of Motor Disturbances in Parkinson's Disease. *Arch Clin Neuropsychol*, 32(7), 802-809. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx094>
- Maier, F., Williamson, K. L., Tahmasian, M., Rochhausen, L., Ellereit, A. L., Prigatano, G. P., Kracht, L., Tang, C. C., Herz, D. M., Fink, G. R., Timmermann, L., & Eggers, C. (2016, Sep). Behavioural and neuroimaging correlates of impaired self-awareness of hypo- and hyperkinesia in Parkinson's disease. *Cortex*, 82, 35-47. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.05.019>
- Mak E, et al. Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. 2015 <https://doi.org/10.1093/brain/awv211>
- Marcel AJ, Tegnér R, Nimmo-Smith I. Anosognosia for plegia: specificity, extension, partiality and disunity of bodily unawareness. *Cortex.* 2004 Feb;40(1):19-40 [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70919-5](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70919-5)

- Maroteaux, L., Campanelli, J. T., & Scheller, R. H. (1988, Aug). Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J Neurosci*, 8(8), 2804-2815. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.08-08-02804.1988>
- Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *Mov Disord*. 2016 Aug;31(8):1095-102. doi: 10.1002/mds.26510. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26861861. <https://doi.org/10.1002/mds.26510>
- Marsden C.D., Jenner P. The pathophysiology of extrapyramidal side-effects of neuroleptic drugs. *Psychol. Med.* 1980 [doi: 10.1017/s003329170003960](https://doi.org/10.1017/s003329170003960)
- McGlynn S.M., Schacter D.L. Unawareness of deficits in neuropsychological syndromes. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 1989;11:143–205. <https://doi.org/10.1080/01688638908400882>
- Merola, A., Romagnolo, A., Dwivedi, A. K., Padovani, A., Berg, D., Garcia-Ruiz, P. J., Fabbri, M., Artusi, C. A., Zibetti, M., Lopiano, L., Pilotto (2020, Oct). Benign versus malignant Parkinson disease: the unexpected silver lining of motor complications. *J Neurol*, 267(10), 2949-2960. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09954-6>
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev.* 1998 Jan;78(1):189-225. doi: 10.1152/physrev.1998.78.1.189. PMID: 9457173. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.1.189>
- Moro V, Pernigo S, Tsakiris M, Avesani R, Edelstyn NM, Jenkinson PM, et al. Motor versus body awareness: Voxel-based lesion analysis in anosognosia for hemiplegia and somatoparaphrenia following right hemisphere stroke. *Cortex* 2016; 83:62–77. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.07.001>
- Moro V, Pernigo S, Zapparoli P, Cordioli Z, Aglioti SM. Phenomenology and neural correlates of implicit and emergent motor awareness in patients with anosognosia for hemiplegia. *Behav Brain Res.* 2011 Nov 20;225(1):259-69. doi: 10.1016/j.bbr.2011.07.010. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21777624 <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.07.010>
- Nagatsu, T., Mogi, M., Ichinose, H., & Togari, A. (2000, 2000//). Changes in cytokines and neurotrophins in Parkinson's disease. *Advances in Research on Neurodegeneration*, Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6301-6_19
- Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al.: Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012; 72 (6): 893–901 <https://doi.org/10.1002/ana.23687>

- Orhan Varoğlu A, Aydin A. An Evaluation of Right-Sided Symptom Onset as a Predictor of Poor Parkinson's Disease Prognosis. *Cureus*. 2021 Feb 22;13(2):e13493.[doi: 10.7759/cureus.13493](https://doi.org/10.7759/cureus.13493).
- Olanow, C. W., Kieburtz, K., Odin, P., Espay, A. J., Standaert, D. G., Fernandez, H. H. (2014, Feb). Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol*, 13(2), 141-149. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70293-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70293-x)
- Orfei MD, Robinson RG, Prigatano GP, et al. Anosognosia for hemiplegia after stroke is a multifaceted phenomenon: a systematic review of the literature. *Brain*. 2007; 130: 3075-3090 <https://doi.org/10.1093/brain/awm106>
- Orfei, M. D., Assogna, F., Pellicano, C., Pontieri, F. E., Caltagirone, C., Pierantozzi, M., Stefani, A., & Spalletta, G. (2018, Sep). Anosognosia for cognitive and behavioral symptoms in Parkinson's disease with mild dementia and mild cognitive impairment: Frequency and neuropsychological/neuropsychiatric correlates. *Parkinsonism Relat Disord*, 54, 62-67. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.04.015>
- Owen, A. M., Iddon, J. L., Hodges, J. R., Summers, B. A., & Robbins, T. W. (1997, Apr). Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 35(4), 519-532. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(96\)00101-7](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(96)00101-7)
- Palermo S, Lopiano L, Zibetti M, Rosato R, Leotta D, Amanzio M. A novel framework for understanding reduced awareness of dyskinesias in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2017; 39: 58-6 <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.03.009>
- Palermo S., Lopiano L., Morese R., Zibetti M., Romagnolo A., Stanziano M., Rizzone M.G., Geminiani G.C., Valentini M.C., Amanzio M. Role of the Cingulate Cortex in Dyskinesias-Reduced-Self-Awareness: An fMRI Study on Parkinson's Disease Patients. *Front. Psychol*. 2018;9:1765 <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01765>
- Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA* 2013 [doi:10.1001/jamaneurol.2013.2110](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2110)
- Pennington, C., Duncan, G., & Ritchie, C. (2020). Altered awareness of motor symptoms in Parkinson's disease and Dementia with Lewy Bodies: A systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 35(9), 972-981. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/gps.5362>

- Pietracupa S, Fasano A, Fabbrini G, et al. Poor self-awareness of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: clinical features and mechanisms. *Park Relat Disord*. 2013; 19: 1004-1008. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.07.002>
- Pillon, B., Deweer, B., Vidailhet, M., Bonnet, A. M., Hahn-Barma, V., & Dubois, B. (1998, Jan). Is impaired memory for spatial location in Parkinson's disease domain specific or dependent on 'strategic' processes? *Neuropsychologia*, 36(1), 1-9. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(97\)00102-4](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(97)00102-4)
- Polich, J. (2007). "Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b". *Clinical Neurophysiology*. 118 (10): 2128–2148. doi:10.1016/j.clinph.2007.04.019. PMC 2715154. PMID 17573239. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
- 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, Oct). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30(12), 1591-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. First published: 17 March 2008 <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x>
- Prigatano, G. P. (1986). *Neuropsychological rehabilitation after brain injury. (No Title)*.
- Prigatano GP, Hendin BA, Heiserman JE. Denial or unawareness of cognitive deficit associated with multiple sclerosis? A case report. *J Clin Exp Neuropsychol* 2014; 36(4):335–41. <https://doi.org/10.1080/13803395.2014.890700>
- Prigatano, G. P. (1999). *Principles of Neuropsychological Rehabilitation*. New York: Oxford University Press. [0195081439.pdf \(pageplace.de\)](https://www.pageplace.de/0195081439.pdf)
- Prigatano, G. P. (2014). Anosognosia and patterns of impaired self-awareness observed in clinical practice. *Cortex; A Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 61, 81–92. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.07.014>
- Prigatano, G. P., & Sherer, M. (2020, 2020-July-16). Impaired Self-Awareness and Denial During the Postacute Phases After Moderate to Severe Traumatic Brain Injury [Review]. *Frontiers in Psychology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01569>
- Prigatano GP, Russell S, Meites TM. Studying lack of awareness of cognitive decline in neurodegenerative diseases requires measures of both anosognosia and denial. *Front Aging Neurosci*. 2024 Jan 8;15:1325231 [doi: 10.3389/fnagi.2023.1325231](https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1325231)

- Rabey, J. M., & Korczyn, A. D. (1995, 1995//). The Hoehn and Yahr Rating Scale for Parkinson's Disease. *Instrumental Methods and Scoring in Extrapyrmidal Disorders*, Berlin, Heidelberg.
- Raket, L.L., Oudin Åström, D., Norlin, J.M. et al. Impact of age at onset on symptom profiles, treatment characteristics and health-related quality of life in Parkinson's disease. *Sci Rep* 12, 526 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04356-8>
- Rascol, O., Fabbri, M., & Poewe, W. (2021). Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *The Lancet Neurology*, 20(12), 1048-1056. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00249-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00249-0)
- Reich, S. G., & Savitt, J. M. (2019, Mar). Parkinson's Disease. *Med Clin North Am*, 103(2), 337-350. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.014>
- Ren J, Hua P, Li Y, Pan C, Yan L, Yu C, Zhang L, Xu P, Zhang M, Liu W. Comparison of Three Motor Subtype Classifications in de novo Parkinson's Disease Patients. *Front Neurol*. 2020 Dec 23;11:601225. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.601225>
- Riederer, P., & Laux, G. (2011, Mar). MAO-inhibitors in Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol*, 20(1), 1-17. <https://doi.org/10.5607/en.2011.20.1.1>
- Salat D, Tolosa E. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current status and new developments. *J Parkinsons Dis*. 2013 Jan 1;3(3):255-69. doi: 10.3233/JPD-130186. PMID: 23948989. [DOI: 10.3233/JPD-130186](https://doi.org/10.3233/JPD-130186)
- Salmi J, Ritakallio L, Fellman D, Ellfolk U, Rinne JO, Laine M. Disentangling the Role of Working Memory in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2020 Sep 25;12:572037. [doi: 10.3389/fnagi.2020.572037](https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.572037)
- Santangelo G, et al. Mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: a longitudinal prospective study. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2015 <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.024>
- Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F., Keller J., Glover G.H., Kenna H., Reiss A.L., Greicius M.D. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J. Neurosci*. 2007;27:2349–2356. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007 <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>

- Seibert TM, Murphy EA, Kaestner EJ, Brewer JB. Interregional correlations in Parkinson disease and Parkinson-related dementia with resting functional MR imaging. *Radiology*. 2012;263:226–234 <https://doi.org/10.1148/radiol.12111280>
- Seltzer B, Vasterling JJ, Mathias CW, Brennan A. Clinical and neuropsychological correlates of impaired awareness of deficits in Alzheimer disease and Parkinson disease: a comparative study. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001; 14: 122-129
- Sherer, M., Bergloff, P., Boake, C., High, W., Jr., & Levin, E. (1998, Jan). The Awareness Questionnaire: factor structure and internal consistency. *Brain Inj*, 12(1), 63-68. <https://doi.org/10.1080/026990598122863>
- Shany-Ur T, Lin N, Rosen HJ, Sollberger M, Miller BL, Rankin KP. Self-awareness in neurodegenerative disease relies on neural structures mediating reward-driven attention. *Brain*. 2014 Aug;137(Pt 8):2368-81. <https://doi.org/10.1093/brain/awu161>
- Sherer, M., Hart, T., & Nick, T. G. (2003, Jan). Measurement of impaired self-awareness after traumatic brain injury: a comparison of the patient competency rating scale and the awareness questionnaire. *Brain Inj*, 17(1), 25-37. <https://doi.org/10.1080/0269905021000010113>
- Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020, Feb). Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med*, 36(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>
- Slachevsky A, Pillon B, Fournieret P, Renié L, Levy R, Jeannerod M, Dubois B. The prefrontal cortex and conscious monitoring of action: an experimental study. *Neuropsychologia*. 2003;41(6):655-65. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00225-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00225-7)
- Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG. Anosognosia in patients with cerebrovascular lesions. A study of causative factors. *Stroke*. 1992 Oct;23(10):1446-53. <https://doi.org/10.1161/01.STR.23.10.1446>
- Stangl, W. (2024, 5. Juni). Salienz-Netzwerk. Online Lexikon für Psychologie & Pädagogik [Salienz-Netzwerk. Online Lexikon für Psychologie & Pädagogik \(stangl.eu\)](https://www.stangl.eu/Salienz-Netzwerk)
- Stavitsky, Karina MA*; McNamara, Patrick PhD† ‡; Durso, Raymon MD† ‡; Harris, Erica MPH† ‡; Hallucinations, Dreaming, and Frequent Dozing in Parkinson Disease: Impact of Right-hemisphere Neural Networks. *Cognitive and Behavioral Neurology* 21(3):p 143-149, September 2008. DOI: [10.1097/WNN.0b013e318185e698](https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e318185e698)
- Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis 2012 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70152-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70152-7)

- Taylor, A. E., & Saint-Cyr, J. A. (1995, Aug). The neuropsychology of Parkinson's disease. *Brain Cogn*, 28(3), 281-296. <https://doi.org/10.1006/brcg.1995.1258>
- Taylor, K. M., Saint-Hilaire, M. H., Sudarsky, L., Simon, D. K., Hersh, B., Sparrow, D., Hu, H., & Weisskopf, M. G. (2016, Feb). Head injury at early ages is associated with risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 23, 57-61. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.12.005>
- Tolnay M.: α -Synuclein und Tau: abnorme Proteinablagerungen beim Parkinson-(plus)-Syndrom. In: Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr. Band 151, 2000, S. 136–145
- Tondelli M, Manigrasso M, Zamboni G. Impaired Self-Awareness in Parkinson's and Huntington's Diseases: A Literature Review of Neuroimaging Correlates. *Brain Sci*. 2024 Feb 23;14(3):204. <https://doi.org/10.3390/brainsci14030204>
- Uddin L.Q., Yeo B.T.T., Spreng R.N. Towards a Universal Taxonomy of Macro-scale Functional Human Brain Networks. *Brain Topogr*. 2019;32:926–942 <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00744-6>
- Ullah, I.; Zhao, L.; Hai, Y.; Fahim, M.; Alwayli, D.; Wang, X.; Li, H. Metal elements and pesticides as risk factors for Parkinson's disease—A review. *Toxicol. Rep*. 2021, 8, 607–616 <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.03.009>
- Valera-Bermejo J.M., De Marco M., Venneri A. Altered Interplay Among Large-Scale Brain Functional Networks Modulates Multi-Domain Anosognosia in Early Alzheimer's Disease. *Front. Aging Neurosci*. 2021;13:781465. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.781465>
- Varrone A, et al. 5-HT1B receptor imaging and cognition: a positron emission tomography study in control subjects and Parkinson's disease patients. 2015 <https://doi.org/10.1002/syn.21823>
- Verreyt, N., Nys, G.M.S., Santens, P. et al. Cognitive Differences Between Patients with Left-sided and Right-sided Parkinson's Disease. A Review. *Neuropsychol Rev* 21, 405–424 (2011). <https://doi.org/10.1007/s11065-011-9182-x>
- Vorovenci RJ, Antonini A. The efficacy of oral adenosine A2A antagonist istradefylline for the treatment of moderate to severe Parkinson's disease. 2015 <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1113131>

- Vitale C, Pellecchia MT, Grossi D, et al. Unawareness of dyskinesias in Parkinson's and Huntington's diseases. *Neurol Sci.* 2001; 22: 105-106. <https://doi.org/10.1007/s100720170066>
- WHO. (2023). *Parkinson disease*. Retrieved 15.12.2023 from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>
- Williams, A., Gill, S., Varma, T., Jenkinson, C., Quinn, N., Mitchell, R., Scott, R., Ives, N., Rick, C., Daniels, J., Patel, S., & Wheatley, K. (2010, Jun). Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*, 9(6), 581-591. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70093-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70093-4)
- Williams, L. N., Seignourel, P., Crucian, G. P., Okun, M. S., Rodriguez, R. L., Skidmore, F. M., Foster, P. S., Jacobson, C. E. t., Romrell, J., Bowers, D., & Fernandez, H. H. (2007, Jan). Laterality, region, and type of motor dysfunction correlate with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22(1), 141-145. <https://doi.org/10.1002/mds.21220>
- Williams-Gray CH, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J. 2013* <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305277>
- Wojtala J, Heber IA, Neuser P, et al Cognitive decline in Parkinson's disease: the impact of the motor phenotype on cognition *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2019;90:171-179 <https://jnnp.bmj.com/content/90/2/171>
- Woitalla D, Buhmann C, Hilker-Roggenendorf R, Höglinger G, Koschel J, Müller T, Weise D. Role of dopamine agonists in Parkinson's disease therapy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2023 Jun;130(6):863-873. <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02695-6>
- Zetuský WJ, Jankovic J. Laterality and symptom association in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1985; 42: 1132–1133. [doi:10.1001/archneur.1985.04060110010001](https://doi.org/10.1001/archneur.1985.04060110010001)
- Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, Révész T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord*. 2004 Jun;19(6):630-40. <https://doi.org/10.1002/mds.20083>
- Yoo, H. S., Chung, S. J., Lee, Y. H., Ye, B. S., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2020). Cognitive anosognosia is associated with frontal dysfunction and lower depression in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 27(6), 951-958. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ene.14188>
- Yoo H.S., Kwon H., Chung S.J., Sohn Y.H., Lee J.M., Lee P.H. Neural correlates of self-awareness of cognitive deficits in non-demented patients with Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2021;28:4022–4030. <https://doi.org/10.1111/ene.15095>

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schweregrad der motorischen Symptome (UPDRS) bei Patienten mit und ohne MCI – Sprachvermögen und Gesichtsausdruck.....	38
Abbildung 2 Schweregrad der motorischen Symptome (UPDRS) bei Patienten mit und ohne MCI – Tremor im Ruhezustand	38
Abbildung 3 Schweregrad der motorischen Symptome (UPDRS) bei Patienten mit und ohne MCI – Aktions- und Haltungstremor	39
Abbildung 4 Schweregrad der motorischen Symptome (UPDRS) bei Patienten mit und ohne MCI – Rigidität.....	39
Abbildung 5 Schweregrad der motorischen Symptome (UPDRS) bei Patienten mit und ohne MCI – Fingerklopfen und Handbewegungen	40
Abbildung 6 Schweregrad der motorischen Symptome (UPDRS) bei Patienten mit und ohne MCI – Agilität der Beine und Aufstehen.....	40
Abbildung 7 Schweregrad der motorischen Symptome (UPDRS) bei Patienten mit und ohne MCI – Haltung, Gang, Haltungsverstabilität und Bradykinesie	41
Abbildung 8 Anzahl der motorischen Symptome im ISAm-OFF Test in der Gesamtkohorte	42
Abbildung 9 Anzahl der Symptome im ISAm-OFF-Test in den Symptomkategorien nach Häufigkeit (Anzahl der Patienten)	43
Abbildung 10 Anzahl der motorischen Symptome im ISAm-OFF Test bei Patienten mit und ohne MCI.....	43
Abbildung 11 Schweregrad der Symptome in den Symptomkategorien im ISAm-OFF Test nach Häufigkeit (Anzahl der Patienten).....	44
Abbildung 12 Schweregrad der motorischen Symptome (ISAm-OFF Test) von Patienten mit und ohne MCI.....	45
Abbildung 13 Schweregrad ISAm-OFF in den Symptomkategorien	46
Abbildung 14 Schweregrad ISAm-OFF bei Patienten mit und ohne MCI.....	47
Abbildung 15 Mittelwertvergleiche der Fragebögen von Patienten und Angehörigen	52
Abbildung 16 Mittelwertvergleiche für ISAm-OFF Schweregrad nach rechts- und linksseitigem Erkrankungsbeginn.....	53

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Items in Kategorie III der UPDRS (Fahn, 1987; Goetz et al., 2008).....	30
Tabelle 2 Demographische Patientencharakteristika	36
Tabelle 3 Korrelationskoeffizienten der zuerst betroffenen Körperseite.....	48
Tabelle 4 Korrelationskoeffizienten zwischen Anosognosie und möglichen Einflussfaktoren	49
Tabelle 5 Korrelationskoeffizienten zwischen dem Schweregrad der motorischen Symptome im ISAm-OFF Test und Patientencharakteristika.....	50
Tabelle 6 Korrelationskoeffizienten zwischen Schweregrad ISAm-OFF und mögliche Einflussfaktoren	51