

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

**Der Kölner Exekutiv-Test (KEX):
Validierung eines Testverfahrens zur Erfassung
exekutiver Funktionsstörungen bei
idiopathischem Parkinson-Syndrom**

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

vorgelegt von
Lena Marie Gröver
aus Düsseldorf

promoviert am 26. Juni 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

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

1. Gutachter: Professor Dr. rer. soc. J. Kessler

2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. L. M. Kambeitz-Illankovic

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:

Herr Professor Dr. Josef Kessler

Herr Dr. Jannik F. Scheffels

Frau Dr. Stefanie T. Jost

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.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde im Rahmen der Validierungsstudie des Kölner Exekutiv-Tests erhoben. Die Patientendaten wurden von mir, sowie weiterem Personal der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Köln erhoben. Patienten folgender Institutionen wurden dabei in die Studie miteingeschlossen:

- Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Köln
- Parkinson-Klinik Ortenau
- Parkinsonzentrum der Beelitz Kliniken

Die Daten der Kontrollpersonen wurden von Studenten und Studentinnen der Medizinischen Fakultät im Rahmen von wissenschaftlichen Projekten eigenständig erhoben. Die Studie wurde unter Betreuung von Herrn Professor Dr. Josef Kessler im Zeitraum 2021 bis 2023 durchgeführt. Die Fragestellung der Arbeit wurde ebenfalls gemeinsam mit Herrn Professor Dr. Josef Kessler konzipiert. Die Daten wurden von mir übertragen und statistisch ausgewertet. Dafür wurde das Statistikprogramm „*Statistical Package for the Social Sciences*“ (SPSS) Version 27 verwendet. Sämtliche Abbildungen dieser Arbeit sind selbstständig von mir mittels Power Point Version 2410 erstellt 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 12.12.2024

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen meinen Dank aussprechen, die mich auf dem Weg zu dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Josef Kessler, für seine wertvolle und stets hilfreiche Betreuung. Er hat mich mit seiner langjährigen Expertise durch diese Zeit begleitet. Zudem möchte ich mich bei Herrn Dr. Jannik F. Scheffels bedanken für seine konstruktiven Anmerkungen und den geschätzten Austausch während der gesamten Zeit. Sein fachlicher Input und seine Hilfsbereitschaft haben diese Forschungsarbeit stets bereichert.

Ebenso danke ich meiner Familie. Dabei gilt gesonderter Dank meinen Eltern und Großeltern. Durch ihre Unterstützung außerhalb und im Rahmen des Studiums konnte ich mein Selbstvertrauen, meinen Ehrgeiz und meine Selbstständigkeit erlernen. Auch meinen beiden Schwestern möchte ich an dieser Stelle gesondert danken, die mir während meines gesamten Lebens immer unterstützend zur Seite standen. Nicht weniger dankend möchte ich meine Freunde erwähnen. Ohne ihre stetige Unterstützung, ihr Verständnis und ihre Ermutigung wäre diese Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen. Ihr wart immer für mich da, habt mich motiviert und mir immer wieder neuen Mut gegeben, wenn es schwierige Momente gab.

Ein großes Dankeschön richte ich auch an die Patienten und Kontrollpersonen, die an der Studie teilgenommen haben und somit an dieser Arbeit mitgewirkt haben. Ihr Vertrauen und ihre Bereitschaft diese Forschung zu unterstützen, waren essenziell für den Erfolg dieser Arbeit.

Abschließend möchte ich allen weiteren beteiligten Personen für ihre Unterstützung danken, sei es durch fachliche Beratung, organisatorische Hilfe oder ermutigende Worte.

Vielen Dank!

Widmung

Für mich.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und weitere Geschlechtsidentitäten sind dabei ausdrücklich gleichermaßen gemeint.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	10
1. ZUSAMMENFASSUNG	12
2. EINLEITUNG	14
2.1 Geschichte der Erkrankung	14
2.2 Epidemiologie	14
2.3 Klassifikation der Parkinson-Syndrome	15
2.4 Pathophysiologie	16
2.4.1. Neuropathologische Grundlagen	16
2.4.2. Ätiologie	18
2.5 Motorische Symptome	19
2.5.1. Bradykinese	19
2.5.2. Tremor	20
2.5.3. Rigor	20
2.5.4. Posturale Instabilität	20
2.6 Nicht-motorische Symptome	20
2.6.1. Sensorische Symptome	21
2.6.2. Vegetative Symptome	22
2.6.3. Neuropsychiatrische Symptome	24
2.6.4. Kognitive Symptome	26
2.6.5. Schlafstörungen	28
2.7 Diagnostik	29
2.7.1. Diagnosekriterien	29
2.7.2. Klinische Diagnostik	32
2.7.3. Medikamentöse Funktionstests	33
2.7.4. Bildgebung	33
2.8 Therapie	34
2.8.1. Pharmakologische Therapie	34
2.8.2. Invasive Therapie	38
2.8.3. Supportive Therapie	40
2.9 Ziel der Arbeit	40

2.9.1.	Validierung	41
3.	MATERIAL UND METHODEN	43
3.1	Ethik	43
3.2	Studiendesign	43
3.3	Teilnehmer	43
3.3.1.	Patienten	43
3.3.2.	Kontrollpersonen	44
3.4	Studiendurchführung	44
3.5	Inkludierte Testverfahren	45
3.5.1.	Regensburger Wortflüssigkeitstest	46
3.5.2.	Trail Making Test A/B	46
3.5.3.	Zahlenspanne vorwärts-rückwärts	46
3.5.4.	Farbwort-Interferenz-Test	47
3.5.5.	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment	47
3.5.6.	FACES	47
3.5.7.	Kölner Exekutiv-Test	48
3.5.8.	Fragebögen zur Selbsteinschätzung	49
3.6	Auswertung	50
3.6.1.	Statistische Analysen	50
4.	ERGEBNISSE	52
4.1	Soziodemografische Charakteristika	52
4.2	Reliabilität	53
4.3	Testung auf Normalverteilung	53
4.4	Konvergente Validität	55
4.5	Testung auf Signifikanz	56
5.	DISKUSSION	59
5.1	Einführung in die Diskussion	59
5.2	Interpretation und Reflektion der Ergebnisse	60

5.2.1.	Soziodemografische Auswertung	60
5.2.2.	Reliabilität	62
5.2.3.	Normalverteilung	62
5.2.4.	Konvergente Validität	62
5.2.5.	Signifikanz	63
5.2.6.	Stärken und Limitationen der Studie	64
5.3	Implikation für Praxis und Forschung	65
5.4	Fazit zur Hypothese	66
6.	LITERATURVERZEICHNIS	67
7.	ANHANG	74
7.1	Abbildungsverzeichnis	74
7.2	Tabellenverzeichnis	74
7.3	Ergebnisse der Validierung der separaten Kohorten	75

Abkürzungsverzeichnis

CBD	Kortikobasale Demenz
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CT	Computertomografie
DaT-SPECT	Dopamin-Transporter Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie
df	Freiheitsgrade
EET	Emotions-Erkennungs-Test
EF	Exekutivfunktionen
FDG-PET	Fluordesoxyglucose Positronen-Emissions-Tomografie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
Hz	Hertz
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
IQR	Interquartilsabstand
KEX	Kölner Exekutiv-Test
KG	Kontrollgruppe
L-Dopa	Levodopa
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MDS	Movement Disorder Society
¹²³ MIBG-SPECT	¹²³ Metaiodbenzylguanidin Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie
MKS-S	Marburger Kompetenz Skala - Selbstbeurteilung
MRT	Magnetresonanztomografie
MSA	Multisystematrophie
MW	Mittelwert
n	Stichprobengröße
NIS	Nicht-interventionelle Studie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMS	Nicht-motorische Symptome
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatikum
PAL-5	Paarassoziationslernen-5
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PD	Patienten mit IPS
PDQ-8	Parkinson`s Disease Questionnaire 8
PSB	Progressive supranukleäre Blickparese

RBD	REM-Schlaf-Verhaltensstörung
REM	Rapid eye movement
rs	Spearman-Rangkorrelationskoeffizient
RWT	Regenburger Wortflüssigkeitstest
SD	Standardabweichung
SI	Summary index
SN	Substantia nigra
SNr	Substantia nigra pars reticulata
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STN	Nucleus subthalamicus
STROOP	Farbwort-Interferenz-Test
THS	Tiefe Hirnstimulation
TMT A/B	Trail Making Test Version A/B
TWIST A/B	Tier-Wort-Interferenz-Test Version A/B
UKPDSBB	United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank
WMS-R	Wechsler Memory Scale Revised
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Zusammenfassung

Die Parkinson-Erkrankung ist weltweit eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen.^{1,2} Die motorischen Symptome Bradykinese, Tremor, Rigor und Posturale Instabilität bilden die Kardinalsymptome der Erkrankung³. Des Weiteren existieren eine Vielzahl nicht-motorischer Symptome (NMS), die ebenfalls eine bedeutende Rolle spielen und nicht selten das dominierende Problem der Patienten darstellen.⁴ Neuropsychiatrische Symptome treten dabei bereits in Frühstadien der Erkrankung auf und haben eine erhebliche Auswirkung auf die Lebensqualität und Alltagskompetenz der Patienten.⁵ Kognitive Einschränkungen wie Exekutive Dysfunktionen zählen zu den häufigsten neuropsychiatrischen Symptomen⁵ und bilden einen sehr heterogenen Symptomkomplex⁶. Die drei Hauptkomponenten der Exekutivfunktion (EF) sind Inhibition, das Arbeitsgedächtnis und kognitive Flexibilität.⁷⁻⁹ Das Ausmaß der Einschränkung ist sehr unterschiedlich¹⁰, sie stellen jedoch häufig ein erhebliches Problem in Bezug auf die Funktionalität und Ausführung des alltäglichen Lebens dar¹¹. Daher ist eine zielführende Untersuchung dieser Funktionen mittels dafür geeigneter Testverfahren unerlässlich.¹² Die komplexe Natur der EF stellt eine Herausforderung für die Forschung und Diagnostik dar. Viele bereits etablierte Tests zu EF weisen eine geringe Validität und Reliabilität auf. Sie finden zwar weit verbreitet Anwendung in der Forschung und im klinischen Alltag, jedoch existiert eine laufende Debatte über weitere Ansätze zur Messung von EF. Es wurde noch kein Goldstandard für die Auswahl und Zusammenstellung der Untersuchungen etabliert.¹⁰

In dieser Arbeit wurde der Kölner Exekutiv-Test (KEX), welcher ein neues, ganzheitliches Messinstrument für EF bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) darstellt, validiert und untersucht. In einer multizentrischen, nicht-interventionellen Querschnittsstudie wurde die Testreihe an einer Patientengruppe mit IPS und einer Kontrollgruppe durchgeführt und anschließend hinsichtlich ihrer psychometrischen Eigenschaften statistisch analysiert. Zur Erfassung der konvergenten Validität des KEX wurde das Maß der Übereinstimmung mit Ergebnissen aus bereits etablierten Fragebögen ähnlicher Merkmale ermittelt. Hierzu wurden sowohl die Subtests des KEX als auch die korrespondierenden Verfahren zur Überprüfung kognitiver Funktionseinschränkungen im Rahmen exekutiver Leistungen, Emotionserkennungsleistung und dem Verhalten im Alltag in die Studie integriert.

In die Studie wurden 125 Teilnehmer eingeschlossen, darunter 81 Patienten und 44 Kontrollpersonen. Die beiden Gruppen zeigten sich in Bezug auf Alter, Geschlecht und Bildungsstand vergleichbar. Bei den Analysen konnten signifikante Unterschiede zwischen IPS-Patienten und Kontrollpersonen in nahezu allen Untertests festgestellt werden, wobei IPS-

Patienten schlechter abschnitten. Der KEX zeigte insgesamt eine gute konvergente Validität in der Korrelation mit etablierten Tests zur Messung der EF.

Der KEX stellt ein valides und zuverlässiges diagnostisches Instrument zur Erfassung exekutiver Dysfunktionen bei Parkinson-Patienten dar. Zukünftige Forschungen, beispielsweise in Form einer Längsschnittstudie, sind notwendig, um die langfristige Entwicklung der EF zu erfassen. Außerdem sollte der Zusammenhang von EF und anderen klinischen Parametern, wie motorischen und NMS, weiter erforscht werden.

2. Einleitung

2.1 Geschichte der Erkrankung

Die Historie der Parkinson-Erkrankung geht ins 19. Jahrhundert zurück. Der Arzt James Parkinson beschrieb bereits 1817 in seinem Werk mit dem Titel „An Essay on the Shaking Palsy“ die Symptomatik der Erkrankung. Neben den klassischen Symptomen Ruhetremor, Muskelsteifheit und Bradykinese, charakterisierte er die Erkrankung auch in ihrem fortschreitenden Charakter. Seine detaillierte Beschreibung eröffnete das Verständnis der Pathophysiologie und klinischen Manifestationen der Parkinson-Erkrankung und führte dazu, dass in den darauffolgenden Jahrhunderten bedeutende Fortschritte erzielt wurden. Dabei ergaben vor allem im 20. Jahrhundert durchgeführte frühe klinische Beobachtungen und medizinische Fortschritte hinsichtlich der Neuroanatomie wichtige Einblicke und Erkenntnisse bezüglich der zugrunde liegenden neurologischen Mechanismen, der Krankheitsentstehung und deren Fortschreiten.¹³

Im Hinblick auf die Therapie revolutionierte die Entwicklung der Dopamin-Ersatztherapie in den 1960er Jahren die Behandlungsmöglichkeiten der Erkrankung, wodurch die Symptome effektiver kontrolliert und die Lebensqualität der Patienten maßgeblich verbessert werden konnte. Dazu kamen durch die konstante Weiterentwicklung der Bildgebungstechnik und der genetischen Forschung erhebliche diagnostische Fortschritte, was das Verständnis der Pathogenese der Parkinson-Erkrankung weiter förderte.¹³ Die Forschung und die kontinuierliche Entwicklung von Therapien verbesserten den Umgang mit den Herausforderungen der Erkrankung und die Alltagsfunktionalität der Betroffenen nachhaltig.¹⁴ Durch die Integration multidisziplinärer Ansätze und die Entwicklung neuer, teils invasiver Therapiestrategien bleibt die Thematik ein dynamisches Feld, mit Hoffnung auf einen kurativen Behandlungsansatz der Erkrankung.¹⁵

2.2 Epidemiologie

Die Parkinson-Erkrankung ist nach der Alzheimer-Demenz die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung.¹ Sie ist die weltweit am weitesten verbreitete degenerative Bewegungsstörung² und tritt mit einer Prävalenz von 100-300/100.000 Einwohnern auf.¹

Die Krankheit betrifft vorwiegend Menschen höheren Lebensalters und zeigt dabei eine signifikante Zunahme der Inzidenz und Prävalenz mit steigendem Alter der Bevölkerung.² Sie betrifft hierbei circa 1% der Bevölkerung über 60 Jahren und 3% der über 80-Jährigen. Die Inzidenzrate beträgt 8-18/100.000 Personenjahre.¹⁶ Die Prävalenz der Erkrankung variiert weltweit, wobei höhere Raten in weit entwickelten Ländern festgestellt werden. Dies lässt vermuten, dass Lebensstilfaktoren wie Ernährung, Rauchen und die berufliche Situation möglicherweise in Zusammenhang mit der Krankheitsprävalenz stehen. Auch geografische

Unterschiede konnten in Studien gezeigt werden. Diese Unterschiede sind auf Umwelt- und genetische Faktoren zurückzuführen.¹⁷

Mit Blick auf die Geschlechterverteilung zeigt sich, dass das männliche Geschlecht häufiger erkrankt als das weibliche. Das Verhältnis ist dabei circa 3:2 und ist in verschiedenen Altersgruppen und Regionen zu beobachten. Geschlechtsspezifische genetische und/oder hormonelle Unterschiede könnten ursächlich dafür sein.¹

Aufgrund des demographischen Wandels ist die weltweite Relevanz der Parkinson-Erkrankung auch in Zukunft weiter steigend, was auch Gesundheitssysteme vor Herausforderungen stellt. Dadurch kommt einer frühzeitigen Diagnosestellung und Behandlung eine große Bedeutung zu.¹⁶

2.3 Klassifikation der Parkinson-Syndrome

Das Parkinson-Syndrom stellen einen Überbegriff dar, welcher viele Unterformen und Verlaufsformen einschließt, die hinsichtlich ihrer Symptomatik, Progression und zugrundeliegender Ursache mit entsprechendem Pathomechanismus unterteilt werden können.¹⁸ Teilt man die Erkrankung ursächlich ein, so differenziert man das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS), genetische Formen des Parkinson-Syndroms, atypische Parkinson-Syndrome und sekundäre Parkinson-Syndrome.¹⁹

Das IPS stellt die häufigste Form dar und wird meist noch unter dem „Morbus Parkinson“ verstanden. Es tritt, im Gegensatz zu der genetischen Form, ohne eine klare genetische Ursache auf. Mutationen, die bei der genetischen Form der Erkrankung auftreten, finden sich dagegen in bestimmten Genen wie alpha-Synuclein (SNCA), LRRK2, PARKIN, PINK1 und DJ-1. Sie machen jedoch nur einen geringen Teil der Parkinson-Syndrome aus.¹⁹

Das atypische Parkinson-Syndrom umfasst neurodegenerative Erkrankungen, die typische Symptome des Parkinson-Syndroms aufweisen, dabei aber weitere Merkmale oder eine schnellere Progression zeigen. Beispiele dafür stellen unter anderem die Multisystematrophie (MSA), die progressive Supranukleäre Blickparese (PSB) und die kortikobasale Demenz (CBD) dar.¹⁹

Sekundäre Parkinson-Syndrome treten als Folge einer anderen strukturellen, vaskulären oder neurologischen Erkrankung beziehungsweise Veränderung auf oder sind beispielsweise medikamenteninduziert.¹⁹

Die akkurate Klassifikation des Parkinson-Syndroms ist entscheidend für die Therapieauswahl und die Prognose der Patienten. Sie ermöglicht die Erstellung einer individuellen Behandlungsstrategie.^{18,20} Die Validierungsstudie dieser Arbeit schließt ausschließlich Patienten mit IPS ein. Das IPS kann weiter anhand des dominierenden Kardinalsymptom in Subtypen eingeteilt werden. Dabei werden der Tremordominanz-Typ, der Akinetisch-rigide Typ und der Monosymptomatische Typ unterschieden.²⁰

2.4 Pathophysiologie

Bei dem IPS handelt es sich um eine progressive neurodegenerative Erkrankung, die das Nervensystem befällt. Dabei sind das zentrale, das periphere als auch das enterische Nervensystem betroffen.²¹

2.4.1. Neuropathologische Grundlagen

Die Ursache der Erkrankung lässt sich auf einen Verlust der dopaminergen Neuronen der Substantia nigra (SN) pars compacta zurückführen.²² Dieser ist in dem verfrühten Zelltod und Funktionsverlust betroffener Nervenzellen begründet. Ursache des verfrühten Zelltods ist die Bildung und Ablagerung abnormer, proteinreicher Strukturen in Form von kugelförmigen Lewy-Körpern sowie spindel- oder fadenartige, teils verzweigter Lewy-Neuriten innerhalb der Zellkörper.²³ Bei den Strukturen handelt es sich hauptsächlich um alpha-Synuclein sowie abnorm phosphoryliertes Neurofilament und Ubiquitin. Der Nachweis dieser Lewy-Körper ist zwingender Bestandteil der Diagnosestellung des IPS.²²

Die genannten Veränderungen breiten sich in einer topographisch vorhersehbaren Reihenfolge im Nervensystem aus.²³

Anhand dieser Ausbreitung kann die Parkinson-Erkrankung in sechs neuropathologische Stadien unterteilt werden.²⁴ In den präsymptomatischen Stadien der Krankheit (Stadien 1–2) sind die Einschlusskörperchen auf die Medulla oblongata, Tegmentum pontis und den Bulbus olfactorius, vor allem der anteriore olfaktorische Nucleus, beschränkt. Mit fortschreitender Krankheit (Stadien 3–4) werden die SN und andere Kerne des Mittelhirns und Vorderhirns zusätzlich befallen. Es wird vermutet, dass Patienten in diesem Stadium klinische Symptome der Krankheit entwickeln. Im Endstadium (Stadien 5–6) erreicht der Prozess den Neokortex mit einer Vielzahl klinischer Manifestationen.²³ Die Degeneration dopaminerg nigrostriataler Neuronen durch Lewy-Körper wird als primäres neuropathologisches Korrelat der motorischen Beeinträchtigung bei Parkinson angesehen. Dennoch können auch andere Transmittersysteme betroffen sein und somit beispielweise glutamaterge, cholinerge, GABAerge, tryptaminerge, noradrenerge und adrenerge Nervenzellen ähnliche Schäden in ihrem Zytoskelett aufweisen.²⁵ Die klinischen Symptome des IPS werden in der Regel durch motorische Störungen definiert, es können jedoch auch Störungen in den anderen Funktionsbereichen des Nervensystems auftreten.²⁶

Die Basalganglien spielen eine entscheidende Rolle bei den motorischen Störungen der Parkinson-Erkrankung. Sie sind sowohl für die willkürliche als auch für die unwillkürliche Motorik entscheidend²⁷ und bestehen aus dem Nucleus caudatus, dem Putamen und dem Globus pallidus (GP).²⁷ Der Nucleus caudatus und das Putamen bilden zusammen das

Striatum. Funktionell zählen zudem der Nucleus subthalamicus (STN) und die SN zu den Basalganglien.^{28,29}

Innerhalb der Basalganglienschleife beginnt die motorische Weiterleitung mit der Integration von motorischen und sensorischen Informationen im Striatum. Dieses fungiert als wichtiges Eingangstor für die Basalganglien und erhält Signale aus verschiedenen Hirnregionen. Diese Informationen werden dort verarbeitet, um die Bewegungskontrolle zu modulieren. Von dort aus werden die verarbeiteten Signale auf zwei Hauptwege verteilt: den direkten und den indirekten Weg.³⁰

Über den direkten Weg sendet das Striatum hemmende Signale an den Globus pallidus internus (GPi) und die Substantia nigra Pars reticulata (SNr). Die Hemmung führt dazu, dass ihre hemmende Wirkung auf den Thalamus gemindert wird. Dieser sendet, dadurch verstärkt Signale zur Großhirnrinde, was die Ausführung von Bewegungen fördert.³⁰

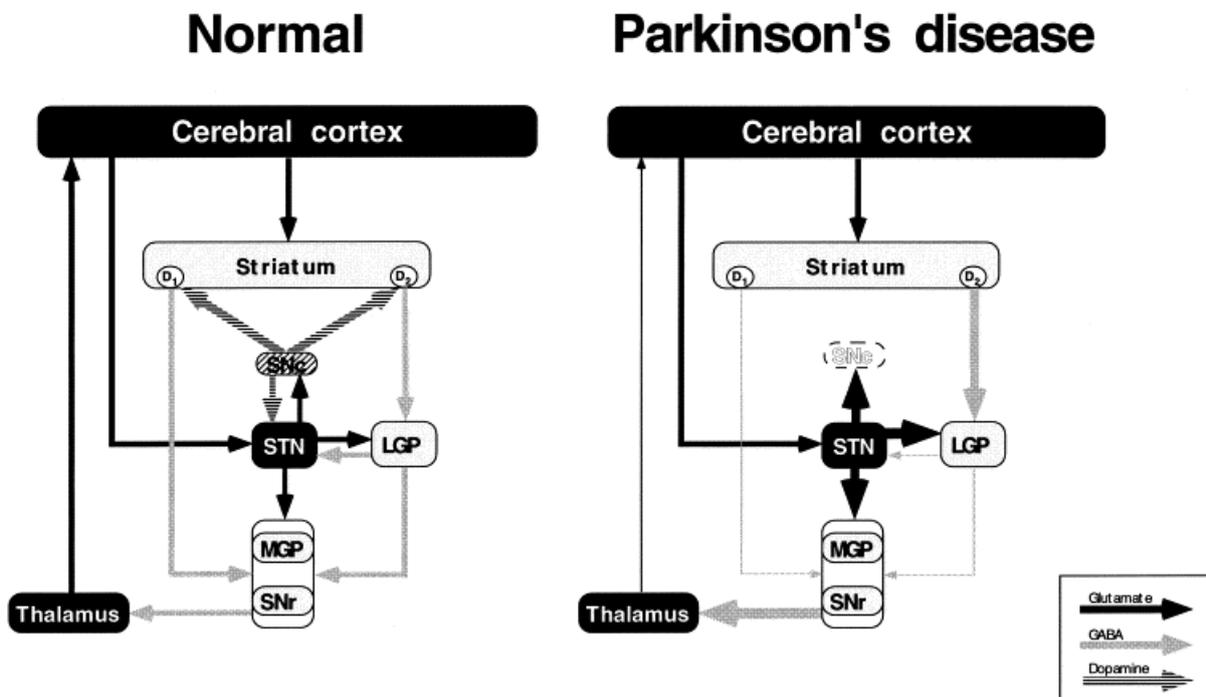
Beim indirekten Weg leitet das Striatum Signale an den Globus pallidus externus (GPe), wodurch der STN stimuliert wird. Der STN verstärkt daraufhin die Aktivität des GPi und der SNr, was die Hemmung des Thalamus erhöht. Dies führt zu einer verminderten motorischen Aktivität, da die erregenden Signale des Thalamus an die Großhirnrinde reduziert werden.³⁰

Die beiden Bahnen arbeiten in einem abgestimmten Gleichgewicht zusammen und steuern somit die Bewegung in feiner Abstimmung. Während die direkte Bahn die Bewegung fördert, wirkt die indirekte Bahn als Kontrollmechanismus, um überschüssige Bewegungen zu unterdrücken und die Motorik zu regulieren.³⁰

Die motorikfördernde Wirkung der Pars compacta der SN, welche dopaminerge Neuronen zum Striatum führt²⁹, ist beim IPS pathologisch verändert. Hier gehen aufgrund der Degeneration dieser dopaminergen Neurone in der Pars compacta der SN die melaninhaltigen Zellen zugrunde. Das Resultat ist eine reduzierte Dopaminsynthese. Der folgende Dopaminmangel in der SN und im Striatum hat insgesamt eine hemmende Wirkung auf die Motorik.²⁰

Abbildung 1 veranschaulicht die Funktionsweise der Basalganglienschleife sowohl im physiologischen Zustand als auch unter den pathophysiologischen Veränderungen, die mit der Erkrankung einhergehen.

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Veränderungen in der funktionellen Organisation der Basalganglien bei Parkinson im Vergleich zum Normalzustand



Anmerkungen: Die relative Dicke der Pfeile zeigt die Stärke der Aktivierung der Übertragungswege an; LGP = Globus pallidus externus; MGP = Globus pallidus interus; SNc = Substantia nigra pars compacta, SNr = Substantia nigra pars reticulata, STN = Nucleus subthalamicus

Abbildung übernommen aus: Blandini et al. (2000). "Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease." *Progress in Neurobiology*, Band 62, Ausgabe 1, Seiten 63–88, Copyright (2000), Genehmigung vorhanden.³¹

2.4.2. Ätiologie

Die Ätiologie des IPS ist multifaktoriell und beinhaltet sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren. Dabei wird vermutet, dass hauptsächlich ein Zusammenspiel dieser Komponenten zu der Entwicklung der Krankheit führt. Auch wenn schon einige Risikofaktoren sowie protektive Faktoren identifiziert werden konnten, ist weitere Forschung notwendig, um die spezifischen Mechanismen und Ursachen von Parkinson besser zu verstehen.³²

Risikofaktoren

Es konnten einige Faktoren identifiziert werden, die mit der Ätiologie des IPS in Zusammenhang gebracht werden. Dazu zählen sowohl genetische als auch individuelle Faktoren.³² Auch Umweltfaktoren, darunter die Exposition gegenüber Pestiziden, Herbiziden und Schwermetallen, werden als mögliche Risikofaktoren diskutiert.³² Dabei geht man von einem Einfluss der Faktoren auf die mitochondriale Funktion oder dem Verursachen von oxidativen Stress aus, was zur Degeneration dopaminerger Neuronen beiträgt.³³ Auch ein

Beruf in der Landwirtschaft oder der Kontakt mit bestimmten Chemikalien kann das Risiko zu erkranken erhöhen.³² Individuelle Einflüsse stellen beispielsweise das steigende Alter, sowie das Geschlecht dar, wobei Männer ein höheres Risiko haben, an Parkinson zu erkranken.^{1,32} Auch Menschen mit einer strukturellen Hirnschädigung haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko.¹

Protektive Faktoren

Bei den Faktoren, die einen protektiven Einfluss auf die Ätiologie des IPS haben sollen, spielt hauptsächlich der Lebensstil eine entscheidende Rolle. So konnte körperliche Aktivität als möglicher protektiver Faktor identifiziert werden. Zudem könnte die Einnahme von Nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs) das Risiko für die Entwicklung einer Parkinson-Erkrankung senken, was auf entzündungshemmende Wirkungen zurückgeführt werden kann.³² In einigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Rauchen mit einem geringeren Risiko für Parkinson assoziiert ist, die Mechanismen dahinter sind jedoch noch unklar. Auch der Konsum von Kaffee und anderen koffeinhaltigen Getränken wird als protektiv angesehen.^{1,32} In einer weiteren Studie konnte nachgewiesen werden, dass laborchemisch erhöhte Harnsäure, sowie die Manifestation einer Gicht ebenfalls eine protektive Wirkung auf die Entwicklung des IPS haben.³⁴

2.5 Motorische Symptome

Die motorischen Symptome bilden die Kardinalsymptome der Parkinson-Erkrankung. Dazu gehören Bradykinese (Bewegungsarmut), Tremor (Zittern), Rigor (Steifheit der Muskulatur), und Posturale Instabilität.³ Die meisten Patienten berichten über ein einseitiges Auftreten der Symptomatik.²⁰ Diese betrifft im Verlauf zwar häufig beide Körperseiten, jedoch liegt in einer Mehrzahl der Fälle eine Asymmetrie bezüglich der Symptomatik vor.³⁵

2.5.1. Bradykinese

Diagnostisch stellt die Bradykinese das Hauptkriterium dar und ist somit zwingendes Symptom der Parkinson-Erkrankung.^{36,37} Definiert wird sie als Verlangsamung der willkürlichen Bewegung.^{38,39} Die Akinese bildet dessen Steigerung und ist definiert über eine Bewegungsarmut.⁴⁰ Die Symptomatik entsteht durch ein Versagen der durch die Basalganglien verursachten Verstärkung der kortikalen Bewegungsvorbereitung und -ausführung. Das kortikale Defizit ist am deutlichsten in den mittleren motorischen Bereichen erkennbar. Dies führt zu Schwierigkeiten bei selbstinitiierten Bewegungen. Zudem wird die Reaktionszeit verlängert.³⁹ Bradykinese kann sich zusätzlich durch Schwierigkeiten der Feinmotorik, reduzierte Mimik und Mikrografie zeigen.^{20,27,41}

2.5.2. Tremor

Der Tremor kann in verschiedene Unterformen gegliedert werden. Dabei unterscheidet man zwischen Ruhe-, Halte- und Aktionstremor. Der Ruhetremor ist die häufigste Form des Tremors und tritt vor allem in Ruhe auf, während der Aktionstremor bei willkürlichen Bewegungen auftritt. Der Haltetremor beschreibt die Unfähigkeit, eine stabile Haltung gegen die Schwerkraft beizubehalten.⁴² Der Tremor betrifft vorwiegend die Hände, kann aber auch die Füße und in geringerem Maße auch andere Körperteile betreffen. Er tritt entweder mit hoher (8-11 Hz) oder mit niedriger Frequenz (4-6 Hz) auf, wobei Patienten vor allem einen niedrigfrequenten Tremor aufweisen.^{40,43} Ungefähr 70% der Parkinson-Patienten erleben im Verlauf der Krankheit das Auftreten eines Tremors⁴⁴, wobei er bei vielen Parkinson-Patienten das erste Symptom darstellt. Oftmals kann eine Verstärkung bei kontralateraler Bewegung oder während des Laufens beobachtet werden.⁴¹

2.5.3. Rigor

Rigor ist definiert als eine Erhöhung des Muskeltonus und ist bei bis zu 89% der Fälle vorhanden.⁴⁵ Er wird typischerweise bei kognitiver Anstrengung oder ebenfalls durch kontralaterale Muskelbewegungen verstärkt.⁴¹ Eine Möglichkeit der Beurteilung ist die Untersuchung des Widerstands eines Muskels gegen passives Dehnen.⁴⁰

2.5.4. Posturale Instabilität

Auch die posturale Instabilität gehört zu den Kardinalsymptomen der Parkinson-Erkrankung. Ursächlich ist hierbei eine Störung der Stellreflexe, was zur Folge hat, dass Patienten Schwierigkeiten haben, ihr Gleichgewicht zu halten, was in einer erheblichen Sturzgefahr resultiert.⁴⁶

2.6 Nicht-motorische Symptome

Neben den klassischen motorischen Symptomen existieren eine große Anzahl nicht-motorischer Symptome (NMS). Sie sind sehr häufig⁴⁷ und spielen ebenfalls eine wichtige, teilweise dominante Rolle sowohl bei der Behandlung, als auch bei der Diagnose.⁴ In Studien wird berichtet, dass fast 100% der Patienten mit IPS mindestens ein NMS aufweisen.⁴⁷ Darüber hinaus leiden die meisten Patienten an mehreren NMS, wobei der Durchschnitt der Anzahl an NMS pro Patient bei 8,4 liegt.⁴⁸ Die NMS treten, wie in Abbildung 2 dargestellt, oft bereits vor den motorischen Symptomen auf⁴⁹ und bilden bei über 20% der Patienten das klinische Erkennungsmerkmal, was die Diagnose oftmals verzögert.⁵⁰

Abbildung 2: Symptome der Parkinson-Erkrankung im Zeitverlauf

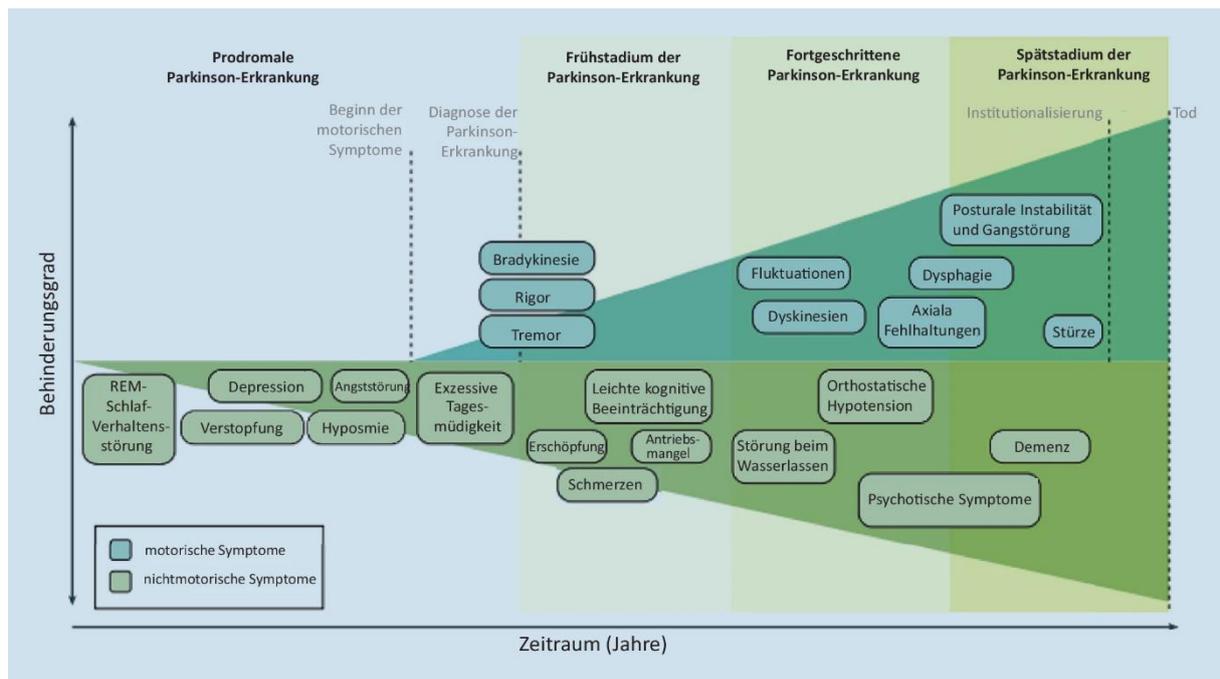


Abbildung übernommen aus: Bartsch et al. (2023). "Parkinson- und Alzheimer-Erkrankung als Systemerkrankungen." *Der Nervenarzt*, Band 94, Ausgabe 10, Seiten 875–884, Copyright (2023), Genehmigung vorhanden.⁵¹

In Studien wurde gezeigt, dass die NMS bei Parkinson-Patienten einen größeren Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben als motorische Symptome.⁵²

Trotz deutlicher Relevanz einer validen Diagnostik hinsichtlich NMS und eine dementsprechende Behandlung ist dies noch nicht ausreichend gewährleistet. Trotz der Dringlichkeit und Bedeutung konnte festgestellt werden, dass die gezielte Behandlung von NMS in der routinemäßigen klinischen Versorgung selten ist. So erhielten beispielsweise nur 28% der Patienten mit schwerer Depression eine medikamentöse Therapie. Zudem wurden nur 2% der Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung (RBD), 13% der Patienten mit signifikanten Harnsymptomen und 3% der Männer mit erektiler Dysfunktion hinreichend ihrer NMS behandelt.⁵³

2.6.1. Sensorische Symptome

Zu den sensorischen NMS gehören olfaktorische und visuelle Beeinträchtigungen, sowie Schmerzen beziehungsweise somatosensorische Störungen.⁴

Olfaktorische Symptome

Olfaktorische Beeinträchtigungen treten bei bis zu 90% der Parkinson-Patienten in Form einer eingeschränkten Geruchswahrnehmung auf. Diese tritt häufig bereits vor Diagnosestellung auf, jedoch sind sich die Patienten der Veränderung in über 70% der Fälle nicht bewusst. Es

gibt unterschiedliche Meinungen bezüglich der Abhängigkeit vom Krankheitsstadium. Eine schwere Hyposmie könnte ein vorausgehender Hinweis auf die Entwicklung einer Parkinson-Demenz sein.⁴

Visuelle Symptome

Visuelle Beeinträchtigungen treten häufig in Form von Sehstörungen auf, die durch den Augenarzt nicht vollständig erklärbar sind. Darunter fallen verminderte Kontrastsensitivität, Farbunterscheidungsprobleme, Konvergenzschwäche, Sicca Syndrom, sowie reduzierte Sehstärke. Darüber hinaus werden seborrhoische Blepharitis und Meibom-Drüsenerkrankungen beschrieben. Die Ursache der visuellen Beeinträchtigungen wird in einer dünneren retinalen Nervenfaserschicht, sowie Ablagerungen von Alpha-Synuclein in der inneren Retina vermutet.⁴ Der Vollständigkeit halber zählen auch visuelle Halluzinationen zu der Gruppe der visuellen Beeinträchtigungen, jedoch liegt der Ursprung dieser eher in Ablagerungen von Lewy-Körperchen im Okzipitallappen.⁵⁴

Schmerzen

Schmerzen treten bei Parkinson-Patienten mit einer Prävalenz von 76% auf⁵⁵. Das dopaminerge Defizit in den Basalganglien führt zu einer Senkung der Schmerzschwelle und einer veränderten somatosensorischen Wahrnehmung.⁵⁴ Die Schmerzen können in muskuloskelettale, radikuläre oder neuropathische Schmerzen, Dystonie-bedingte und primäre oder zentrale Schmerzen eingeteilt werden, wobei die muskuloskelettalen Schmerzen die häufigste Art darstellen. Schmerzen sind mit einer hohen Beeinträchtigung der Lebensqualität assoziiert.⁴

2.6.2. Vegetative Symptome

Bei den vegetativen Symptomen stehen vor allem orthostatische Hypotonien, gastrointestinale Dysfunktionen, urologische Symptome und sexuelle Dysfunktion im Vordergrund. Sie treten im Rahmen der Parkinson-Erkrankung häufig auf und können darüber hinaus so gut wie alle Bereiche der autonomen Funktion betreffen und zudem in jedem Krankheitsstadium auftreten.⁴

Orthostatische Hypotonie

Die orthostatische Hypotonie tritt bei fast 60% der Parkinson-Patienten auf, ist jedoch oft nicht symptomatisch. Mögliche Symptome sind Schwindel, verschwommenes Sehen, Kopfschmerzen, sowie Schmerzen im unteren Rücken oder in der Gesäßregion.⁴ Eine gestörte Freisetzung von Noradrenalin und die Beeinträchtigung des Baroreflexes bei Lagerungswechsel sind dabei ursächlich. Bei bis zu 50% der Patienten liegt eine nächtliche

Hypertonie vor.⁵⁶ Blutdruckschwankungen können im Rahmen der Parkinson-Erkrankung nicht nur neurogener Ursache sein, sondern auch durch sympathische Denervierung des Herzens hervorgerufen werden. Kardiovaskuläre Störungen treten bei bis zu 80% der Patienten auf.⁵⁴

Gastrointestinale Symptome

Gastrointestinale Dysfunktionen treten in Form von Dysphagie, Gastroparese, bakteriellen Überwucherung im Dünndarm und Darmentleerungsstörungen auf. Symptome können hierbei frühe Sättigung, Appetitlosigkeit, Blähungen, Bauchdistension, Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust umfassen. Im Rahmen einer Gastroparese kann es zu einer Beeinträchtigung der Medikamentenaufnahme kommen und darunter beispielsweise die Levodopa (L-Dopa) - Absorption vermindert sein. Darmentleerungsstörungen gehen mit einer langsamen Kolontransitzeit und einem Versagen der Entspannung der analen Sphinkter- und Puborektalmuskeln einher.⁴ Durch die Dysphagie und die nach vorne geneigte Körperhaltung kommt es zu einem vermehrten Speichelfluss, trotz der verminderten Speichelproduktion im Rahmen der Erkrankung.⁴⁹ Bei der Pathophysiologie wird von einer Mitwirkung der am Verdauungssystem beteiligten Neurotransmitter und -modulatoren ausgegangen. Die genaue Ursache ist noch nicht abschließend geklärt.⁵⁴

Urologische Symptome

Beim IPS treten bei etwa 60% der Patienten Störungen der Blasenfunktion auf, die mit steigendem Alter zunehmen. Das häufigste Symptom ist der imperative Harndrang, auch bekannt als überaktive Blase, der durch eine Überaktivität des Musculus detrusor vesicae verursacht wird.⁵⁷ Dies führt zu Symptomen wie Harndrang, häufigerem Wasserlassen, Nykturie und Dranginkontinenz.⁴ Da Dopamin einen supprimierenden Einfluss auf den Miktionsreflex hat⁵⁷, korreliert die Schwere der Erkrankung, durch den damit verbundenen Verlust von striatalen Dopamin-Transportern, mit der Schwere der urologischen Symptome.³³

Die Prävalenz von sexuellen Dysfunktionen ist sowohl beim weiblichen als auch beim männlichen Geschlecht hoch. Während bei Männern Symptome wie erektile Dysfunktion, Schwierigkeiten beim Orgasmus und vorzeitige Ejakulation im Vordergrund stehen, beklagen Frauen zumeist einen niedrigen Sexualantrieb, Erregungsschwierigkeiten und Orgasmusschwierigkeiten. Im Rahmen der pharmakologischen Therapie mit Dopamin Analoga kann es zu einer gesteigerten Sexualität kommen.⁵⁶

Thermoregulatorische Dysfunktion

Besonders Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen berichten von paroxysmalen Schweißausbrüchen.⁴ Tests hinsichtlich der autonomen Funktionen zeigen Defizite im vasomotorischen Tonus, die oft mit dem Schweregrad anderer autonomer Defizite korrelieren. Die Pathophysiologie der thermoregulatorischen Dysfunktion bei IPS umfasst sowohl zentrale als auch periphere Mechanismen. Darunter konnte die Beteiligung des Hirnstamms und des Hypothalamus durch Alpha-Synuclein-Pathologien sowie Hinweise auf eine periphere Neuropathie festgestellt werden. Auch Medikamente in der Therapie der Erkrankung beeinflussen die thermoregulatorischen Symptome. Viele Patienten erleben durch diese Form der vegetativen Symptomatik eine große Einbuße der Lebensqualität.⁵⁸

2.6.3. Neuropsychiatrische Symptome

Neuropsychiatrische Symptome sind häufig und treten bereits in Frühstadien der Parkinson-Erkrankung auf. Diese Gruppe an Symptomen hat eine erhebliche Auswirkung auf die Lebensqualität und die Alltagsfunktionen. Zusätzlich sind sie mit einer erhöhten Belastung für die Pflegepersonen und einem höheren Risiko für eine Heimaufnahme verbunden.⁵

Zu den häufigsten Neuropsychiatrischen Symptomen gehören Depression, Angst, Apathie, Fatigue und psychotische Symptome.⁵

Depression

Eine Depression ist bei der Parkinson-Erkrankung ein häufiges neuropsychiatrisches Symptom. Eine Metaanalyse ergab eine Prävalenz von 17% für Major Depression, 22% für leichte Depression und 13% für Dysthymie bei Parkinson-Patienten. Sie kann zu jedem Zeitpunkt innerhalb des Krankheitsverlaufs auftreten und kann zusätzlich ein prodromales Zeichen der Erkrankung sein.⁴ Sie kann reaktiv oder zufällig auftreten und ist ein integraler Bestandteil der Parkinson-Erkrankung. Zudem beeinträchtigt eine Depression den vom Patienten wahrgenommenen Gesundheitsstaus maßgeblich.⁵

Die Pathophysiologie ist komplex und umfasst dopaminerge, serotonerge und noradrenerge Mechanismen.⁵ Obwohl sie klassischerweise einem Serotoninmangel zugeschrieben wird, zeigte eine aktuelle Studie, dass eine reduzierte Verfügbarkeit des Serotonin-Transporters im Raphe-Kern mit Tremor, aber nicht mit Depression korreliert.⁴ Jedoch konnte gezeigt werden, dass der Serotoninmetabolit 5-Hydroxyindolessigsäure im Liquor mit der Schwere der Depression bei Parkinson-Patienten korreliert. Die bei der Erkrankung ursächliche dopaminerge Dysfunktion spielt auch bei der Entwicklung der Parkinson-Depression eine Rolle, wobei diese Pathophysiologie vor allem in den Projektionen vom ventralen Tegmentum des Mittelhirns zu den medialen Temporallappen und orbitofrontalen Regionen lokalisiert ist.⁵ Patienten, die früh im Krankheitsverlauf eine depressive Symptomatik entwickeln, haben ein

erhöhtes Risiko für eine stärkere motorische Beeinträchtigung und ein damit gesteigertes Risiko für eine erhöhte Behinderung im Laufe der Zeit.⁴ Da Verwandte ersten Grades von Parkinson-Patienten häufiger an Depressionen oder Angststörungen leiden, wird eine genetische Prädisposition vermutet.⁵

Angststörungen

Angststörungen treten bei 25-40% der Parkinson-Patienten auf und können sich wie die Depression zu jedem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf zeigen, oftmals vor den klassischen motorischen Symptomen. Sie manifestieren sich dabei meist als generalisierte Angststörung, Panikstörung oder phobische Störung und werden oft als Wearing-off-Phänomen deutlich.⁴ Ursächlich konnte als Angstauslöser das Dopamindefizit identifiziert und eine Korrelation nachgewiesen werden.⁵⁴

Fatigue und Apathie

Fatigue und Apathie sind weitere Neuropsychiatrische Symptome, die zunehmend bei Parkinson-Patienten beobachtet und erhoben werden.^{4,5} Dabei stellen die ausgeprägte Müdigkeit und Erschöpfung ein am stärksten beeinträchtigendes Symptome dar und hat somit einen großen Einfluss auf die Lebensqualität.⁴ Die Müdigkeit tritt mit einer Prävalenz von bis zu 58% auf.⁵ Etwa 40% der Parkinson-Patienten leiden unter Apathie, die sich durch zusätzliche Gleichgültigkeit von der Fatigue unterscheidet.⁴ Apathie ohne Depression tritt in 4-30% der Fälle auf, Depression ohne Apathie in 6-28% und die Kombination von Apathie und Depression findet sich in 12-47% der Fälle.⁵ Apathie geht meist mit einer gesteigerten Frustration der Pflegepersonen einher. Zudem steht Apathie in Zusammenhang mit exekutiven Dysfunktionen, darunter insbesondere mit Schwierigkeiten bei der Initiierung.⁴ Häufig tritt sie mit kognitiven Defiziten und Stimmungssymptomen auf.⁵ Die Ursachen werden auf Pathologien der Basalganglien und Störungen in fronto-subkortikalen Verbindungen zurückgeführt. Das Verständnis der Überlappung zwischen motorischen, kognitiven und psychiatrischen Phänomenen erleichtert und verbessert die Erkennung und Behandlung der Symptomatik, zu der es bisher nur wenige Studien bei Parkinson-Patienten gibt.⁵

Halluzinationen und Psychosen

Häufige neurologische Begleiterscheinungen bei Parkinson-Patienten sind zudem Halluzinationen und Psychosen. Sie sind meist persistierend und innerhalb der Erkrankung fortschreitend. Die psychotischen Symptome umfassen dabei visuelle Halluzinationen, Illusionen und Wahnvorstellungen, die gelegentlich auch andere Sinnesmodalitäten betreffen können. Sie können einzeln oder kombiniert auftreten und variieren in Schwere. Sie führen häufig zu affektiven sowie Verhaltensstörungen und erfordern oft eine spezialisierte

psychiatrische Behandlung. Die Gruppe der psychotischen Symptome betrifft einen bedeutenden Anteil der Parkinson-Patienten, so können milde Formen bei bis zu 50% auftreten. Am häufigsten sind visuelle Halluzinationen, die typischerweise komplexe Bilder von bekannten oder unbekanntem Personen, seltener auch Tiere oder Objekte, umfassen. Sie treten oft plötzlich auf, können sich bewegen und erscheinen für den Patienten sehr real. Sie verschwinden jedoch häufig abrupt, insbesondere wenn der Patient versucht, ihre Realität zu hinterfragen. Zusätzlich zu den visuellen Halluzinationen können Capgras-Phänomene auftreten, bei denen vertraute Personen als Imitationen wahrgenommen werden. Andere Wahnvorstellungen, wie Verfolgungs- oder Eifersuchtswahn, sind weniger häufig, jedoch ebenfalls beschrieben.⁵ Psychotische Symptome können nicht nur krankheitsassoziiert auftreten, sondern auch durch eine dopaminerge Therapie ausgelöst werden.⁵⁴

2.6.4. Kognitive Symptome

Kognitive Beeinträchtigungen treten häufig auf und stellen eine erhebliche Belastung für Patienten und Betreuer dar. Die Abnahme dopaminerger Neurone führt zu Störungen der fronto-striatalen Schaltkreise, die wiederum ursächlich für die Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten sind. Die Schwere der kognitiven Defizite variiert von Schwierigkeiten in einem einzelnen Bereich bis hin zu globalen Rückgängen und Demenz. Studien zur Kognition bei Parkinson zeigen, dass die Krankheit alle kognitiven Domänen beeinträchtigen kann, einschließlich Gedächtnis, Sprache, Aufmerksamkeit, visuospatiale Fähigkeiten und EF.¹⁰

Exekutive Dysfunktionen

Auch wenn das kognitive Profil der Patientinnen und Patienten heterogen ist⁶, sind beim IPS insbesondere die EF betroffen.⁵⁹⁻⁶¹ Die kognitive Einschränkung in Zusammenhang mit den EF scheint die tiefgreifendste zu sein. Die Definition von EF ist variabel, in der Literatur gibt es verschiedene Beschreibungen. Beispielsweise werden sie als Kapazität bezeichnet, die eigenständiges und zielgerichtetes Verhalten ermöglicht, einschließlich der Anpassung an neue Situationen. An anderer Stelle werden sie als Fähigkeit zur Zielsetzung, Strategieentwicklung, Überwachung des Fortschritts und Anpassung an veränderte Umstände definiert. Andere Betrachtungen betonen die koordinierende Rolle von EF über niedrigere kognitive Prozesse und die Bedeutung der Bewältigung von Neuheit. EF können als eine Sammlung unabhängiger, miteinander verbundener Aufmerksamkeitsprozesse erklärt werden¹⁰, die durch kognitive Kontroll- und Regulationsmechanismen ein zielorientiertes und situationsangepasstes Verhalten ermöglichen.^{62,63} Darunter fallen Fähigkeiten, wie Problemlösung, mentale Flexibilität, Selbstüberwachung sowie Fehleranalyse und Fehlerkorrektur.^{64,65} Des Weiteren können innerhalb der EF drei Kernkomponenten identifiziert werden. Diese sind die Inhibition, auch inhibitorische Kontrolle und Interferenzkontrolle

genannt, das Arbeitsgedächtnis und die kognitive Flexibilität, auch bekannt als Set-Shifting oder mentale Flexibilität genannt.⁷⁻⁹

Dabei ist das Ausmaß der Einschränkungen sehr unterschiedlich, was auf unterschiedliche Faktoren zurückzuführen ist. Darunter das komplexe Krankheitsbild der Erkrankung, das Alter bei Krankheitsbeginn, die Schwere und Art der Krankheit und die Komplexität des EF-Konstrukts selbst.¹⁰ Da Störungen der EF erhebliche Probleme bei der Ausführung alltäglicher Aktivitäten darstellen und die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Angehörigen beeinträchtigen können^{11,66}, ist es notwendig, diese Störungen neuropsychologisch mit geeigneten Testverfahren zu untersuchen. Um dabei genauere Aussagen über die Funktionsfähigkeit der Betroffenen im Alltag machen zu können, ist in der Diagnostik oft der Einsatz mehrerer neuropsychologischer Instrumente erforderlich¹². Dabei haben auch die Selbst- und Fremdanamnese einen Stellenwert in der Diagnostik der EF.^{67,68} Diese sollten insbesondere Verhaltens- und Persönlichkeitsstörungen erfassen, da sie bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Parkinson-Erkrankung häufig auftreten und signifikante Prädiktoren des Verlusts der Autonomie im Alltag darstellen.¹¹ Die Erfassung von Emotionserkennungsleistungen wurde bisher in der Diagnostik von EF wenig untersucht. Sie stellen jedoch einen wichtigen Parameter dar, da sie entscheidend für soziale Beziehungen und angemessenes Verhalten sind.^{69,70} Störungen der Emotionserkennung treten häufig bei neurologischen Erkrankungen mit Verhaltens- und Persönlichkeitsstörungen auf^{71,72} und sind mit Beeinträchtigungen der EF assoziiert.⁷³⁻⁷⁶ Die am häufigsten untersuchten Fähigkeiten sind Gesamt-EF, Set-Shifting, das Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, Inhibition, Entscheidungsfindung und die Planung.¹⁰

Demenz

Eine der von Patienten und ihren Familien am meisten gefürchtete Komplikation ist die Entwicklung von Demenz. Sie tritt bei über 80% der Patienten, die 20 Jahre lang mit der Parkinson-Erkrankung leben, auf. Obwohl die kognitiven Defizite innerhalb des Krankheitsverlaufs tendenziell zunehmen, können bereits im Frühstadium bei fast 25% der Patienten milde kognitive Beeinträchtigungen vorhanden sein. Eine Unterscheidung zwischen einer Parkinson-Demenz und einer Demenz mit Lewy-Körperchen ist nicht eindeutig möglich.⁴

Defizite der Aufmerksamkeit und Orientierung

Die Beeinträchtigung der Fähigkeit zur gerichteten Aufmerksamkeit ist eine Grundlage vieler kognitiver Defizite der Parkinson-Patienten.⁷⁷ Patienten haben häufig Schwierigkeiten, mehrere Aufgaben gleichzeitig zu bewältigen oder zwischen verschiedenen Aufgaben zu wechseln. Diese Einschränkungen sind mit Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses, der Planungsfähigkeit und der kognitiven Flexibilität assoziiert. Bei Aufgaben, die eine hohe

Konzentration, Aufmerksamkeit und Planung erfordern, reagieren Patienten häufig langsamer und machen dabei mehr Fehler. Dies ist auf Dysfunktionen in den präfrontal-striatalen Schaltkreisen zurückzuführen, welche für EF und Aufmerksamkeitskontrolle verantwortlich sind.⁷⁸ Orientierungsstörungen betreffen insbesondere das Bewusstsein für Zeit, Ort sowie die eigene Identität. Die Patienten zeigen Schwierigkeiten, sich in ihrer Umgebung zurechtzufinden.⁷⁹

Visuokonstruktive und visuospatiale Störungen

Einige Parkinson-Patienten weisen visuell-räumliche und visuell-konstruktive Einschränkungen auf.⁸⁰ Visuokonstruktive Defizite äußern sich durch Schwierigkeiten visuelle Informationen zu analysieren und zu einem kohärenten Bild zusammenzusetzen, was wiederum zu Problemen beim Erkennen von Objekten, Zeichnen von Formen oder Navigieren durch die Umwelt führt.⁸¹ Visuospatialen Störungen führen zu Einschränkungen in der Wahrnehmung und Interpretation räumlicher Beziehungen zwischen Objekten und der Beurteilung von Entfernungen, was die Navigation in der Umgebung ebenfalls erschwert. Auch Schwierigkeiten in Bezug auf die visuospatiale Aufmerksamkeit treten im Rahmen der Parkinson-Erkrankung auf, was das geordnete Wahrnehmen visueller Reize erheblich erschwert.⁸¹

2.6.5. Schlafstörungen

Schlafstörungen sind ein häufiges Symptom mit einer Prävalenz von bis zu 90%.^{4,82} Zu der Gruppierung „Schlafstörungen“ zählen unter anderem Ein- und Durchschlafstörungen, erhöhte Tagesschläfrigkeit und nächtliche Verhaltensauffälligkeiten, dabei insbesondere RBD.⁸²

Schlaffragmentierung

Die Schlaffragmentierung stellt die häufigste Form der Schlaflosigkeit dar. Sie ist gekennzeichnet durch häufiges nächtliches Erwachen und kann verschiedene Ursachen haben. So können beispielsweise die eingeschränkte Bewegungsfähigkeit aufgrund der nächtlichen Rigidity und Bradykinese, Nykturie, Medikamentenwirkungen oder periodische Beinbewegungen die Schlaffragmentierung beeinflussen.⁴

Erhöhte Tagesschläfrigkeit

Die erhöhte Tagesschläfrigkeit ist gekennzeichnet durch einen nicht erholsamen Nachtschlaf und ein ungewolltes Einschlafen tagsüber. Sie tritt sowohl in aktiven Situationen, wie zum Beispiel während Gesprächen oder dem Autofahren, als auch passiven Situationen, beispielsweise beim Lesen, auf. Sie findet sich bei bis zu 50% der Patienten und somit deutlich häufiger als bei anderen chronischen Erkrankungen. Primäre Ursachen können dabei

Störungen wachheitsfördernder Regelkreise, ein Verlust hypokretinerger Neurone im Hypothalamus, sowie die Reduktion dopaminerger Neuronen im ventralen Tegmentum sein. Als sekundäre Ursache ist ein gestörter Nachtschlaf zu nennen.⁸²

REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Eine weitere Unterform der Schlafstörung stellt die RBD dar, die durch die fortgesetzte Bewegungsfähigkeit während des REM-Schlafs gekennzeichnet ist. Sie konnte sowohl als Ausdruck der Parkinson-Erkrankung als auch als Risikofaktor für die Entwicklung der Erkrankung identifiziert werden. Die Prävalenz wird auf einen Bereich von 20-25% geschätzt. Die RBD kann Jahre vor den klassischen motorischen Symptomen der Parkinson-Erkrankung auftreten. So haben Personen mit RBD ein Risiko von etwa 80-90%, letztendlich an Parkinson zu erkranken.⁴

2.7 Diagnostik

Die Diagnostik der Parkinson-Erkrankung ist umfangreich und beinhaltet eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung, sowie diverse klinische und medikamentöse Testungen, Bildgebung und langfristige Beobachtungen.⁸³

2.7.1. Diagnosekriterien

Die ersten formalen Diagnosekriterien für die Parkinson-Erkrankung wurden von der United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) entwickelt. In Studien wird der Algorithmus der „UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria“ bis heute häufig zu Hilfe genommen. Da bei diesen Kriterien jedoch der klinische Verlauf berücksichtigt werden muss, eignet er sich insbesondere für inzidentelle Fälle eher weniger.⁸³

Die Anwendung der Kriterien erfordert eine umfassende klinische Beurteilung unter Berücksichtigung der Krankengeschichte, der Symptomatik und der Ergebnisse der klinischen Untersuchung⁸³ und folgt einem dreistufigen Prozess.⁸⁴

Zunächst müssen für die Diagnosestellung zwei Hauptkriterien erfüllt sein. Diese sind das Vorliegen einer Bradykinese, welche in der klinischen Untersuchung nachgewiesen worden sein muss. Außerdem muss mindestens ein zusätzliches motorisches Symptom vorliegen. Darunter fallen Tremor, Rigor und/oder Posturale Instabilität. Der Tremor, typischerweise ein Ruhetremor, muss in der Untersuchung sichtbar sein und betrifft oft zunächst eine Hand oder einen Fuß. Der Rigor wird durch passive Bewegung der Gliedmaßen festgestellt. Die Posturale Instabilität ist als Beeinträchtigung des Gleichgewichts definiert und tritt meist erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf.⁸³

Der zweite Schritt bezieht sich auf Ausschlusskriterien.⁸⁴ Eine Diagnose sollte erst erfolgen, wenn andere mögliche Ursachen der Symptome ausgeschlossen werden konnten. Wichtige Differentialdiagnosen stellen sekundäre Parkinson-Syndrome, wie Multiple-Systematrophie oder PSB, welche andere klinische Merkmale aufweisen, und unterschiedliche therapeutische Ansätze erfordern, sowie andere neurodegenerative Erkrankungen dar. Hier sollten geeignete diagnostische Tests und bildgebende Verfahren, wie die Magnetresonanztomografie (MRT) oder die Dopamin-Transporter Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie (DaT-SPECT), zum Einsatz kommen, um strukturelle oder funktionale Abnormalitäten auszuschließen. Eine weitere wichtige Differentialdiagnose ist der Essentielle Tremor, der typischerweise bei Bewegung auftritt und sich dadurch von dem in Ruhe auftretenden Parkinson-Tremor unterscheidet.⁸³ Auch andere sekundäre Ursachen wie wiederholte Schlaganfälle, Kopfverletzungen, bestimmte Medikamente oder eine positive familiäre Anamnese müssen ausgeschlossen werden.⁸⁴

Schritt drei des Stufenschemas definiert unterstützende Kriterien. Für eine gesicherte Diagnose müssen drei oder mehr Merkmale vorliegen.⁸⁴ Dazu zählt beispielsweise ein einseitiger Beginn der Symptome, die symptomatische Verbesserung unter Levodopa-Therapie⁸³, eine Krankheitsprogression, anhaltende Asymmetrie, schwere Levodopa-induzierte Chorea, langfristige L-Dopa-Reaktion oder eine Krankheitsdauer von mindestens zehn Jahren.⁸⁴

In Deutschland sollen zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose IPS im klinischen Alltag die Kriterien der Movement Disorder Society (MDS) von 2015 angewendet werden.⁸³ Insbesondere in Frühstadien sind die MDS- den UKPDSBB-Kriterien überlegen, da diese im Gegensatz zu letzteren neben den motorischen Symptomen auch nicht-motorische Manifestationen berücksichtigen.⁸⁴ Eine frühzeitige Diagnose ist essenziell für die Einleitung einer pharmakologischen Therapie.⁸³

Auch die MDS-Kriterien diagnostizieren die Parkinson-Erkrankung anhand eines dreistufigen Verfahrens, wobei Prodromalstadien ebenfalls erkannt werden sollen.⁸⁴ Sie stellen eine aktualisierte und detaillierte Richtlinie zur Diagnose der Parkinson-Erkrankung dar und wurden von der MDS veröffentlicht. Sie bieten eine umfassende Grundlage für die klinische Diagnostik der Parkinson-Erkrankung im Frühstadium.⁸³ In Tabelle 1 werden die MDS-Kriterien von 2015 detaillierter dargestellt.

Die Diagnose der Parkinson-Erkrankung basiert auf der Unterscheidung zwischen negativen und positiven Merkmalen. Zu den negativ-Merkmalen gehörten sowohl absolute Ausschlusskriterien als auch sogenannte Red Flags (Warnsignale). Absolute Ausschlusskriterien sind unveränderlich und können nicht durch positive Merkmale ausgeglichen werden. Red Flags hingegen, können durch supportive Kriterien kompensiert

werden.⁸³ Bei der klinischen Diagnose werden zwei Stufen unterschieden: Klinisch etablierte Parkinson-Erkrankung, die keine Ausschlusskriterien und mindestens zwei unterstützende Kriterien erfordert, sowie die klinisch wahrscheinliche Parkinson-Erkrankung, bei der auch Red Flags vorhanden sein dürfen, sofern diese durch unterstützende Kriterien ausgeglichen werden.⁸⁴ Die Anzahl an kompensierten Red Flags ist auf maximal zwei begrenzt.⁸³ Die Diagnosestellung erfolgt klinisch und kann durch apparative Diagnostik unterstützt werden.

Tabelle 1: *Diagnosekriterien der Parkinson-Erkrankung basierend auf den MDS-Kriterien*

<p>Hauptkriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bradykinese 2. Rigor und/oder Ruhetremor
<p>Unterstützende Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deutliche Besserung durch dopaminerge Therapie <ol style="list-style-type: none"> a) Deutliche Verbesserung bei Dosissteigerung oder deutliche Verschlechterung bei Dosisreduktion b) Eindeutige On/Off-Schwankungen - Auftreten von Levodopa-induzierter Dyskinesie - Ruhetremor einer Extremität, dokumentiert bei klinischer Untersuchung - Geruchsverlust oder sympathische Denervierung am Herzen in der MIBG-Szintigrafie
<p>Absolute Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eindeutige Kleinhirn-Anomalien, wie Gangataxie, Extremitäten-Ataxie oder okulomotorische Anomalien - Vertikale Blickparese nach unten oder verlangsamte vertikale Sakkaden nach unten - Diagnose einer wahrscheinlichen Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz oder primären progressiven Aphasie in den ersten 5 Jahren der Erkrankung - Parkinson-Symptome, die auf die unteren Gliedmaßen beschränkt sind und seit mehr als 3 Jahren bestehen - Behandlung mit einem Dopaminrezeptor-Blocker oder einem Dopamin-abbauenden Mittel in einer Dosierung und Dauer, die mit medikamenteninduziertem Parkinsonismus übereinstimmen - Kein Ansprechen auf hochdosiertes Levodopa trotz mindestens moderater Schwere der Erkrankung - Eindeutiger kortikaler sensorischer Verlust, Gliedmaßen-Ideomotor-Apraxie oder progressive Aphasie

- Funktionelles Neuroimaging des präsynaptischen dopaminergen Systems
- Nachweis einer alternativen, Parkinsonismus verursachenden Erkrankung, die mit den Symptomen des Patienten in Verbindung steht

Red Flags:

- Schnelle Verschlechterung der Gehfähigkeit mit Bedarf an einem Rollstuhl innerhalb von 5 Jahren nach Beginn
- Ausbleiben einer Progression der motorischen Symptome über 5 oder mehr Jahre (außer bei stabiler Behandlung)
- Bulbäre Funktionsstörung innerhalb der ersten 5 Jahre, wie schwere Stimmstörungen oder Schluckbeschwerden
- Inspiratorische Atemprobleme: Inspiratorischer Stridor oder häufiges Seufzen
- Schweres autonomes Versagen in den ersten 5 Jahren der Erkrankung, wie z.B. orthostatische Hypotonie oder schwere Harnretention
- Wiederholte Stürze (>1/Jahr) aufgrund von Gleichgewichtsstörungen innerhalb der ersten 3 Jahre
- Anterocollis oder Kontrakturen der Hände oder Füße innerhalb der ersten 10 Jahre
- Fehlen der gängigen nicht-motorischen Symptome innerhalb der ersten 5 Jahre
- Ungeklärte Pyramidenbahnzeichen, wie pyramidale Schwäche oder pathologische Hyperreflexie
- Bilateraler symmetrischer Parkinsonismus: Symptome beginnen auf beiden Seiten gleichzeitig ohne seitliche Dominanz

Eigene Tabelle, adaptiert nach: Postuma et al. (2015). "MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease." *Movement Disorders*, Band 30, Ausgabe 12, Seiten 1591–1601, Copyright (2015), Genehmigung vorhanden.⁸⁵

Die Diagnosegenauigkeit der MDS-Kriterien ist mit 92,6% höher als die der UK Brain Bank-Kriterien, welche bei 86,4% liegt. Die MDS-Kriterien bieten zudem eine höhere Spezifität und Sensitivität ⁸³

2.7.2. Klinische Diagnostik

Bei der klinischen Parkinson Diagnostik spielen Eigen- und Fremdanamnese, eine körperliche Untersuchung inklusive motorischer Funktionstests sowie kognitive und psychologische Untersuchungen eine Rolle. Zunächst müssen die Krankenvorgeschichte und die bestehenden Symptome erfasst werden. Zur Anamnese gehören außerdem eine Familienanamnese, sowie berufliche und soziale Faktoren. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung können die Symptome beurteilt und klassifiziert werden. Zur Überprüfung der

motorischen Hauptsymptome untersucht der Arzt den Tremor in Ruhe und bei Bewegung. Für die Bradykinese ist eine Beurteilung der Bewegungsfähigkeit anhand von Tests wie Fingerklopfen, Pronations- und Supinationsbewegungen der Hände, Klopfen mit den Zehen und Füßen möglich. Ein Rigor kann durch passive Bewegungen anhand der Muskelsteifheit beurteilt werden. Außerdem sollte bei dem Patienten die Fähigkeit das Gleichgewicht zu halten untersucht werden. Zu der Neuropsychologischen Untersuchung gehören sowohl kognitive als auch psychologische Tests. So können kognitive Funktionen wie Gedächtnis, Aufmerksamkeit und EF erfasst werden und psychologische Begleiterkrankungen wie Depressionen, die mit der Parkinson-Erkrankung assoziiert sind, eruiert werden. In einzelnen Fällen kann eine olfaktorische Zusatzdiagnostik hilfreich sein. Da diese jedoch nur eine geringe Spezifität besitzt, sollte die Indikation zurückhaltend gestellt werden.⁸³

2.7.3. Medikamentöse Funktionstests

Der L-Dopa-Test dient der Bestätigung der Diagnose. Dabei erhält der Patient nach einer Medikamentenpause eine Standarddosis von 150-250 mg L-Dopa oral. Es wird nach Gabe beobachtet, wie sich die motorischen Funktionen verändern. Typischerweise zeigen Patienten mit IPS eine signifikante Verbesserung der Symptome, insbesondere hinsichtlich Bradykinese und Rigor. Ein unzureichendes Ansprechen auf L-Dopa kann hingegen auf eine andere Ursache der Symptome hindeuten. Der L-Dopa-Test kann auch in der Frühdiagnostik eingesetzt werden und stellt dabei ein supportives Kriterium dar. Die Diagnosegenauigkeit ist jedoch bei einem längeren Verlauf von über 5 Jahren deutlich besser. Demnach sollte zur therapeutischen Entscheidungsfindung und Diagnosebestätigung eine Beobachtung des Krankheitsverlaufs einschließlich klinischer Kontrollen über einen mehrjährigen Zeitraum erfolgen. Auch der Apomorphin-Test ist ein medikamentöser Funktionstest und entspricht in der Durchführung dem L-Dopa-Test, wobei subkutan eine Standarddosis Apomorphin anstelle von L-Dopa verabreicht wird. Obwohl die genannten Tests zur Abschätzung des therapeutischen Effekts geeignet sind, sollten sie nicht routinemäßig zur Diagnose von Parkinson verwendet werden, da eine Vorbehandlung mit Domperidon notwendig ist, die Tests sehr zeitaufwändig sind und gehäuft Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen auftreten.⁸³

2.7.4. Bildgebung

Im Rahmen jeder Erstdiagnose sollte eine Bildgebung durchgeführt werden, um sekundäre Ursachen des Parkinson-Syndroms auszuschließen. Geeignet dafür ist die MRT, welche bei Patienten frühzeitig im Krankheitsverlauf mit standardisierten Sequenzen durchgeführt werden soll. Diese ist bei Parkinson-Patienten initial oft unauffällig, im späteren Verlauf zeigen sich

jedoch meist unspezifische Veränderungen. Eine CT ist zur Differenzierung nicht ausreichend und damit nicht geeignet.

Um zwischen dem IPS und atypischen beziehungsweise sekundären Parkinson-Syndrom zu unterscheiden, kann zudem eine Transkranielle B-Bild-Sonografie in Erwägung gezogen werden. Ist die Klinik unklar oder muss zwischen Parkinson- und Tremor-Syndromen differenziert werden, kommt zudem der DaT-SPECT infrage. Dieser dient dem Nachweis eines Dopaminmangels, indem er die Dichte der dopaminergen Neurone erfasst, und bietet dabei eine hohe Sensitivität und Spezifität (98-100%). Die Fluordesoxyglucose Positronen-Emissions-Tomografie (FDG-PET) kommt bevorzugt dann zum Einsatz, wenn eine Differenzierung zu atypischen Parkinson-Syndromen erforderlich ist und sich daraus eine klinische Konsequenz ergibt. Ferner dient er zur Beurteilung des Demenzrisikos bei Parkinson-Erkrankten. In speziellen Fällen, oder als zweitrangige Alternative zum FDG-PET, kann außerdem eine ¹²³MIBG-SPECT zur Unterscheidung zwischen Parkinson-Syndromen und MSA angewandt werden. Ergibt sich der Verdacht auf eine genetische Form der Parkinson-Erkrankung, kann eine genetische Untersuchung indiziert sein.⁸³

2.8 Therapie

Da die Parkinson-Erkrankung eine Vielzahl motorischer sowie NMS verursacht, stellt ihre Behandlung eine große Herausforderung dar. Bislang gibt es keine heilende Therapie. Die medikamentöse Behandlung zielt demnach primär darauf ab, die dopaminerge Funktion zu unterstützen beziehungsweise zu ersetzen und dadurch eine Reduktion der Symptome zu erreichen. Dafür steht vor allem zu Beginn der Behandlung häufig eine Pharmakotherapie mit L-Dopa und anderen dopaminergen Substanzen im Vordergrund. Bei der Langzeittherapie mit L-Dopa kommt es jedoch häufig im Verlauf zu unerwünschten Nebenwirkungen wie motorischen Fluktuationen und Dyskinesien, was eine Modifizierung der Therapie mit anderen Wirkstoffklassen oder sogar alternativen, ergänzenden Therapieansätzen notwendig macht.⁸⁶ Zu den Behandlungsstrategien des IPS gehören demnach nicht nur diverse medikamentöse Optionen, sondern auch invasive Verfahren wie die Tiefe Hirnstimulation (THS) oder invasive Pumpentherapien, die vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien eingesetzt werden, um eine bessere Kontrolle der Symptome zu ermöglichen.⁸⁷ Eine gute Symptomkontrolle ist vor allem für die Lebensqualität sowie die Erhaltung der Selbstständigkeit der Patienten von großer Bedeutung und mindert das Risiko des Auftretens von Komplikationen.^{83,88}

2.8.1. Pharmakologische Therapie

Da die Parkinson-Erkrankung eine fortschreitende Erkrankung darstellt, lässt auch die Reaktion und Wirksamkeit der Pharmakotherapie des Patienten im Laufe der Zeit nach, was

zu verschiedenen motorischen Komplikationen führt. Auf der anderen Seite kann es auch im Rahmen der medikamentösen Therapie zu zahlreichen Nebenwirkungen kommen, die wiederum das pharmakotherapeutische Behandlungskonzept erschweren und einschränken.⁸⁹ Aus diesem Grund spielen bei der medikamentösen Behandlung des IPS eine Reihe von Wirkstoffklassen eine wichtige Rolle.⁸³

Levodopa

L-Dopa ist ein natürlicher Stoff, der leicht im Gehirn aufgenommen und in Dopamin umgewandelt werden kann, wodurch er als Dopamin-Ersatztherapie bei der Behandlung der Parkinson-Erkrankung zur Anwendung kommt.⁹⁰ Es stellt das wirksamste Medikament zur Behandlung der motorischen Symptome der Parkinson-Erkrankung dar.^{91,92} Trotz seiner überlegenen symptomatischen Wirksamkeit gegenüber allen anderen oralen Pharmakotherapien⁸⁹ wird die Anwendung von L-Dopa in der frühen Behandlung des IPS teilweise aufgrund seines Nebenwirkungsprofils zugunsten alternativer Medikamente hinausgezögert. So werden beispielsweise bei eher milden Symptomen, bei Patienten unter 60 Jahren, oder wenn Tremor das einzige bzw. dominierende Symptom ist, andere Medikamente, wie Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer), Amantadin, Anticholinergika oder Dopaminagonisten, bevorzugt eingesetzt, um L-Dopa-bedingte motorische Komplikationen zu vermeiden.⁹¹ Typische motorische Nebenwirkungen von L-Dopa sind motorische Fluktuationen und Dyskinesien, die vor allem mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung und mit einer steigenden täglichen Dosis⁸⁹ assoziiert sind.⁹² Die motorischen Schwankungen können durch eine Anpassung des L-Dopa-Dosierungsschemas oder durch Hinzunahme weiterer Medikamente wie MAO-B-Hemmer, Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT) oder Dopaminagonisten behandelt werden.⁹¹ Weitere wichtige Nebenwirkungen der L-Dopa-Therapie sind Schwindel, Übelkeit und orthostatische Hypotonie.⁹³ Um dem Auftreten von Nebenwirkung entgegenzuwirken, wird die Patienten-individuelle Tagesdosis meist über den Tag verteilt eingenommen, um einen möglichst gleichmäßigen Wirkungsspiegel zu erreichen.^{89,94} Eine weitere, neuere Darreichungsform des L-Dopas stellt das Hydrogel für den nasalen Gebrauch dar. Die nasale Verabreichung umgeht die Leberpassage und verbessert die Aufnahme ins ZNS, indem es die Blut-Hirn-Schranke überwindet.⁹⁵

Dopaminagonisten

Im Gegensatz zu L-Dopa werden Dopaminagonisten nicht in Dopamin umgewandelt, sondern wirken im Gehirn, indem sie Dopamin nachahmen und an die entsprechenden Rezeptoren binden.⁸⁹ Zu den häufigsten Vertretern dieser Substanzklasse gehören die nicht-ergolinen Dopaminagonisten Pramipexol, Rotigotin, Ropinirol und Apomorphin.⁹⁴ Dopaminagonisten

werden ebenfalls für die Behandlung motorischer Symptome der Erkrankung eingesetzt, sind jedoch in ihrer Wirksamkeit dem L-Dopa unterlegen.⁸⁹ Sie können demnach sowohl als Monotherapie⁹⁴ als auch in Kombination mit L-Dopa verabreicht werden, um das Risiko L-Dopa-induzierter Nebenwirkungen zu verringern.⁸⁹ Auch im Rahmen einer Therapie mit Dopaminagonisten kann es zu Nebenwirkungen kommen.⁹¹ Dabei handelt es sich vor allem um orthostatische Hypotonie, Müdigkeit bis hin zu Halluzinationen. Häufiger können zudem Impulskontrollstörungen wie pathologisches Spielen, zwanghaftes Essen oder übermäßiges Einkaufen auftreten, oft von psychiatrischen Symptomen begleitet.⁹⁴ Diese werden in der Regel durch Reduzierung oder Absetzen dieser behandelt.⁹¹ Die Kombination von Dopaminagonisten und MAO-B-Hemmer kann die Wirksamkeit der L-Dopa-Behandlung verbessern.⁸⁹

MAO-B-Hemmer

Auch MAO-B-Hemmer kommen in der Behandlung der Parkinson-Erkrankung zum Einsatz. Sie wirken über die Hemmung des Enzyms MAO-B, welches regulär am Abbau von Dopamin im ZNS beteiligt ist, indem es Dopamin metabolisiert.⁸⁹

In frühen Krankheitsstadien mit eher milder Symptomatik kommen häufig die Wirkstoffe Rasagilin und Selegilin zur Anwendung⁹⁴ und können dort auch als Monotherapie eingesetzt werden.⁸³ Auch bei moderat fortgeschrittenem IPS oder motorischen Nebenwirkungen des L-Dopa werden sie als wirksam eingestuft. Safinamid stellt einen weiteren MAO-B-Hemmer dar, der vor allem morgendliche OFF-Zeiten reduziert und gleichzeitig zu einer durchschnittlich höheren ON-Zeit ohne Dyskinesien führt.⁹⁴

Auch in dieser Wirkstoffklasse kommen Nebenwirkungen wie orthostatische Hypotension, Müdigkeit, Schlaflosigkeit sowie Übelkeit vor.⁹⁶ Um den Effekt von L-Dopa zu verbessern können MAO-B-Hemmer mit Dopaminagonisten kombiniert werden.⁸⁹

Decarboxylase-Hemmer

Decarboxylase-Hemmer unterbinden die enzymatische Aktivität der Aromatischen L-Aminosäure-Decarboxylase. Diese wandelt L-Dopa bereits peripher zu Dopamin um. Carbidopa und Benserazid stellen die am häufigsten eingesetzte Vertreter dar. Die therapeutische Hemmung mindert die Umwandlung zu Dopamin außerhalb des ZNS, sodass höhere zentrale Dosen erreicht werden können. Die Kombination von L-Dopa und Carbidopa reduziert somit das Nebenwirkungsprofil von L-Dopa und bewirkt zusätzlich eine Dopaminsteigerung im Gehirn. Decarboxylase-Hemmer alleine sind dennoch nicht in der Lage, die durch die Parkinson-Erkrankung verursachte Pathologie zu verringern.⁸⁹

COMT-Inhibitoren

COMT können ebenfalls im Rahmen der medikamentösen Therapie des IPS angewendet werden. Sie führen zu einer gesteigerten Dopaminaufnahme und verlängern die Halbwertszeit von L-Dopa im ZNS, indem sie den Abbau von Neurotransmittern wie Dopamin durch das Enzym COMT hemmen. Durch eine kombinierte Gabe mit L-Dopa wird dessen Abbau zu Dopamin verringert und es kommt zu einer gesteigerten Verfügbarkeit des Wirkstoffs im Gehirn. Besonders wirksam sind sie in der Behandlung von Tremor-dominierenden Parkinson-Syndromen.⁸⁹ Beispiele für Wirkstoffe dieser Klasse sind Entacapon, Tolcapon und Opicapon. COMT-Inhibitoren weisen ebenfalls ein breites Spektrum an unerwünschten Nebenwirkungen auf, darunter orthostatische Hypotonie, Dyskinesien, Übelkeit, Durchfall sowie eine rötliche Färbung des Urins. Der Wirkstoff Tolcapon zeigt zudem eine lebertoxische Wirkung und ist dadurch in seiner Einsetzbarkeit begrenzt.⁹⁴

Anticholinergika

Benztropin und Trihexyphenidyl sind zwei Wirkstoffe der Anticholinergika, die zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung eingesetzt werden.⁸⁹ Sie wirken als Antagonist von Acetylcholin auf die postsynaptischen Muskarinrezeptoren.⁹⁴ Ihre Wirkung bezieht sich hauptsächlich auf den Tremor und muss aufgrund diverser Nebenwirkungen, darunter Gedächtnisprobleme, Verwirrung, Halluzinationen, trockener Mund sowie verschwommenes Sehen, sorgfältig abgewogen werden.^{89,94} Anticholinergika sollten daher nur bei Parkinson-Patienten eingesetzt werden, bei denen keine kognitiven Einschränkungen vorliegen.⁸³

Amantadin

Bei dem Wirkstoff Amantadin handelt es sich um einen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Antagonisten⁸³, welcher die Dopaminsynthese und dessen Freisetzung erhöht.⁹⁷ Er kommt vor allem bei L-Dopa-induzierten Dyskinesien zum Einsatz⁸³ und wird vorwiegend in frühen Stadien der Erkrankung verschrieben.⁸⁹ Auch hier zählen orthostatische Hypotension, Halluzinationen und gastrointestinale Symptome zu den wichtigsten Nebenwirkungen.⁹⁶

Weitere supportive Medikamente

Im Rahmen einer Depression bei Parkinson-Patienten können Antidepressiva sowie Pramipexol Linderung verschaffen.⁸⁹ Clozapin ist wirksam bei Halluzinationen, die sowohl als Symptom der Erkrankung als auch als Medikamenten-Wirkung auftreten können. Cholinesterase-Hemmer können die Symptome einer Demenz verbessern.⁹¹

2.8.2. Invasive Therapie

Fortschritte in der Physiologie der Basalganglien und die fortlaufende Entwicklung innovativer Techniken haben zur Etablierung alternativer chirurgischer Ansätze zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung beigetragen.⁸⁹ Diese kommen vor allem deshalb zum Einsatz, weil in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien der Einfluss und die Wirkstärke der Medikamente abnimmt und die daraus resultierende Dosissteigerung der dopaminergen Medikation zu vermehrten Nebenwirkungen führt. Hierbei kommt es zu starken motorischen Fluktuationen zwischen dem On- und Off-Zustand, welche die Pharmakotherapie limitieren und alternative Verfahren notwendig machen.⁹⁴

Tiefe Hirnstimulation

Die THS stellt eine effektive und evidenzbasierte Therapieoption dar.^{91,98} Sie ist eine etablierte chirurgische Behandlungsmethode, die vor allem bei Patienten mit fortgeschrittenem Erkrankungsstadium zum Einsatz kommt, wenn die Symptome durch eine medikamentöse Therapie nicht suffizient gelindert werden können. Dabei werden Elektroden in bestimmten Bereichen des Gehirns platziert. Diese erzeugen elektrische Impulse, um die durch die Erkrankung verursachten abnormalen Impulse zu regulieren.^{89,91} Die THS wird vor allem bei Patienten mit IPS angewendet, die an medikamentös therapieresistentem Tremor oder nicht ausreichend kontrollierbaren Wirkfluktuationen, Dyskinesien sowie schweren Nebenwirkungen der Pharmakotherapie leiden.⁹⁹ Die Behandlung zielt auf eine Reduktion des Tremors sowie der motorischen und NMS, die während der Off-Phasen auftreten, ab. Allerdings bleiben Symptome, die auch in den On-Phasen bestehen, wie Gleichgewichtsstörungen oder On-Phasen-Freezing, häufig von der Behandlung unbeeinflusst.⁹⁹ Ferner kann es zu einer Verbesserung einiger vegetativer Symptome wie Blasenstörungen und Schlafstörungen kommen, während andere, beispielsweise orthostatische Dysregulation, eher nicht auf die Behandlung ansprechen. Insgesamt kann zwar eine anhaltende Wirkung der TSH auf die Symptome Rigor, Tremor und Hypokinese erreicht werden, jedoch kann die Progredienz der neurodegenerativen Erkrankung nicht aufgehalten werden.⁹⁹

Studien haben gezeigt, dass die THS einer rein medikamentösen Therapie hinsichtlich der langanhaltenden Effekte auf Motorik und Lebensqualität überlegen ist. Sie kann bereits in einem früheren Krankheitsstadium, beziehungsweise beim ersten Auftreten von Wirkfluktuationen oder Dyskinesien, als Therapieoption in Betracht gezogen werden. Eine regulierte Indikationsstellung sowie der Ausschluss von Kontraindikationen ist für das Outcome bestimmend.⁹⁸

Trotz der guten Wirksamkeit gibt es Risiken, die sorgfältig abgewogen werden müssen. Darunter fallen neben den prozedural-assoziierten Komplikationen wie Blutungen oder

Infektionen auch neuropsychiatrische Störungen und motorische Nebenwirkungen.⁹⁸ Die Wahl des Zielorts der Elektrodenimplantation richtet sich nach der patientenbezogenen Symptomausprägung, wobei der STN als Standard etabliert wurde.⁹⁸ Um den Erfolg der Intervention zu maximieren, ist eine sorgfältige präoperative Beratung und eine realistische Zielsetzung wichtig.^{98,99} Während der postoperativen Phase kann es bei Patienten zu vorübergehenden psychischen Störungen wie erhöhte Impulsivität, Depressivität oder Hypomanie kommen.⁹⁹

Jejunalsonde

Die Pumpentherapie mittels Jejunalsonde ist eine weitere Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem IPS.⁸³ Hierbei wird ein Gel, bestehend aus den Wirkstoffen L-Dopa, Entacapon und Carbidopa, über eine Pumpe direkt in den Dünndarm appliziert.¹⁰⁰ Diese Behandlungsmethode ermöglicht durch ihre kontinuierliche und gleichmäßige Medikamentenversorgung einen konstanteren Plasmaspiegel der Medikation und führt dadurch zu einer verbesserten motorischen Kontrolle, indem motorische Fluktuationen und Dyskinesien reduziert werden. Zur Anwendung kommt die Behandlung bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Parkinson-Erkrankung, bei denen andere Behandlungsformen unzureichend sind.^{83,96,100}

Apomorphinpumpe

Apomorphin ist ein kurzwirksamer Dopamin-D1- und D2-Rezeptoragonist und gehört zusätzlich zu seiner diagnostischen Anwendung in Form eines medikamentösen Funktionstests ebenfalls zu den Therapieoptionen der Parkinson-Erkrankung. Der Wirkstoff zeigt eine schnelle Wirkung und eine ebenso schnelle Abschwächung, wobei das motorische Ansprechen qualitativ vergleichbar mit dem von oralem L-Dopa ist.¹⁰¹

Aufgrund seiner geringen oralen Bioverfügbarkeit wird er mittels subkutaner Pumpe appliziert. Subkutan bietet er eine schnelle Bioverfügbarkeit und eignet sich durch eine kontinuierliche Verabreichung zur Aufrechterhaltung eines konstanten Wirkspiegels. Hierdurch werden auch bei dieser Pumpentherapie Wirkfluktuationen mit vermehrten Off-Phasen und Dyskinesien behandelt. Eine Indikation dieser Behandlung stellen plötzliche, unerwartete und therapieresistente Off-Phasen dar, die beispielsweise durch eine orale Medikation mit L-Dopa verursacht werden⁸³, sowie eine nicht suffiziente Behandlung mittels konventioneller Therapieformen. Im Rahmen der Behandlung kann entweder ein Therapiekonzept mit intermittierenden Injektionen oder eine kontinuierliche Applikation gewählt werden. Langzeitstudien zeigen, dass die kontinuierliche subkutane Apomorphin-Infusionen Off-Perioden erfolgreich unterbrechen, Dyskinesien reduzieren und die motorischen Symptome verbessern können.¹⁰¹

2.8.3. Supportive Therapie

Auch die nicht-pharmakologische supportive Therapie spielt bei der Behandlung der Parkinson-Erkrankung eine wichtige Rolle. Sie hat sowohl hinsichtlich der motorischen als auch NMS eine große Bedeutung und trägt maßgeblich zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten bei. Zu den supportiven Therapieansätzen gehören insbesondere physiotherapeutische Maßnahmen, die auf die Verbesserung von Beweglichkeit, Balance und Kraft abzielen, sowie Ergotherapie, die darauf ausgerichtet ist, Alltagsfähigkeiten zu fördern und zu erhalten. Auch logopädische Ansätze haben einen Stellenwert, um Sprech- und Schluckstörungen zu behandeln. Viele Patienten profitieren außerdem von einer psychologischen Betreuung, um Symptome oder Komorbiditäten wie Depressionen und Angststörungen, die häufig mit Parkinson einhergehen, zu behandeln. Die Kombination dieser Maßnahmen trägt signifikant dazu bei, die Selbstständigkeit der Patienten zu bewahren und die Auswirkungen des Fortschreitens der Erkrankung zu mildern.¹⁰² Schmerzen sind ein weiterer Grund weshalb sich Patienten in ihrer Alltagsfähigkeit deutlich eingeschränkt fühlen und gehen oft mit einem erheblichen Leidensdruck einher. Auch hier gibt es einige Behandlungsansätze, die zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Diese hängen von der Ursache des Schmerzes ab und umfassen orale Medikamente, Botulinumtoxin-Injektionen, Physiotherapie und Konsultationen bei Schmerztherapie- und anderen Spezialisten.⁴

2.9 Ziel der Arbeit

Die Komplexität der EF stellt eine Herausforderung für die Forschung und Diagnostik dar. Zudem weisen viele bereits etablierte Tests zu EF eine geringe Validität und Reliabilität auf. Da Störungen der EF mit multifaktoriellen Ursachen assoziiert sind, können Beeinträchtigungen in diesem Bereich auch durch Dysfunktionen in anderen kognitiven Bereichen verursacht werden. Es gibt eine Reihe von Untersuchungsmöglichkeiten, die als "klassische frontale" Tests beschrieben werden, und entwickelt wurden, um EF als Ganzes oder ausgewählte Komponenten davon zu erfassen. Diese finden weit verbreitet Anwendung in der Forschung und im klinischen Alltag. Dennoch besteht eine laufende Debatte über die Entwicklung weiterer Ansätze zur Messung von EF, und es wurde noch kein Goldstandard für die Auswahl und Zusammenstellung der Untersuchungen etabliert.¹⁰

Basierend auf diesen Überlegungen wurde der Kölner Exekutiv-Test (KEX)¹⁰³ entwickelt, um Störungen der EF möglichst in allen Bereichen zu erfassen. Der KEX quantifiziert in 20 bis 30 Minuten nicht nur kognitive Aspekte wie Inhibition, kognitive Flexibilität, Interferenzanfälligkeit, selektive Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, soziale Kognition, Wortflüssigkeit und Gedächtnisleistungen, sondern misst auch assoziierte

Emotionserkennungsleistungen und Verhaltensstörungen. Bisher erfolgte die Normierung nur für die einzelnen Untertests an verschiedenen klinischen und gesunden Stichproben. Die Evaluation der psychometrischen Qualität des gesamten Tests ist Ziel dieser Arbeit und wurde im Rahmen der hier präsentierten Validierungsstudie an Patienten mit IPS untersucht.

H₀-Hypothese: Der KEX stellt kein valides und zuverlässiges Instrument zur Bewertung der EF bei Patienten mit IPS dar.

H₁-Hypothese: Der KEX stellt ein valides und zuverlässiges Instrument zur Bewertung der EF bei Patienten mit IPS dar.

Der KEX bietet vielfältige Einsatzbereiche für Patienten mit IPS, indem er das Ausmaß von exekutiven Störungen detailliert charakterisiert und kognitive Defizite frühzeitig aufdeckt. Zudem können deren Veränderungen über verschiedene Krankheitsstadien hinweg dokumentiert werden.

2.9.1. Validierung

Im Rahmen einer Validierung wird die Genauigkeit und Zuverlässigkeit eines Messinstruments überprüft, indem dieses mit einem bereits etablierten Standard verglichen wird. Dabei werden grundlegende statistische Aspekte wie Datenqualität, Reliabilität und Validität berücksichtigt.¹⁰⁴

Datenqualität

Um eine hohe Datenqualität in einer Studie zu gewährleisten, sollte der Anteil fehlender Daten idealerweise unter 5% liegen. Fehlende Daten führen zu Verzerrungen innerhalb der Analyse und folglich zu einer verminderten Aussagekraft der Ergebnisse, wodurch der statistische Wert einer Untersuchung gemindert werden kann.^{105,106} Um die Verteilung der Daten zu beurteilen, werden üblicherweise Parameter wie Schiefe und Median herangezogen. Das 95%-Konfidenzintervall wird berechnet, um den Mittelwert genauer zu schätzen und die Zuverlässigkeit der Ergebnisse zu quantifizieren. Eine enge Streuung zwischen Median, MW und Varianz unter den Items deutet auf eine stabile Datenlage hin.¹⁰⁷ Ausreißer werden zur Bereinigung der Daten entfernt. Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn eine Testung Items beinhaltet, die keine obere Grenzwerte besitzen, da Ausreißer oder fehlerhafte Werte hier zu einer starken Verzerrung der Befunde führen können.¹⁰⁸

Reliabilität

Die Reliabilität eines Messinstruments ist ein wichtiger Parameter der statistischen Analyse und bezieht sich auf die Konsistenz der Messergebnisse bei wiederholten Messungen unter denselben Bedingungen.¹⁰⁹ Zur Erfassung der Reliabilität kommen verschiedene Methoden zur Anwendung. Dazu zählen die Test-Retest-Reliabilität, die Interrater-Reliabilität und die interne Konsistenz.¹⁰⁹ Hierbei werden Werte über 0,7 als akzeptabel und folglich als gute Reliabilität angesehen.¹¹⁰ Damit ein Messinstrument in der Forschung Anwendung findet, muss die interne Konsistenz berechnet werden. Dies gewährleistet die Validität des Instruments.¹¹¹ Je höher die Reliabilität eines Tests, desto geringer ist der Fehleranteil unter den Testergebnissen.¹¹²

Konvergente Validität

Zur Messung der konvergenten Validität wird das Messinstrument mit etablierten Instrumenten verglichen, um zu prüfen, ob dasselbe Konstrukt erfasst wird. Sie ist ein essentieller Bestandteil der Konstruktvalidität.¹¹³ Zur Ermittlung der konvergenten Validität wird meist der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient eingesetzt, insbesondere wenn die Daten ordinal oder nicht normalverteilt sind. Dabei werden die Stärke und Richtung der Beziehung zwischen den Rängen zweier Variablen ermittelt. Ein hoher Spearman-Koeffizient zeigt an, dass die beiden Instrumente, die auf die Messung des selben Konstrukts abzielen, stark korrelieren und somit eine hohe konvergente Validität aufweisen.¹¹⁴

3. Material und Methoden

3.1 Ethik

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln im Jahr 2022 genehmigt und unter der Studiennummer 22-1165 registriert. Alle Patienten und Kontrollpersonen wurden ausführlich über Hintergrund und Zweck der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Auf Wunsch war ein Abbruch der Untersuchungen jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich. Die Ergebnisse unterliegen der Schweigepflicht und werden in pseudonymisierter Form verwaltet und weiterbearbeitet. Es wurden nur einwilligungsfähige Personen untersucht. Die Studie orientierte sich an den ethischen Grundlagen der Deklaration von Helsinki.¹¹⁵

3.2 Studiendesign

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse der nicht-interventionelle Studie (NIS) vorgestellt und diskutiert. Es handelt sich um eine multizentrische, offene Querschnittsstudie an einer Zielgruppe. Sie wurde zur Validierung des KEX durchgeführt und prüft die psychometrischen Eigenschaften des Verfahrens. Zur Erfassung der konvergenten Validität des KEX wurde das Maß der Übereinstimmung mit Ergebnissen aus bereits etablierten Fragebögen ähnlicher Merkmale ermittelt. Hierzu wurden sowohl die Subtests des KEX als auch die korrespondierenden Verfahren zur Überprüfung kognitiver Funktionseinschränkungen im Rahmen exekutiver Leistungen, Emotionserkennungsleistung und dem Verhalten im Alltag in die Studie integriert.

3.3 Teilnehmer

Die Studie umfasste zwei Teilnehmergruppen. Zum einen Patienten mit IPS und zum anderen gesunde Kontrollpersonen.

3.3.1. Patienten

Teilnahmeberechtigt waren Patienten, die an dem IPS leiden und in der Kölner Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsklinik Köln oder in einem der kooperierenden Zentren (Parkinson-Klinik Ortenau, Parkinsonzentrum der Beelitz Kliniken) betreut wurden. Bei den Patienten handelte es sich sowohl um Patienten mit bestehenden Terminen im Rahmen der klinischen Routine als auch um stationäre Patienten. Es wurden Personen männlichen, weiblichen und diversen Geschlechts berücksichtigt. Das Alter der Teilnehmer lag zwischen 18 und 90 Jahren. Zudem wurde vorausgesetzt, dass die Patienten über eine ausreichende

Seh- und Hörfähigkeit verfügen, gegebenenfalls durch Hilfsmittel wie Brillen oder Hörgeräte korrigiert. Weiterhin mussten die Teilnehmer über ausreichende Deutsch-Sprachkenntnisse verfügen. Es durften keine weiteren klinisch relevanten neurologischen Erkrankungen oder andere Formen von nicht-idiopathischem Parkinsonismus neben dem IPS vorliegen. Bei den Teilnehmenden durften außerdem keine weiteren Erkrankungen diagnostiziert sein, die ihre Fähigkeit beeinträchtigen könnten, die Studie erfolgreich abzuschließen. Kognitive Beeinträchtigungen, die die Teilnahme an der Studie erschwert hätten, mussten ebenfalls ausgeschlossen werden. Schließlich gaben die Teilnehmer ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie schriftlich.

3.3.2. Kontrollpersonen

Zur Teilnahme berechtigt waren Personen, bei denen keine richterlich angeordnete Betreuung bestand. Auch hier wurden sowohl männliche, weibliche als auch diverse Geschlechter berücksichtigt, und das Alter der Teilnehmer lag ebenfalls zwischen 18 und 90 Jahren. Die Teilnehmer mussten über unbeeinträchtigtes Seh- und Hörvermögen verfügen, das gegebenenfalls durch Hilfsmittel wie Brillen oder Hörgeräte korrigiert sein darf. Auch sie mussten über ausreichende Deutsch-Sprachkenntnisse verfügen. Es durften keine Diagnosen wie Parkinson, Demenz, neurologische oder psychiatrische Störungen vorliegen und die Teilnehmer durften keine mittelschweren oder schweren Erkrankungen haben, die ihre Fähigkeit zur erfolgreichen Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnten. Es sollten keine bekannten kognitiven Beeinträchtigungen vorhanden sein. Schließlich war eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme erforderlich.

3.4 Studiendurchführung

Die Validierungsstudie kann in vier Phasen aufgeteilt werden, die in Abbildung 2 dargestellt sind.

Zunächst erfolgte die Studienteilnehmer-Rekrutierung, bei der Patienten mit IPS innerhalb der oben beschriebenen Einschlusskriterien über die Studie aufgeklärt und bei Einverständnis eingeschlossen wurden. Die Kontrollpersonen stammen aus der allgemeinen Population.

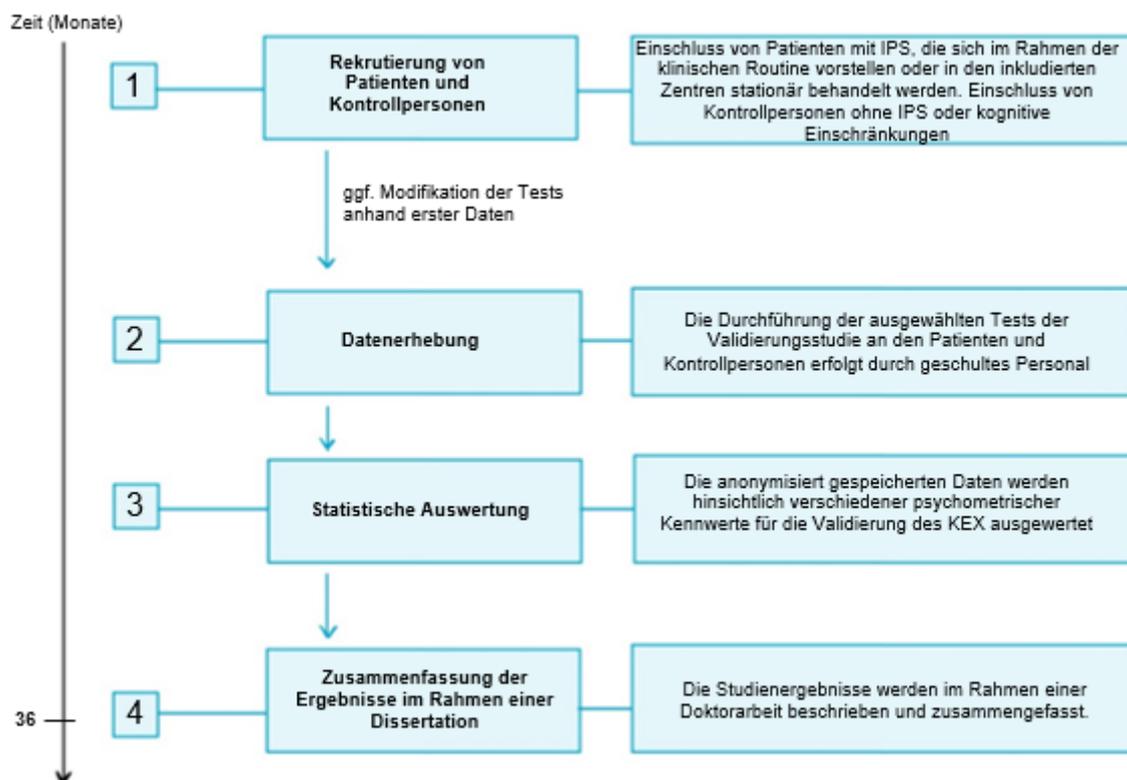
In Phase zwei fand die Datenerhebung statt. Diese wurde durch geschultes Personal durchgeführt. Nach ausführlicher Aufklärung folgte die Erhebung der allgemeinen Anamnese sowie der soziodemographischen Daten der Teilnehmer. Im Anschluss wurden die neuropsychologischen Untersuchungen durchgeführt, welche bereits etablierte Testverfahren und den KEX mit seinen Untertests beinhalten. Darauffolgend füllten die Teilnehmer

eigenständig Fragebögen aus. Die Daten wurden anschließend anonymisiert übertragen und gespeichert.

Die Auswertung der erhobenen Daten und deren grafische Darstellung stellt Phase drei dar und wurde mittels des Statistikprogramms „*Statistical Package for the Social Sciences*“ (SPSS) Version 27 durchgeführt. Die Auswertung erfolgte anhand verschiedener, der KEX-Validierung dienlicher statistischer Testverfahren, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

In der finalen Phase wurden die ausgewerteten Studienergebnisse im Rahmen dieser Doktorarbeit beschrieben und zusammengefasst.

Abbildung 3: Studienablauf



Anmerkungen: IPS = Idiopathisches Parkinson Syndrom; KEX = Kölner Exekutiv-Test
Eigene Darstellung.

3.5 Inkludierte Testverfahren

Zunächst wurden den Studienteilnehmern Fragen zu sozio-demographischen Daten, zur Anamnese, Krankheitsgeschichte und zur medikamentösen Therapie gestellt. Erfasst wurde hierbei ihr Alter, Geschlecht, Ausbildungsstand, die berufliche Tätigkeit, ihre aktuelle Wohnsituation und die Mobilität, darunter beispielsweise die Abhängigkeit von einem Gehstock oder Rollator. Zudem wurde der Schweregrad der motorischen Symptome der

Erkrankung nach der Hoehn und Yahr Skala klassifiziert. Dabei sind Abstufungen von 0 bis 5 möglich. Ein Wert von 0 bedeutet keine motorischen Anzeichen der Erkrankung, während ein Wert von 5 eine Bettlägerigkeit oder das Angewiesensein auf einen Rollstuhl darstellt.¹¹⁶

Im Anschluss wurde die neuropsychiatrische Testreihe durchgeführt. Dabei entspricht die folgende Reihenfolge der Nennung der Reihenfolge der Durchführung.

3.5.1. Regensburger Wortflüssigkeitstest

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) erfasst die Wortflüssigkeit des Patienten und beinhaltet in seiner Originalfassung insgesamt 14 Untertests, die die Wortflüssigkeitsparadigmen in 4 Kategorien abbilden. Der in der Validierungsstudie genutzte Untertest „Tiere“ misst die kategorial-semantische Wortflüssigkeit, indem der Patient gebeten wird, innerhalb von 60 Sekunden so viele Tiere wie möglich aufzuzählen. Wiederholungen und Worte mit dem gleichen Wortstamm werden dabei nicht gezählt. Der ebenfalls verwendete Untertest „G-R“ misst die formallexikalische Wortflüssigkeit mit Kategorienwechsel. Dabei soll der Patient abwechselnd Wörter mit den Anfangsbuchstaben G und R innerhalb einer Minute nennen. Auch hier soll sich nicht wiederholt oder Worte mit gleichem Wortstamm verwendet werden. Der RWT zeichnet sich durch eine gute Retest-Reliabilität und eine hohe Sensitivität der einzelnen Subtests aus.¹¹⁷

3.5.2. Trail Making Test A/B

Der Trail Making Test (TMT) wird in zwei Teile unterteilt und dient der Erfassung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit (Teil A) und der Aufmerksamkeitsteilung bzw. kognitiven Flexibilität (Teil B). In Teil A sind auf einem Blatt Kreise mit Zahlen von 1 bis 25 in randomisierter Anordnung gedruckt. Diese sollen möglichst schnell verbunden werden. Im Teil B befinden sich 13 Kreise, die Zahlen von 1 bis 13 enthalten und 12 Kreise, die Buchstaben von A bis L enthalten. Zahlen und Buchstaben müssen in alternierender Reihenfolge (1-A-2-B-3-C etc.) so schnell wie möglich verbunden werden.¹¹⁸

3.5.3. Zahlenspanne vorwärts-rückwärts

Die „Zahlenspanne-vorwärts“ aus der Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R) ist ein Test, der die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses überprüft. Hierbei wird dem Probanden eine Zahlenreihe genannt, die er sich merken und im Anschluss wiederholen soll. Entsprechend der Kapazität des Patienten wird die Zahlenreihe um eine weitere Zahl erweitert, bis die Reihe nicht mehr korrekt wiedergegeben werden kann. Im Test „Zahlenspanne-rückwärts“ wird vor allem das Arbeitsgedächtnis beansprucht. Hierbei soll die genannte Zahlenreihe in umgekehrter Reihenfolge genannt werden. Die Abbruchkriterien sind hierbei dieselben.¹¹⁹

3.5.4. Farbwort-Interferenz-Test

Der Farbwort-Interferenz-Test (STROOP) misst verschiedene kognitive Leistungsfunktionen, darunter Nomination, Selektivität und Wachsamkeit. Er besteht aus drei Tafeln, die nacheinander bearbeitet werden. Zunächst soll der Proband geschriebene Farbwörter vorlesen (Rot, Gelb, Grün, Blau). Auf der zweiten Tafel sollen die Farben kolorierter Balken benannt werden. Die dritte Tafel ist nach dem Farbe-Wort-Inkongruenz-Prinzip gestaltet. Hier soll die Farbe genannt werden, in der das Farbwort geschrieben ist. Farbwort und dessen Farbe stimmen dabei nicht überein. Gemessen wird bei allen drei Tafeln die Zeit sowie Fehler, die dem Probanden unterlaufen.¹²⁰

3.5.5. Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment

In dem verwendeten Untertest „Paarassoziationstest mit verzögerter Abfrage“ des Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) müssen Wortpaare (z.B. Frosch-Blatt) über mehrere Durchgänge gemerkt und abgerufen werden, zuletzt mit einer kurzen Interferenzzeit. Zunächst wird die Paarung vor jeder Abfrage wiederholt, bei der verzögerten Abfrage muss die korrekte Paarung jedoch frei abgerufen werden. Die Aufgabe untersucht die Fähigkeit, Assoziationen zu bilden und zu erlernen. Insgesamt kann dadurch die kognitive Flexibilität beurteilt werden.¹²¹

3.5.6. FACES

Der FACES (A database of facial expressions in young, middle-aged, and older women and men) dient der Erfassung von Emotionserkennung. Hierbei werden dem Patienten 24 Bilder von Gesichtern vorgelegt. Diese zeigen einen von sechs verschiedenen Gesichtsausdrücken, welcher eine der folgenden Emotionen widerspiegelt.

- 1) Freude
- 2) Wut
- 3) Ekel
- 4) Trauer
- 5) Angst
- 6) Neutralität

Die Aufgabe besteht darin, die abgebildeten Emotionen auf dem Protokoll- und Auswertungsbogen für jedes Bild einzeln zu notieren. Dies kann der testenden Person vom Probanden auch verbal mitgeteilt werden.¹²²

3.5.7. Kölner Exekutiv-Test

Der KEX ist eine Zusammenstellung verschiedener Testinstrumente für die Erfassung kognitiver, dysexekutiver Störungen, deren Verhaltensmanifestationen sowie assoziierte Emotionserkennungsleistungen. Er besteht aus den folgenden Untertests:¹⁰³

Paarassoziationslernen-5

Im Subtest „Paarassoziationslernen-5“ (PAL-5) müssen Wortpaare, bestehend aus inkompatiblen Land-Hauptstadt-Konstellationen (z.B. Deutschland-Paris), über mehrere Durchgänge hinweg konsolidiert und nach einer kurzen Interferenzzeit von circa 3 Minuten, frei abgerufen werden. Die Aufgabe untersucht damit die Fähigkeit, ursprünglich im Vorwissen verankerte Land-Hauptstadt-Assoziationen aufzuheben, um neu vorgegebene, inkorrekte Assoziationen bilden und erlernen zu können. Dieser Test ist ein Maß für die Inhibitionsleistung. Mit der Aufgabe, sich die jeweiligen Wortpaare einzuprägen, werden der Testperson zunächst alle 5 Wortpaare vorgelesen. Daraufhin wird jeweils das Land der Wortpaare genannt und die dazugehörige Hauptstadt soll von dem Probanden wiedergegeben werden. Der Test besteht aus drei Lerndurchgängen und einem verzögerten Abruf. Der Vorteil des PAL-5 liegt insbesondere in seiner Fokussierung auf exekutive Teilleistungen, wie der Inhibition und der kognitiven Flexibilität.¹⁰³ Zwischen unmittelbarem und verzögertem Abruf wird der Teilnehmer gebeten, nacheinander jeweils innerhalb von 60 Sekunden möglichst viele Wörter mit den Anfangsbuchstaben F, dann A, dann S zu nennen. Diese Distraktor Aufgabe wird als FAS-Test bezeichnet. Die Gesamtanzahl korrekter Worte wird addiert und notiert.¹²³

Tier-Wort-Interferenz-Test

Der Subtest „Tier-Wort-Interferenz-Test“ (TWIST) liegt in zwei Parallelförmigen vor (TWIST-A und TWIST-B). Es müssen hierbei, abhängig von der Testversion, unterschiedliche Tiere benannt werden. Dabei gibt es zwei Durchläufe. Im ersten Durchlauf werden lediglich die abgebildeten Tiere benannt. Im zweiten Durchlauf müssen zusätzlich irreführende Beschriftungen der zu benennenden Tiere ignoriert werden. Es muss somit, vergleichbar mit dem STROOP, der automatische Impuls des Lesens unterdrückt werden. Ähnlich wie im PAL-5 werden auch hier die Inhibitionsleistung und Interferenzanfälligkeit, im Falle des TWIST das Benennen des abgebildeten Tieres, anstelle des Vorlesens der Beschriftung, elaboriert und quantifiziert.¹⁰³

Emotions-Erkennungs-Test

Bei dem Emotions-Erkennungs-Test (EET) handelt es sich um die Erfassung der Fähigkeit, Gefühlsausdrücke auf Gesichtern zu erkennen und zu identifizieren. Der Test startet mit der

Vorlage 24 Bilder, welche Gesichter mit einer bestimmten Emotion abbilden. Enthalten sind die folgenden auf Ekman basierenden Emotionen.

- 1) Freude
- 2) Trauer
- 3) Wut
- 4) Angst
- 5) Überraschung
- 6) Ekel

Diese werden universell, unabhängig vom ethnischen Hintergrund, erkannt. Diese werden der Testperson vorgelegt. Der Teilnehmer soll die abgebildeten Emotionen auf dem Protokoll- und Auswertungsbogen für jedes Bild einzeln zu notieren. Dies kann der testenden Person auch verbal mitgeteilt werden. Abgeprüft wird dabei die Emotionserkennungsleistung.¹⁰³

3.5.8. Fragebögen zur Selbsteinschätzung

Abschließend füllen die Teilnehmer eigenständig einen Fragebogen aus. Dieser besteht aus zwei Unterfragebögen.

Marburger Kompetenz Skala - Selbstbeurteilung

Dieser Teil der Marburger Kompetenz Skala (MKS-S) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, welcher 30 Fragen zur Kompetenz hinsichtlich typischen Alltagsaktivitäten beinhaltet. Die Beurteilung einer Frage erfolgt immer anhand einer fünfstufigen Likert-Skala, die von 4 (keine Probleme) bis 0 (sehr große Probleme) reicht. Eine hohe Punktzahl spiegelt eine hohe Alltagskompetenz wider, eine niedrige Punktzahl dagegen eine geringe Alltagskompetenz. Die MKS eignet sich sowohl bei Diagnosestellung zur Erfassung der Art und des Umfangs der Aktivitätseinschränkungen der untersuchten Patienten, bietet sich aber auch als Instrument an, um den weiteren Krankheitsverlauf zu beobachten oder Therapiefortschritte zu dokumentieren.¹²⁴

Parkinson's Disease Questionnaire 8

Der Parkinson's Disease Questionnaire 8 (PDQ-8) ist ein Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität mit Parkinson. Er ist eine Kurzform des PDQ-39 und deckt acht verschiedene Bereiche ab: Kognition, Aktivitäten des alltäglichen Lebens, Kommunikation, Mobilität, Stigma, emotionales Wohlbefinden, soziale Unterstützung, und körperliches Unbehagen. Die 8 Items werden auf einer 5-stufigen Skala von „niemals“ bis „immer“ eingestuft. Letztendlich werden die Itemwerte zu einem Summenwert addiert. Dabei kann eine Gesamtpunktzahl zwischen 0

und 32 Punkten erreicht werden. Je höher die Werte, desto niedriger ist die Lebensqualität des Patienten. Aus der Gesamtpunktzahl wird der PDQ-8 Summary Index (SI) berechnet. Dieser berechnet sich wie folgt:

$$\begin{aligned} & (\text{Gesamtpunktzahl} / (\text{Maximale Punktzahl pro Item} \times \text{Anzahl der Items})) \times 100 \\ & = (\text{Gesamtpunktzahl} / 32) \times 100 \end{aligned}$$

Der PDQ-8-SI liefert einen Wert zwischen 0 und 100 der die gesundheitsbezogene Lebensqualität repräsentiert. 0 entspricht dabei einer hohen und 100 einer niedrigen Lebensqualität.⁵⁹ Der PDQ-8 weist eine hohe Reliabilität und Validität auf.¹²⁵

3.6 Auswertung

Die erhobenen Daten wurden statistisch mithilfe des Statistikprogramms SPSS Version 27 ausgewertet.¹²⁶

3.6.1. Statistische Analysen

Um die Qualität der Daten sicherzustellen, wurden Fällen mit fehlenden Daten zu soziodemografischen Merkmalen identifiziert, um diese aus dem Datensatz zu entfernen. Anschließend wurden fehlende Dateneinträge gekennzeichnet, um eine Verzerrung und Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden und Ausreißer entfernt. Hierfür wurde der Interquartilabstand (IQR), ein Maß für Variabilität der Verteilung, verwendet. Als Ausreißer wurden Werte betrachtet, die mehr als 1,5-mal des IQR über dem dritten Quartil oder weiter als 1,5-mal des IQR unter dem ersten Quartil lagen.¹⁰⁸

Zudem wurde die Reliabilität der Subtests PANDA, PAL-5, EET und FACES mittels split-half und odd-even berechnet. Um die Charakteristika der Stichprobe abzubilden, sowie Unterschiede zwischen den Gruppen zu identifizieren, wurde eine deskriptive Analyse der soziodemografischen Daten, darunter MW und Standardabweichung (SD), im Gruppenvergleich durchgeführt.

Die Testergebnisse der durchgeführten klinischen Testung wurden hinsichtlich MW, Median, SD und Perzentilen verglichen, um die Leistungsunterschiede zwischen den Gruppen zu ermitteln.¹²⁶

Alle Ergebnisse wurden mittels Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung überprüft.¹²⁷ Zeigten sich keine Normalverteilung, wurde der Mann-Whitney-U-Test als nicht-parametrischer Test angewendet, um die Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich ihrer Signifikanz zu prüfen.¹²⁸ Statistisch signifikant wurden p-Werte < 0,05 gewertet.

Zur Validierung und Ermittlung der konvergenten Validität des KEX wurden Korrelationen zwischen den Subtest des KEX und den bereits etablierten Testverfahren mittels Spearman-Rangkorrelationskoeffizient (r_s) berechnet. Dieser wurde gewählt, da er robust gegenüber Ausreißern und nicht-normalverteilten Daten ist.¹²⁹ Die Stärke der Korrelation wurde wie folgt definiert:

$r_s = 0,20$ bis $0,39$: Schwacher Zusammenhang.

$r_s = 0,40$ bis $0,59$: Mäßiger Zusammenhang.

$r_s = 0,60$ bis $0,79$: Starker Zusammenhang.

$r_s = 0,80$ bis $1,0$: Sehr starker Zusammenhang.^{130,131}

4. Ergebnisse

Die statistische Auswertung schließt eine Stichprobe von insgesamt 125 Personen ein, darunter 44 Kontrollpersonen und 81 Patienten mit der Diagnose IPS.

4.1 Soziodemografische Charakteristika

Die Berechnungen der soziodemografischen Charakteristika dienen der Beurteilbarkeit, ob Kontrollgruppe (KG) und Patientengruppe hinsichtlich Alter, Geschlecht und Lebenssituation vergleichbar sind, sowie der Repräsentierbarkeit der Ergebnisse. Ursprünglich wurden 166 Kontrollpersonen in die Studie eingeschlossen. Bei den Berechnungen der soziodemografischen Daten stellte sich eine deutliche Altersdiskrepanz zwischen den beiden Kohorten dar mit Mittelwerten von 35,8 Jahren in der KG zu 66 Jahren in der Patientengruppe. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden Kontrollpersonen unter 50 Jahren in den Berechnungen nicht berücksichtigt, wodurch sich ein $n = 44$ bei der Kontrollpersonenkohorte ergab.

Tabelle 2 stellt die soziodemografischen Merkmale der beiden Stichproben dar. Das Durchschnittsalter der KG beträgt 60,6 Jahre ($SD = 9,5$), während das Durchschnittsalter der Patientengruppe bei 66 Jahren liegt ($SD = 9,9$). In Bezug auf das Geschlecht zeigt die KG eine Verteilung von 45,5% männlichen und 54,5% weiblichen Teilnehmern. In der Patientengruppe beträgt der Anteil der Männer 71,6%, während der Frauenanteil bei 28,4% liegt. Hinsichtlich des Familienstands sind in der KG 79,5% der Teilnehmer verheiratet, 13,6% ledig, 4,5% verwitwet und 2,3% geschieden. In der Patientengruppe sind 67,9% verheiratet, 7,4% ledig, 9,9% verwitwet und 14,8% geschieden. 88,6% der Teilnehmer der KG weisen 12 oder mehr Jahre Bildung vor, 11,4% weniger als 12 Jahre. In der Patientengruppe weisen 86,4% 12 oder mehr Jahre Bildung auf, während 13,6% weniger als 12 Jahre Bildungszeit haben.

Die Lebenssituation der Teilnehmer zeigt, dass innerhalb der KG 79,5% mit anderen Personen in einem Haushalt zusammenleben, während 20,5% allein leben. In der Patientengruppe leben 74,1% mit anderen zusammen und 25,9% allein. In Bezug auf die Mobilität sind alle Teilnehmer der KG freie Fußgänger. In der Patientengruppe sind 75,3% freie Fußgänger, 9,9% nutzen einen Gehstock oder Krücken, 13,6% einen Rollator und 1,2% sind auf einen Rollstuhl angewiesen. Die Hoehn-und-Yahr-Skala, die nur in der Patientengruppe angewendet wurde, zeigt zudem folgende Verteilung: 6,2% der Patienten befinden sich im Stadium 1, 32,1% im Stadium 2, 30,9% im Stadium 3, 29,6% im Stadium 4 und 1,2% im Stadium 5.

Tabelle 2: Soziodemografische Charakteristika der für den KEX untersuchten Stichproben

	KG n = 44		PD n = 81	
	MW	SD	MW	SD
Alter in Jahren	60,6	9,5	66	9,9
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Geschlecht				
Männlich	20	45,5	58	71,6
Weiblich	24	54,5	23	28,4
Familienstand				
Ledig	6	13,6	6	7,4
Verheiratet	35	79,5	55	67,9
Verwitwet	2	4,5	8	9,9
Geschieden	1	2,3	12	14,8
Bildungsjahre				
<12	5	11,4	11	13,6
>/= 12	39	88,6	70	86,4
Lebenssituation				
Alleinlebend	9	20,5	21	25,9
Mit anderen Personen lebend	35	79,5	60	74,1
Mobilität				
Freier Fußgänger	44	100	61	75,3
Gehstock/Krücke	-	-	8	9,9
Rollator	-	-	11	13,6
Rollstuhl	-	-	1	1,2
Hoehn & Yahr				
1			5	6,2
2			26	32,1
3			25	30,9
4			24	29,6
5			1	1,2

Anmerkungen: KEX = Kölner Exekutiv-Test; KG = Kontrollgruppe; MW = Mittelwert; n = Stichprobengröße; PD = Patienten mit IPS; SD = Standardabweichung

4.2 Reliabilität

Die Interne Konsistenz des EET, FACES, PAL-5 und PANDA wurde anhand der Split-half-Reliabilität sowie der Odd-Even-Reliabilität ermittelt. Die Werte liegen hierbei in einem Bereich zwischen 0,52 und 0,94. Konkret lagen die Werte für den EET bei 0,57 bzw. 0,52, für den FACES bei 0,59 bzw. 0,69, für den PAL-5 bei 0,86 bzw. 0,91, während die Werte des PANDA bei 0,94 bzw. 0,94 lagen.

4.3 Testung auf Normalverteilung

Tabelle 3 und 4 zeigen die Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests zur Überprüfung der Daten hinsichtlich ihrer Normalverteilung. Die Ergebnisse sind für jeden durchgeführten Untertest in Bezug auf die Statistik, die Freiheitsgrade (df) und die Signifikanz angegeben.

Das Signifikanzniveau ist auf 0,05 festgelegt. Die meisten Testvariablen weisen eine hohe Signifikanz auf und sind damit nicht normalverteilt. Nur die Untertests „FAS Gesamtwert“, „RWT-Wortflüssigkeit“ und „RWT-Wortflüssigkeit mit Kategorienwechsel“ zeigen sich normalverteilt. Die Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests rechtfertigen die Wahl nicht-parametrischer Tests zur weiteren Analyse der Daten.¹³²

Tabelle 3: Ergebnisse in der Testung auf Normalverteilung des KEX (Kolmogorov-Smirnov)

Untertest	Statistik	df	p
PAL-5			
Unmittelbarer Abruf	0,154	119	< 0,001***
Verzögerter Abruf	0,255	119	< 0,001***
FAS			
Gesamtwert	0,051	119	0,2
EET			
Gesamtwert	0,137	119	< 0,001***
TWIST A			
ohne Interferenz	0,169	119	< 0,001***
mit Interferenz	0,168	119	< 0,001***
TWIST B			
ohne Interferenz	0,178	119	< 0,001***
mit Interferenz	0,209	119	< 0,001***

Anmerkungen: zweiseitiger Test auf Signifikanz; *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$; df = Freiheitsgrade; EET = Emotions-Erkennungs-Test; FAS = Buchstabenflüssigkeit F-A-S; KEX = Kölner Exekutiv-Test; p = Signifikanz; PAL-5 = Paarassoziationslernen-5; TWIST A/B = Tier-Wort-Interferenz-Test Version A/B

Tabelle 4: Ergebnisse in der Testung auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov)

Test	Statistik	df	p
PANDA			
Unmittelbarer Abruf	0,157	117	< 0,001***
Verzögerter Abruf	0,232	117	< 0,001***
RWT			
Wortflüssigkeit	0,071	117	0,2
Wortflüssigkeit mit Kategorienwechsel	0,066	117	0,2
FACES			
Gesamtwert	0,152	117	< 0,001***
STROOP			
ohne Interferenz	0,163	117	< 0,001***
mit Interferenz	0,175	117	< 0,001***
TMT A			
Rohwert	0,218	117	< 0,001***
TMT B			
Rohwert	0,188	117	< 0,001***
Zahlenspanne			
vorwärts	0,178	117	< 0,001***
rückwärts	0,218	117	< 0,001***

Anmerkungen: zweiseitiger Test auf Signifikanz; *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$; df = Freiheitsgrade; p = Signifikanz; PANDA = Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest; STROOP = Farbwort-Interferenz-Test; TMT A/B = Trail Making Test Version A/B

4.4 Konvergente Validität

Die Ergebnisse der Korrelationen nach Spearman aus der Gesamtstichprobe werden in Tabelle 5 dargestellt. Die Korrelationen werden zwischen den Ergebnissen der Tests PAL-5, FAS, EET, TWIST A/B, sowie den Referenztests PANDA, RWT, FACES und STROOP berechnet.

Sowohl der unmittelbare Abruf als auch der verzögerte Abruf des PAL-5 korreliert signifikant mit dem unmittelbaren und verzögerten Abruf des PANDA ($r = 0,523$). Es handelt sich um eine mäßig-positive, signifikante Korrelation mit $p < 0,01$. Der FAS-Gesamtwert weist eine signifikante Korrelation mit dem RWT-Wortflüssigkeit ($r = 0,512$, $p < 0,01$) und dem Wortflüssigkeit mit Kategorienwechsel ($r = 0,681$, $p < 0,01$) auf. Die Korrelationen sind hierbei mäßig- und stark-positiv. Der EET-Gesamtwert korreliert signifikant mit dem FACES-Gesamtwert ($r = 0,612$, $p < 0,01$). Auch hier stellt sich die Korrelation stark-positiv dar. Die Ergebnisse des TWIST A ohne Interferenz zeigen eine starke signifikante Korrelation mit dem STROOP-Test ohne Interferenz ($r = 0,712$, $p < 0,01$). Die Ergebnisse mit Interferenz korrelieren ebenfalls stark signifikant mit dem STROOP-Test mit Interferenz ($r = 0,606$, $p < 0,01$). Der TWIST B weist ähnliche starke Korrelationen mit dem STROOP auf, jedoch ist die Korrelation mit Interferenz mäßig signifikant.

Tabelle 5: Ergebnisse in der Validierung des KEX (Korrelationen nach Spearman)
(Gesamtstichprobe $N = 125$)

	Panda		RWT		Faces	STROOP	
	Unmittelbarer Abruf	Verzögerter Abruf	Wortflüssigkeit	Wortflüssigkeit mit Kategorienwechsel	Gesamtwert	ohne Interferenz	mit Interferenz
PAL-5							
Unmittelbarer Abruf	0,523**						
Verzögerter Abruf		0,517**					
FAS							
Gesamtwert			0,512**	0,681**			
EET							
Gesamtwert					0,612**		
TWIST A							
ohne Interferenz						0,712**	
mit Interferenz							0,606**
TWIST B							
ohne Interferenz						0,663**	
mit Interferenz							0,555**

Anmerkungen: zweiseitiger Test auf Signifikanz; *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$; EET = Emotions-Erkennungs-Test; FAS = Buchstabenflüssigkeit F-A-S; KEX = Kölner Exekutiv-Test; p = Signifikanz; PAL-5 = Paarassoziationslernen-5; PANDA = Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest; STROOP = Farbwort-Interferenz-Test; TWIST A/B = Tier-Wort-Interferenz-Test Version A/B

4.5 Testung auf Signifikanz

Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests, der die Testergebnisse der beiden Gruppen auf Signifikanz untersucht, sind in Tabelle 6 und 7 dargestellt.

Es konnten signifikante Unterschiede zwischen der KG und den Parkinson-Patienten in allen Untertests nachgewiesen werden. Die Parkinson-Patienten schneiden im Vergleich zur KG signifikant schlechter ab. Ein hochsignifikanter Unterschied liegt bei den Untertests des KEX PAL5 (unmittelbarer und verzögerter Abruf), EET, TWIST A mit und ohne Interferenz und TWIST B mit Interferenz vor. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich zudem bei den Untertests FAS und TWIST B ohne Interferenz.

Bei den Referenz-Tests können ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei dem verzögerten Abruf des Pandas, dem RWT-Wortflüssigkeit und Wortflüssigkeit mit Kategorienwechsel und der Zahlenspanne rückwärts beobachtet werden. Hochsignifikante Ergebnisse liegen beim FACES, STROOP mit und ohne Interferenz, sowie TMT A und B vor. Die Ergebnisse des unmittelbaren Abrufs des Pandas und der Zahlenspanne vorwärts stellen sich zwar gering aber ebenfalls signifikant ($p < 0.05$) dar.

Tabelle 6: Ergebnisse in der Testung auf Signifikanz des KEX (Mann-Whitney-U-Test)

Untertest		KG	PD	p
PAL-5				
Unmittelbarer Abruf	1	11,6 (3,1)	1	< 0,001***
	2	12 (10;14)	2	
Verzögerter Abruf	1	4,3 (1,1)	1	< 0,001***
	2	5 (4;5)	2	
FAS				
Gesamtwert	1	47,1 (15,2)	1	0,002**
	2	46,5 (35;58,8)	2	
EET				
Gesamtwert	1	19,1 (3)	1	< 0,001***
	2	20 (18;21)	2	
TWIST A				
ohne Interferenz	1	41,3 (8,1)	1	< 0,001***
	2	38,5 (35;45,8)	2	
mit Interferenz	1	57 (16,1)	1	< 0,001***
	2	52,5 (47;62,8)	2	
TWIST B				
ohne Interferenz	1	45,5 (8,4)	1	0,001**
	2	43 (39,3;49)	2	
mit Interferenz	1	54,6 (10,2)	1	< 0,001***
	2	53,5 (47;58,8)	2	

Anmerkungen: zweiseitiger Test auf Signifikanz; *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$; ₁ *MW* (*SD*); ₂ *Median* (*IQR*); EET = Emotions-Erkennungs-Test; FAS = Buchstabenflüssigkeit F-A-S; *IQR* = Interquartile Range; KEX = Kölner Exekutiv-Test; KG = Kontrollgruppe; *MW* = Mittelwert; p = Signifikanz; PAL-5 = Paarassoziationslernen-5; PD = Patienten mit IPS; *SD* = Standardabweichung; TWIST A/B = Tier-Wort-Interferenz-Test Version A/B

Tabelle 7: Ergebnisse in der Testung auf Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test)

Test		KG	PD	<i>p</i>	
PANDA					
Unmittelbarer Abruf	1	8,6 (2,8)	1	7,3 (3,1)	0,028*
	2	9 (7;10)	2	7,5 (5;10)	
Verzögerter Abruf	1	3,1 (1,1)	1	2,3 (1,4)	0,001**
	2	3 (3;4)	2	2 (1;4)	
RWT					
Wortflüssigkeit	1	24,3 (5,4)	1	20,9 (6,6)	0,001**
	2	24 (21;28)	2	20 (17;24)	
Wortflüssigkeit mit Kategorienwechsel	1	14,7 (4,9)	1	11,3 (4,8)	0,002**
	2	15 (11;18)	2	12 (8;14)	
FACES					
Gesamtwert	1	21,2 (2,7)	1	19,1 (2,9)	< 0,001***
	2	22 (19,3;23)	2	19 (17;21)	
STROOP					
ohne Interferenz Zeit	1	31,8 (5,8)	1	40,6 (14,7)	< 0,001***
	2	30,8 (28,3;34)	2	36,5 (33;5)	
mit Interferenz Zeit	1	86,8 (44,5)	1	120,6 (51,6)	< 0,001***
	2	75,5 (65,3;90,5)	2	104,5 (82,3;140,5)	
TMT A					
Rohwert	1	33,7 (14)	1	61,9 (50,2)	< 0,001***
	2	30 (25;35,8)	2	47 (35;69,5)	
TMT B					
Rohwert	1	67 (26,8)	1	143,1 (90)	< 0,001***
	2	61 (50,3;75,5)	2	119 (78,5;186,5)	
Zahlenspanne					
vorwärts	1	6,8 (1,2)	1	6,4 (1,3)	0,042*
	2	7 (6;8)	2	7 (6;7)	
rückwärts	1	5 (1,4)	1	4,4 (1,2)	0,006**
	2	5 (4;6)	2	4 (4;5)	

Anmerkungen: zweiseitiger Test auf Signifikanz; *p* = Signifikanz; ****p* < 0,001, ***p* < 0,01, **p* < 0,05; ₁ *MW* (*SD*); ₂ *Median* (*IQR*); *IQR* = Interquartile Range; *KG* = Kontrollgruppe; *MW* = Mittelwert; *PANDA* = Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; *PD* = Patienten mit *IPS*; *RWT* = Regensburger Wortflüssigkeitstest; *SD* = Standardabweichung; *STROOP* = Farbwort-Interferenz-Test; *TMT A/B* = Trail Making Test Version A/B

5. Diskussion

5.1 Einführung in die Diskussion

Zur Erfassung der EF bei Parkinson-Patienten existieren bereits einige etablierte Verfahren. Darunter fallen sowohl ausführlichere Testbatterien als auch zeitökonomischere Testverfahren zur Erfassung von Teilkomponenten der EF.¹⁰³ Zu letzteren zählen beispielsweise der „Trail Making Test“¹³³, der „Interferenztest nach Stroop“ (deutsche Adaptation)¹³⁴, Untertests der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) „Arbeitsgedächtnis“¹³⁵, der „Tower of London“ (TOL)¹³⁶, die „Standardisierte Link'sche Probe“¹³⁷, der „Regensburger Wortflüssigkeitstest“¹¹⁷, die Untertests „Zahlenspanne“ und „visuelle Merkspanne“ rückwärts aus der „Wechsler Memory Scale Revised“¹¹⁹, sowie den „Wisconsin Card Sorting Test“ und seine Varianten.^{138,139} Teile der genannten Tests wurden in die Validierungsstudie des KEX integriert. Beispiele für etablierte, umfassendere Testbatterien stellen unter anderem das „Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome“¹⁴⁰ und das „Delis-Kaplan Executive Function System“¹⁴¹ dar. Die „Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery“ erfasst ebenfalls Teilaspekte von EF (darunter Arbeitsgedächtnis und planerisches Denken).¹⁴² Bei schwer beeinträchtigten Patienten stellt die „Frontal Assessment Battery“¹⁴³ ein geeignetes Instrument dar.

Obwohl mit den genannten Testverfahren und Testbatterien geeignete und etablierte Messinstrumente für EF vorliegen, gibt es dennoch bestehende Defizite. So werden häufig wesentliche Bestandteile der EF nicht mitabgedeckt, beispielsweise wird oftmals kein Verfahren zur Überprüfung der Inhibitionsleistung angewendet.¹⁴⁴ Zudem konnte gezeigt werden, dass Patienten in den bestehenden Testverfahren teilweise unauffällige Testergebnisse aufweisen obwohl sie in Alltagssituationen erhebliche Einschränkungen der EF erleben.¹⁴⁵

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, neben klinischen Testungen und Untersuchungen auch (Selbst-)Fragebögen in die Beurteilung zu integrieren.¹⁴⁶ Die meisten Fragebögen dienen der Identifikation und Einstufung des Schweregrads von Verhaltensauffälligkeiten bei Patienten nach einer Hirnschädigung. Einige von ihnen erfassen zusätzlich kognitive Einschränkungen. Dazu gehören das „Neuropsychiatrische Inventar“¹⁴⁷, der „Dysexecutive Questionnaire“¹⁴⁸ und das „Frontal Behavior Inventory“¹⁴⁹. Ein Nachteil vieler dieser Instrumente ist jedoch, dass sie oft nicht berücksichtigen, ob eine Verhaltens- oder Persönlichkeitsänderung tatsächlich eine Veränderung im Vergleich zum prämorbidem Zustand darstellt, sodass es dadurch zu einer Überschätzung der Symptome kommen kann. Ferner können unspezifische oder sehr allgemein formulierte Items ohne klare Beispiele zu Missverständnissen bei den Betroffenen führen¹⁰³, was zu einer verminderten Validität der Testbefunde führen kann.

Auch Tests zur Emotionserkennungsleistung stellen sinnvolle Messinstrumente in der Beurteilung exekutiver Verhaltensstörungen mit einer Beeinträchtigung sozio-emotionaler Prozesse dar, finden jedoch bis heute wenig Anwendung in der klinischen Praxis.¹⁵⁰

Der KEX wurde unter Berücksichtigung der Nachteile bereits bestehender Verfahren entwickelt und dessen Validierung stellt das Thema dieser Arbeit dar. Der KEX kombiniert verschiedene Instrumente zur Erfassung kognitiver dysexekutiver Störungen, deren Verhaltensauswirkungen sowie damit verbundene Einschränkungen in der Emotionserkennung. Er zeichnet sich durch eine zeiteffiziente Durchführung und einfache Handhabung aus, was eine schnelle und orientierende Beurteilung exekutiver Teilfunktionen ermöglicht.¹⁰³ Im Folgenden werden die Ergebnisse der Validierungsstudie aufgegriffen und diskutiert.

5.2 Interpretation und Reflektion der Ergebnisse

5.2.1. Soziodemografische Auswertung

Bei der Gegenüberstellung der soziodemografischen Charakteristika der beiden Testgruppen stellt sich eine im Mittel jüngere KG als Patientengruppe dar. Die Differenz von 5,4 Jahren (KG 60,6 Jahre, Patientengruppe 66 Jahre) ist einer der zu diskutierenden Faktoren, insbesondere da ein höheres Alter mit einem natürlichen Rückgang kognitiver Funktionen einhergeht¹⁵¹ und dadurch die Vergleichbarkeit der Testergebnisse beeinträchtigt sein könnte. Auch hinsichtlich der Geschlechterverteilung weisen beide Gruppen Unterschiede auf. Während in der Patientengruppe deutlich mehr Männer (71,6%) als Frauen (28,4%) vertreten sind, ist die Geschlechterverteilung in der KG ausgewogener mit einem Anteil von 54,5% Frauen. Eine Erklärung der männerdominierten Verteilung innerhalb der Parkinsongruppe liegt in der Tatsache, dass Parkinson häufiger bei Männern diagnostiziert wird.¹ Dennoch könnten geschlechtsspezifische Unterschiede in kognitiven Funktionen und bei der Krankheitsprogression die Ergebnisse beeinflussen. Eine weitere nach Geschlechtern separierte Analyse der Daten wäre daher sinnvoll, um geschlechtsspezifische Effekte zu untersuchen. Beide untersuchten Gruppen zeigen einen überwiegenden Anteil an Teilnehmern mit einem Bildungsniveau von 12 oder mehr Jahren (KG: 88,6%, Patienten: 86,4%). Der hohe Bildungsstand könnte auf ein "cognitive reserve"-Phänomen hinweisen, bei dem gebildetere Menschen trotz neurodegenerativer Erkrankungen eine bessere kognitive Leistung zeigen.¹⁵² Dieser Ansatz könnte eine Erklärung bieten, weshalb einige Parkinson-Patienten in einzelnen Tests vergleichsweise gut abgeschnitten haben. Sowohl in der KG als auch in der Patientengruppe lebt ein größerer Teil der Teilnehmer mit anderen Personen in einem Haushalt. In der KG liegt dieser Anteil bei 79,5%, in der Patientengruppe bei 74,1%. Der restliche Anteil der Teilnehmer lebt allein. Studien legen nahe, dass soziale Interaktionen

im täglichen Leben helfen können, kognitive Funktionen zu erhalten, insbesondere im höheren Alter.¹⁵³ Obwohl die Verteilung der Lebenssituation in beiden Gruppen ähnlich ist, zeigen Parkinson-Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse in den durchgeführten Testungen und weisen dadurch trotz sozialer Unterstützung kognitive Defizite auf. Daraus ergibt sich, dass die soziale Interaktion zwar eine Rolle spielen könnte, jedoch nicht ausreichenden Einfluss auf die kognitiven Funktionen ausweist, um die neurodegenerativen Effekte bei Parkinson vollständig zu kompensieren. Zudem könnten Parkinson-Patienten trotz des Zusammenlebens mit anderen Personen aufgrund der Krankheit eine erhöhte Isolation empfinden¹⁵⁴, was wiederum zu einer Verstärkung der kognitiven Defizite führen könnte. Weiterführend könnten in nachfolgenden Studien die Unterschiede kognitiver Defizite innerhalb der Patientengruppe getrennt für die alleinlebende Patientengruppe als auch für die mit anderen gemeinsam lebende Patientengruppe berücksichtigt werden. Dadurch kann der Effekt der Lebenssituation auf die kognitiven Funktionen abgeschätzt werden und eine Schlussfolgerung hinsichtlich der Gewichtung der eigentlichen Krankheitsprozesse, die zu exekutiven Dysfunktionen führen, versus den externen sozialen Faktoren abgeleitet werden. Die Ergebnisse der Erfassung der Mobilität zeigen einen Anteil an freien Fußgängern von 100% innerhalb der KG. Dies weist auf ein gutes Maß an körperlicher Mobilität und damit potenziell auch eine bessere allgemeine Gesundheit und geistige Leistungsfähigkeit innerhalb dieser Gruppe hin. In der Parkinson-Patientengruppe sind nur 75,3% freie Fußgänger. Weitere 9,9% der Patienten nutzen einen Gehstock oder Krücken, 13,6% verwenden einen Rollator und 1,2% sind auf einen Rollstuhl angewiesen. Diese Einschränkungen in der Mobilität könnten ursächlich sowohl in den motorischen Effekten der Erkrankung als auch in begleitenden kognitiven Defiziten begründet sein. Es gibt Hinweise darauf, dass körperliche Mobilität eng mit der kognitiven Gesundheit im Alter einhergeht, da körperliche Aktivität einen stimulierenden Effekt auf das Gehirn haben kann und somit unter Umständen eine neuroprotektive Wirkung aufweist.^{155,156} Auf der anderen Seite sind Einschränkungen in der Mobilität häufig mit einem Rückgang kognitiver Funktionen verbunden, da reduzierte körperliche Aktivität die Durchblutung und Neuroplastizität negativ beeinflussen kann. Regelmäßige körperliche Aktivität wird als wichtiger Schutzfaktor gegen den kognitiven Abbau im Alter angesehen.¹⁵⁷ Dadurch ergibt sich, dass die Mobilitätseinschränkungen bei Parkinson-Patienten den kognitiven Abbau beschleunigen, indem sie die Möglichkeit reduzieren, körperlich aktiv zu sein. Somit scheint eine eingeschränkte Mobilität bei Parkinson-Patienten sowohl eine direkte Folge der Krankheit als auch ein möglicher Risikofaktor für kognitive Defizite zu sein. Studien zeigen ebenfalls, dass Parkinson-Patienten mit schwereren motorischen Symptomen zusätzlich oft stärkere kognitive Einschränkungen haben¹⁵⁸, was wiederum den Zusammenhang der beiden Symptome verdeutlicht.

5.2.2. Reliabilität

Die Werte der Reliabilitätsberechnungen zeigen deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Tests. Für den EET fiel die Reliabilität eher niedrig aus, für den FACES-Test ebenfalls moderat, was auf eine geringe interne Konsistenz hinweist. Dies legt nahe, dass die Testitems untereinander nicht stark miteinander korrelieren. Ursächlich könnte die Erfassung unterschiedlicher Aspekte des untersuchten Konstrukts, sowie eine nicht optimale Qualität der Testfragen sein. Eine Verbesserung der Konstrukt-Qualität könnte somit eine höhere Reliabilität gewährleisten. Die Werte der Reliabilität des PANDA-Tests sind sehr hoch (nahe 1,0) und weisen somit eine starke interne Konsistenz auf. Dies zeigt, dass die Items des PANDA-Tests wiederum sehr stark miteinander korrelieren und somit mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zuverlässig dasselbe Konstrukt messen. Auch die Werte des PAL-5 sprechen mit über 0,85 für eine hohe interne Konsistenz und eine starke Korrelation der Items.¹⁵⁹

5.2.3. Normalverteilung

Die Ergebnisse der Berechnungen zur Normalverteilung zeigen, dass die Mehrheit der untersuchten Testvariablen keiner Normalverteilung entspricht. Dies konnte auch in anderen klinischen Studien zu neurologischen Erkrankungen wie dem IPS, beobachtet werden. Ursächlich dafür könnte die Heterogenität der untersuchten Patientengruppen sein, da diese unterschiedliche Krankheitsstadien und kognitive Defizite aufweisen, was zu einer Verzerrung der Verteilung führen kann.^{160,161} Der „FAS-Gesamtwert“ und die beiden Untertests des Regensburger Wortflüssigkeitstests (RWT), „Wortflüssigkeit“ und „Wortflüssigkeit mit Kategorienwechsel“, stellen einige der wenigen Variablen dar, die eine Normalverteilung der Daten zeigen. Diese Tests beleuchten neben kognitiver Flexibilität, semantischem Gedächtnis und EF auch die Planung und Steuerung sprachlicher Prozesse^{117,123}. Diese sind in den frühen Stadien des IPS seltener betroffen als die EF oder emotionale Erkennungsleistungen⁵, was einen Erklärungsansatz für die weniger starke Verzerrung innerhalb der Verteilung der Ergebnisse in diesen Tests darstellt. Aufgrund der Ergebnisse bezüglich der Normalverteilung kamen in weiteren Berechnungen nicht-parametrische Analyseverfahren zum Einsatz, da sie weniger anfällig für Verzerrungen durch Ausreißer oder ungleichmäßige Verteilungen sind¹⁶².

5.2.4. Konvergente Validität

Ein zentrales Ziel dieser Arbeit stellt die Validierung des KEX zur Erfassung der kognitiven Funktion und der Emotionserkennung bei Patienten mit IPS dar. Zur Überprüfung der konvergenten Validität des KEX wurden die Ergebnisse der Subtests mit etablierten neuropsychologischen Testverfahren verglichen. Dabei zeigten sich in allen Berechnungen

positiv-signifikante Korrelationen zwischen den Subtests des KEX und den entsprechenden bereits etablierten Verfahren. Die Ergebnisse sprechen für eine gute Validität des KEX, insbesondere in Hinblick auf die EF Inhibitionskontrolle, sprachlichen Fähigkeiten, kognitive Flexibilität und Emotionsverarbeitung. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse die Annahme, dass der KEX ein zuverlässiges Instrument zur Erfassung exekutiver Dysfunktionen und Defizite in der Emotionserkennung bei Parkinson-Patienten darstellt. Die starke Übereinstimmung im Vergleich mit etablierten Tests bestätigt die Validität des KEX und seine Eignung als diagnostisches Werkzeug in der klinischen Praxis.

5.2.5. Signifikanz

Die Testung auf Signifikanz wurde mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Resultate stellen ein zentrales Ergebnis der Studie dar. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der KG und den Parkinson-Patienten hinsichtlich ihrer Leistungen in den neuropsychologischen Testungen, wobei die Parkinsonkohorte im Vergleich zur KG in allen untersuchten Testvariablen signifikant schlechter abschnitt. Insbesondere bei den Untertests des KEX wurden hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,001$) bei nahezu allen Untertests KEX (PAL-5 (mit unmittelbarem und verzögertem Abruf), EET, TWIST A und B (A mit und ohne Interferenz, B mit Interferenz)) zwischen den Kohorten festgestellt. Die klinische Relevanz ist somit für die charakteristischen kognitiven Defizite bei IPS¹⁰, die mit dem KEX abgebildet werden, gegeben.¹⁰³

Die signifikanten Gruppenunterschiede im PAL-5 Test spiegeln die durch den Test untersuchten Schwierigkeiten von Parkinson-Patienten wider, neue Assoziationen zu lernen und abzurufen. Dies weist auf Defizite im Teilbereich Inhibitionsleistung der EF und dem Arbeitsgedächtnis hin.¹⁰³

Mittels TWIST-Test wird die Inhibitionsleistung gemessen. Die signifikant schlechteren Ergebnisse der Parkinson-Patienten zeigen deren Schwierigkeiten bei der Inhibition irrelevanter Informationen und der kognitiven Kontrolle und stellen typische Zeichen von frontalen Dysfunktionen bei Parkinson dar.⁹

Die Ergebnisse des EETs zeigen, dass an Parkinson Erkrankte größere Schwierigkeiten haben, Emotionen in Gesichtern zu erkennen. Dies unterstützt die Annahme, dass auch die emotionale Verarbeitung und die soziale Kognition bei IPS beeinträchtigt sind.^{154,163} Die Ergebnisse könnten auf eine Dysfunktion des limbischen Systems hindeuten. Dabei ist insbesondere die Amygdala zu nennen, die für die Erkennung von Emotionen zuständig ist.¹⁵⁰ Auch in anderen Studien, in denen das kognitive Profil von Parkinson-Patienten erfasst wurde, kam der Mann-Whitney-U-Test zur Analyse der nicht-normalverteilten Daten zur Anwendung. In der Studie von Muslimović et al. konnten signifikante Unterschiede zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen in Bezug auf kognitive Leistungen, insbesondere

im Bereich der EF und der Gedächtnisleistung gezeigt werden. Auch hier waren die Ergebnisse überwiegend hochsignifikant. Sowohl in der Studie von Muslimović et al. als auch in der Studie dieser Arbeit konnten diese Defizite mit signifikanter Effektstärke als Hauptmerkmale der kognitiven Beeinträchtigung bei Parkinson identifiziert werden. Muslimović et al. betonen dabei die besonders ausgeprägten Gedächtnisdefizite beim unmittelbaren und verzögerten Abruf, während die vorliegende Studie sich stärker auf die EF (Inhibitionskontrolle und Flexibilität) fokussiert. Anders als die in dieser Arbeit präsentierte Studie, schließt die Studie von Muslimović et al. jedoch ausschließlich neu-diagnostizierte Parkinson-Patientin ein, während in der vorliegenden Studie Patienten mit bereits diagnostiziertem IPS teilnahmen.¹⁶⁴ Dies könnte erklären, warum die kognitiven Defizite in der vorliegenden Studie insgesamt stärker ausgeprägt sind. Zusätzlich wurden in der vorliegenden Studie mehr Tests angewandt, die speziell auf EF und Emotionserkennung abzielen, was zu detaillierteren Ergebnissen in diesen Bereichen führte.

5.2.6. Stärken und Limitationen der Studie

Eine der Stärken der Studie ist ihr Studiendesign, als multizentrische, nicht-interventionelle Querschnittsstudie. Durch die Datenerhebung an verschiedenen Kliniken konnte eine breite und diverse Stichprobenpopulation generiert werden, welche die Generalisierbarkeit der Ergebnisse erhöhte und zur Minimierung von Verzerrungen durch regionale oder institutionelle Faktoren beitrug. Positiv hervorzuheben ist ebenfalls die hohe Anzahl an Testverfahren, die in die Studie inkludiert wurden, und die damit einhergehende breite Erfassung kognitiver Defizite, sowie der Einsatz bereits bewährter neurologischer Testverfahren. Die Studie verwendet eine Vielzahl etablierter neuropsychologischer Tests zur Erfassung kognitiver Funktionen, wie EF und Emotionserkennung. Dazu zählen unter anderem der Regensburger Wortflüssigkeitstest, Trail Making Test und der Farbwort-Interferenz-Test (STROOP), welche sich in der neuropsychologischen Diagnostik bereits bewährt haben und valide Ergebnisse liefern.^{117,133,134} Das breites Testspektrum, erhöht die Aussagekraft der gesamten Validierung und bietet dadurch einen breiten, ganzheitlichen Überblick über die exekutiven Defizite bei der Parkinson-Erkrankung.

Dennoch weist die Studie auch Limitationen auf. Das zuvor positiv hervorgehobene Querschnittsdesign der Studie stellt ebenso eine Limitation dar. Dieses stellt zwar ein effizientes Design für einen Vergleich verschiedener Gruppen dar, liefert aber lediglich eine Momentaufnahme der kognitiven Leistungen und erlaubt dadurch keine Aussage über die zeitliche Entwicklung von exekutiven Defiziten bei Parkinson-Patienten. Längsschnittstudien eignen sich besonders, um den Verlauf kognitiver Verschlechterung und die Wirksamkeit therapeutischer Interventionen zu erfassen.¹⁶⁵ Auch limitiert die fehlende Erfassung des prämorbidem Niveaus die Beurteilbarkeit der kognitiven Verfassung der Patienten. Die

klinischen Tests zur Erfassung der EF treffen keine Aussage darüber, ob die gemessenen Defizite eine Verschlechterung gegenüber dem prämorbidem Niveau darstellen. Zudem repräsentiert der Fragebogen lediglich das subjektive Empfinden des Patienten und liefert dabei keine Objektivität in Hinblick auf Funktionseinschränkungen und deren Verlauf. Dadurch kann es möglicherweise zu einer Überschätzung der kognitiven Beeinträchtigungen des Patienten kommen. Auch hier fehlt der Vergleich zum prämorbidem Niveau. Daher sollte in Zukunft untersucht werden, ob eine Erhebung des KEX zu mehreren verschiedenen Zeitpunkten den Krankheitsverlauf widerspiegeln kann. Somit könnten einzelne Stadien miteinander verglichen werden. Eine weitere Schwäche stellt die geringe Stichprobengröße und deren Verteilung dar (81 Patienten mit Parkinson und 44 Kontrollpersonen). Daher wären weitere Analysen mit einer größeren Stichprobe sinnvoll, um statistisch robustere Ergebnisse zu erzielen. Dies schließt insbesondere eine Untergruppenanalyse ein, anhand dessen man geschlechterspezifische oder sozio-demografische Unterschiede vergleichen kann. Aufgrund der eher ungleichen Zusammensetzung der Gesamtstichprobe, durch den Einschluss von deutlich mehr Patienten als Kontrollpersonen in die Analysen, kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Auch können beispielsweise soziodemografische Unterschiede, wie die ungleiche Geschlechterverteilung in der Patientengruppe (71,6% männlich), die Generalisierbarkeit der Ergebnisse beeinträchtigen. Auf der anderen Seite repräsentiert eine überwiegend männliche Stichprobe die Geschlechterverteilung hinsichtlich der Prävalenz der Erkrankung.¹ Auch stellt sich durch die Testung unter standardisierten Bedingungen die Frage, ob dies eine Repräsentation der Alltagsbedingungen darstellt. Die Untersuchung der EF erfolgte unter stark strukturierten und kontrollierten Bedingungen, was folglich dazu führen kann, dass bestimmte Alltagsdefizite im klinischen Setting nicht offensichtlich werden. Burgess et al. konnten zeigen, dass die exekutive Leistungsfähigkeit in realen und komplexen Alltagssituationen oft versagt, während die Tests unter Laborbedingungen unauffällig ausfallen. Dies könnte auch in dieser Studie eine Rolle spielen und somit zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.¹⁴⁴

Obwohl der EET und FACEs zur Messung der Emotionserkennungsleistung angewandt wurden, bewerten sie nur grundlegende emotionale Verarbeitungsprozesse^{103,122}, während soziale Kognition und komplexe sozio-emotionale Prozesse, die in der Alltagsbewältigung entscheidend sind, nur in begrenztem Umfang erfasst werden.¹⁶⁶ Dennoch bieten sie, in zeitökonomischer Hinsicht, eine solide Grundlage, um erste Anhaltspunkte zu emotionalen Defiziten zu gewinnen, die durch ergänzende Tests weiter differenziert werden könnten.

5.3 Implikation für Praxis und Forschung

Die Ergebnisse dieser Validierungsstudie liefern wichtige Implikationen für die klinische Praxis und unterstreichen die Eignung des KEX als diagnostisches Instrument zur Erfassung

kognitiver Defizite bei Parkinson-Patienten. EF wie Inhibitionskontrolle, kognitive Flexibilität und emotionale Erkennungsleistung, die im täglichen Leben der Patienten von hoher Relevanz sind, können mittels KEX erfasst werden.¹⁶⁷ Er liefert dadurch eine wertvolle Ergänzung zu bestehenden diagnostischen, neuropsychiatrischen Testverfahren. Die Ergebnisse verdeutlichen ferner die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnose und eines daraus resultierenden frühen Therapiebeginns. Durch ein frühes Monitoring der kognitiven Funktionen kann bereits zu einem frühen Zeitpunkt innerhalb des Krankheitsverlaufs ein umfangreiches multidisziplinäres Therapiekonzept eingeleitet werden. Dabei können die individuellen kognitiven Defizite des einzelnen Patienten gezielt adressiert werden. Eine Verbesserung der kognitiven Symptomatik steigert die Lebensqualität der Patienten deutlich und verbessert oder erhält die Alltagskompetenz.^{166,168,169}

Zukünftige weitere Forschung sollte darauf abzielen, die langfristige Entwicklung der EF zu erfassen und zu untersuchen, um den kognitiven Abbau bei Parkinson-Patienten besser dokumentieren zu können. Dafür würde sich beispielsweise eine Validierung des KEX mittels Längsschnittstudie eignen. Zudem könnte der Zusammenhang zwischen EF und anderen klinischen Parametern, wie motorischen und NMS, weiter erforscht werden. Zukünftige Studien könnten außerdem untersuchen, ob der KEX für verschiedene Patientengruppen angepasst werden sollte (z.B. abhängig von Alter, Geschlecht oder Bildungsniveau).

Der KEX könnte im klinischen Kontext in verschiedenen Bereichen zur Anwendung kommen. Im Rahmen einer Parkinson-Komplex-Behandlung könnte die rehabilitative Versorgung von Patienten mit IPS von der Durchführung und den Ergebnissen des KEX profitieren. Ebenso könnte er bei der Entwicklung nicht-medikamentöser Interventionen, wie kognitiven Trainingsprogrammen, eingesetzt werden, um eine gezielte, an die Einschränkungen angepasste Therapie zu entwickeln. Im Verlauf könnte der KEX potenziell auch für weitere Parkinson-Syndrome oder sogar andere neurodegenerative Erkrankungen mit exekutiven Störungen validiert werden, um seine Anwendbarkeit und Relevanz zu erweitern.

5.4 Fazit zur Hypothese

Die Ergebnisse dieser Studie stützen die Validität und Zuverlässigkeit des KEX als diagnostisches Instrument zur Erfassung exekutiver Dysfunktionen bei IPS. Die signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten und die starken Korrelationen mit etablierten Testverfahren unterstreichen die klinische Relevanz des KEX in der neuropsychologischen Testung und liefern wertvolle Erkenntnisse für zukünftige diagnostische und therapeutische Ansätze. Die H_1 -Hypothese konnte im Rahmen dieser Arbeit bestätigt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Revue Neurologique* 2016; **172**(1): 14-26.
2. Tysnes O-B, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 2017; **124**(8): 901-5.
3. Ceballos-Baumann A. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS). *Klinische Neurologie* 2020: 1293-324.
4. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2016; **22**: S119-S22.
5. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2009; **24**(15): 2175-86.
6. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2010; **9**(12): 1200-13.
7. Diamond A. Executive functions. *Annual review of psychology* 2013; **64**(1): 135-68.
8. Lehto JE, Juujärvi P, Kooistra L, Pulkkinen L. Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British journal of developmental psychology* 2003; **21**(1): 59-80.
9. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive psychology* 2000; **41**(1): 49-100.
10. Kudlicka A, Clare L, Hindle JV. Executive functions in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Movement disorders* 2011; **26**(13): 2305-15.
11. Godefroy O, Azouvi P, Robert P, et al. Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Annals of neurology* 2010; **68**(6): 855-64.
12. SV M, Munte T. Störungen von Exekutivfunktionen. *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie Heidelberg: Spektrum* 2009.
13. Goetz CG. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2011; **1**(1).
14. Poewe W. The natural history of Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2006; **253**(7): vii2-vii6.
15. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet* 2015; **386**(9996): 896-912.
16. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *European Journal of Neurology* 2020; **27**(1): 27-42.
17. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurologic Clinics* 2016; **34**(4): 955-65.
18. Thümler R. Einteilung der Parkinson-Syndrome. *Morbus Parkinson: Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2002: 41-3.
19. Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's disease and movement disorders*: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
20. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. *Duale Reihe Neurologie*: Georg Thieme Verlag; 2013.
21. Braak H, Del Tredici K. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology* 2008; **70**(20): 1916-25.
22. Braak H, Rüb U, Braak E. Neuroanatomie des Morbus Parkinson Veränderungen des neuronalen Zytoskeletts in nur wenigen für den Krankheitsprozess empfänglichen Nervenzelltypen führen zur progredienten Zerstörung umschriebener Bereiche des limbischen und des motorischen Systems: Veränderungen des neuronalen Zytoskeletts in nur wenigen für den Krankheitsprozess empfänglichen Nervenzelltypen führen zur progredienten Zerstörung umschriebener Bereiche des limbischen und des motorischen Systems. *Der Nervenarzt* 2000; **71**: 459-69.
23. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research* 2004; **318**: 121-34.

24. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Steur ENJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging* 2003; **24**(2): 197-211.
25. Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *Journal of neurology* 2000; **247**: II3-II10.
26. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry* 2016; **139**: 318-24.
27. Mumenthaler M, Mattle H. Kurzlehrbuch Neurologie: 119 Tabellen: Thieme; 2015.
28. Kreitzer AC, Malenka RC. Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron* 2008; **60**(4): 543-54.
29. Hacke W. Krankheiten der Basalganglien. Neurologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010: 529-62.
30. Konczak J, Winter L. Grundlagen zur Neurophysiologie der Motorik. Bewegung, Training, Leistung und Gesundheit: Handbuch Sport und Sportwissenschaft: Springer; 2023: 205-22.
31. Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Progress in neurobiology* 2000; **62**(1): 63-88.
32. Wirdefeldt K, Adami H-O, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European journal of epidemiology* 2011; **26**: 1-58.
33. Schapira AHV. Etiology and Pathogenesis of Parkinson Disease. *Neurologic Clinics* 2009; **27**(3): 583-603.
34. Wen M, Zhou B, Chen Y-H, et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis. *PloS one* 2017; **12**(3): e0173731.
35. Lee C, Schulzer M, Mak E, Hammerstad J, Calne S, Calne D. Patterns of asymmetry do not change over the course of idiopathic parkinsonism: implications for pathogenesis. *Neurology* 1995; **45**(3): 435-9.
36. Gibb W, Lees A. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1988; **51**(6): 745-52.
37. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry* 1992; **55**(3): 181-4.
38. Ling H, Massey LA, Lees AJ, Brown P, Day BL. Hypokinesia without decrement distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Brain* 2012; **135**(4): 1141-53.
39. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 2001; **124**(11): 2131-46.
40. Moustafa AA, Chakravarthy S, Phillips JR, et al. Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2016; **68**: 727-40.
41. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *The Lancet* 2004; **363**(9423): 1783-93.
42. Toth C, Rajput M, Rajput AH. Anomalies of asymmetry of clinical signs in parkinsonism. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2004; **19**(2): 151-7.
43. Deuschl G, Papengut F, Hellriegel H. The phenomenology of parkinsonian tremor. *Parkinsonism & related disorders* 2012; **18**: S87-S9.
44. Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, Toni I, Bloem BR. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? *Brain* 2012; **135**(11): 3206-26.
45. Ferreira-Sánchez MdR, Moreno-Verdú M, Cano-de-La-Cuerda R. Quantitative measurement of rigidity in Parkinson's disease: a systematic review. *Sensors* 2020; **20**(3): 880.
46. Kim SD, Allen NE, Canning CG, Fung VS. Postural instability in patients with Parkinson's disease: Epidemiology, pathophysiology and management. *CNS drugs* 2013; **27**: 97-112.
47. Kim H-S, Cheon S-M, Seo J-W, Ryu H-J, Park K-W, Kim JW. Nonmotor symptoms more closely related to Parkinson's disease: Comparison with normal elderly. *Journal of the Neurological Sciences* 2013; **324**(1): 70-3.

48. Krishnan S, Sarma G, Sarma S, Kishore A. Do nonmotor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging? *Movement Disorders* 2011; **26**(11): 2110-3.
49. Jost W. Nichtmotorische Symptome beim Morbus Parkinson. *Der Nervenarzt* 2017; **88**(8).
50. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: A clinicopathological study. *Movement Disorders* 2008; **23**(1): 101-6.
51. Bartsch T, Berg D, Heneka M, Leyboldt F. Parkinson- und Alzheimer-Erkrankung als Systemerkrankungen. *Der Nervenarzt* 2023; **94**(10): 875-84.
52. Weerkamp NJ, Tissingh G, Poels PJE, et al. Nonmotor Symptoms in Nursing Home Residents with Parkinson's Disease: Prevalence and Effect on Quality of Life. *Journal of the American Geriatrics Society* 2013; **61**(10): 1714-21.
53. Baig F, Lawton M, Rolinski M, et al. Delineating nonmotor symptoms in early Parkinson's disease and first-degree relatives. *Movement Disorders* 2015; **30**(13): 1759-66.
54. Schapira AH, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience* 2017; **18**(7): 435-50.
55. Valkovic P, Minar M, Singliarova H, et al. Pain in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study of Its Prevalence, Types, and Relationship to Depression and Quality of Life. *PLOS ONE* 2015; **10**(8): e0136541.
56. Pfeiffer RF. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics* 2020; **17**(4): 1464-79.
57. Pfister F. Blasenstörungen bei Parkinson-Syndromen. *Nervenheilkunde* 2016; **35**(04): 214-21.
58. Coon EA, Low PA. Thermoregulation in Parkinson disease. *Handbook of clinical neurology* 2018; **157**: 715-25.
59. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2006; **5**(6): 525-35.
60. Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review. *Journal of neuropsychology* 2013; **7**(2): 193-224.
61. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegenerative diseases* 2012; **11**(2): 79-92.
62. Drechsler R. Exekutive Funktionen. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 2007; **18**(3): 233-48.
63. Norman DA, Shallice T. Attention to action: Willed and automatic control of behavior. *Consciousness and self-regulation: Advances in research and theory volume 4*: Springer; 1986: 1-18.
64. Evans J. Rehabilitation of executive deficits. *Neuropsychological rehabilitation: Theory and practice* 2003: 53-70.
65. Miller BL, Cummings JL. The human frontal lobes: Functions and disorders: Guilford Publications; 2017.
66. Lawson R, Yarnall A, Johnston F, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease: impact on quality of life of carers. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2017; **32**(12): 1362-70.
67. Godefroy O, Martinaud O, Narme P, et al. Dysexecutive disorders and their diagnosis: A position paper. *Cortex* 2018; **109**: 322-35.
68. Müller S, Klein T, Neurologie DGf. Diagnostik und Therapie von exekutiven Dysfunktionen bei neurologischen Erkrankungen, S2e-Leitlinie, 2019. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Verfügbar unter www.dgn.org/leitlinien* 2019.
69. Gray HM, Tickle-Degnen L. A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2010; **24**(2): 176.
70. Narme P, Roussel M, Mouras H, Krystkowiak P, Godefroy O. Does impaired socioemotional functioning account for behavioral dysexecutive disorders? Evidence from a transnosological study. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 2017; **24**(1): 80-93.
71. Narme P, Mouras H, Roussel M, Devendeville A, Godefroy O. Assessment of socioemotional processes facilitates the distinction between frontotemporal lobar degeneration

- and Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2013; **35**(7): 728-44.
72. Elamin M, Pender N, Hardiman O, Abrahams S. Social cognition in neurodegenerative disorders: a systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2012; **83**(11): 1071-9.
73. Almondes KMd, Júnior FWNH, Leonardo MEM, Alves NT. Facial emotion recognition and executive functions in insomnia disorder: An exploratory study. *Frontiers in psychology* 2020; **11**: 502.
74. Henry JD, Phillips LH, Crawford JR, Ietswaart M, Summers F. Theory of mind following traumatic brain injury: The role of emotion recognition and executive dysfunction. *Neuropsychologia* 2006; **44**(10): 1623-8.
75. Muñoz Ladrón de Guevara C, Reyes del Paso GA, Fernández-Serrano MJ, Duschek S. Facial emotion recognition and executive functions in fibromyalgia. *Pain Medicine* 2021; **22**(7): 1619-29.
76. Yang C, Zhang T, Li Z, et al. The relationship between facial emotion recognition and executive functions in first-episode patients with schizophrenia and their siblings. *BMC psychiatry* 2015; **15**: 1-8.
77. Wright M, Burns R, Geffen G, Geffen L. Covert orientation of visual attention in Parkinson's disease: An impairment in the maintenance of attention. *Neuropsychologia* 1990; **28**(2): 151-9.
78. Bialystok E, Craik FI, Stefurak T. Planning and task management in Parkinson's disease: Differential emphasis in dual-task performance. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2008; **14**(2): 257-65.
79. Poliakoff E, O'Boyle DJ, Moore AP, McGlone FP, Cody FWJ, Spence C. Orienting of attention and Parkinson's disease: tactile inhibition of return and response inhibition. *Brain* 2003; **126**(9): 2081-92.
80. Del Pino R, Acera M, Murueta-Goyena A, et al. Visual dysfunction is associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2021; **92**: 22-5.
81. Nieto-Escamez F, Obrero-Gaitán E, Cortés-Pérez I. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain Sciences* 2023; **13**(8): 1173.
82. Schrepf W, Reichmann H. Schlafstörungen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. *InFo Neurologie & Psychiatrie* 2017; **19**: 38-49.
83. Höglinger G. TC, et al. Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie: Online; 2023.
84. Marsili L, Rizzo G, Colosimo C. Diagnostic criteria for Parkinson's disease: from James Parkinson to the concept of prodromal disease. *Frontiers in neurology* 2018; **9**: 156.
85. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders* 2015; **30**(12): 1591-601.
86. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry* 2008; **79**(4): 368-76.
87. Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology* 2019; **15**(4): 234-42.
88. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology* 2006; **5**(3): 235-45.
89. Adam H, Gopinath SC, Md Arshad M, et al. An update on pathogenesis and clinical scenario for Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *3 Biotech* 2023; **13**(5): 142.
90. Aradi SD, Hauser RA. Medical management and prevention of motor complications in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics* 2020; **17**(4): 1339-65.
91. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *Jama* 2014; **311**(16): 1670-83.
92. de Bie RM, Clarke CE, Espay AJ, Fox SH, Lang AE. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. *The Lancet Neurology* 2020; **19**(5): 452-61.
93. Lill C, Klein C. Epidemiologie und Ursachen der Parkinson-Erkrankung. *Der Nervenarzt* 2017; **88**(4).
94. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2020; **91**(8): 795-808.

95. Wang JTW, Rodrigo AC, Patterson AK, et al. Enhanced Delivery of Neuroactive Drugs via Nasal Delivery with a Self-Healing Supramolecular Gel. *Advanced Science* 2021; **8**(14): 2101058.
96. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *Jama* 2020; **323**(6): 548-60.
97. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)* 2014; **6**(1): 65-74.
98. Erasmi R, Deuschl G, Witt K. Tiefe Hirnstimulation bei Morbus Parkinson: wann und für wen? *Der Nervenarzt* 2014; **85**(2): 137-46.
99. Pfister R, Demmel W. Tiefe Hirnstimulation beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. *Nervenheilkunde* 2021; **40**(10): 786-93.
100. H. Jost W, Fokkens J. Pumpentherapie bei fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom: Charakterisierung des Intestinalgels Levodopa-Entacapon-Carbidopa. *DNP–Die Neurologie & Psychiatrie* 2022; **23**(6): 34-9.
101. Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs & aging* 2004; **21**: 687-709.
102. Bloem BR, de Vries NM, Ebersbach G. Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2015; **30**(11): 1504-20.
103. Scheffels JF, Kräling H, Jeschke M, Kalbe E, Kessler J. Erfassung exekutiver Funktionsstörungen mit dem Kölner-Exekutiv-Test. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 2022; **33**(2): 71-83.
104. Bühner M. Einführung in die Test-und Fragebogenkonstruktion: Pearson Deutschland GmbH; 2011.
105. Schafer JL, Graham JW. Missing data: our view of the state of the art. *Psychological methods* 2002; **7**(2): 147.
106. Parzen M, Lipsitz S, Metters R, Fitzmaurice G. Correlation when data are missing. *Journal of the Operational Research Society* 2010; **61**(6): 1049-56.
107. Altman D, Machin D, Bryant T, Gardner M. Statistics with confidence: confidence intervals and statistical guidelines: John Wiley & Sons; 2013.
108. Sunderland KM, Beaton D, Fraser J, et al. The utility of multivariate outlier detection techniques for data quality evaluation in large studies: an application within the ONDRI project. *BMC Med Res Methodol* 2019; **19**(1): 102.
109. Bortz J, Döring N. Forschungsmethoden und evaluation: für human-und sozialwissenschaftler: Springer-Verlag; 2013.
110. Tavakol M, Dennick R. Making sense of Cronbach's alpha. *International journal of medical education* 2011; **2**: 53.
111. Kline P. An easy guide to factor analysis: Routledge; 2014.
112. Nunally J, Bernstein L. Psychometric Theory. New York: MacGrow-Hill Higher. INC; 1994.
113. DeVellis RF, Thorpe CT. Scale development: Theory and applications: Sage publications; 2021.
114. Field A. Discovering statistics using IBM SPSS statistics: Sage publications limited; 2024.
115. Wiesing U, Ehni H-J. Die Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes–Ethische Grundsätze für die Forschung am Menschen. *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen* 2014: 517-24.
116. Bhidayasiri R, Tarsy D, Bhidayasiri R, Tarsy D. Parkinson's disease: Hoehn and Yahr scale. *Movement disorders: a video atlas: a video atlas* 2012: 4-5.
117. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. Regensburger wortflüssigkeits-test: RWT: Hogrefe, Verlag für Psychologie; 2000.
118. Specka M, Weimar C, Stang A, et al. Trail making test normative data for the German older population. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2022; **37**(1): 186-98.
119. Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J. Wechsler Gedächtnis Test-Revidierte Fassung (WMS-R). *Bern: Huber* 2000.
120. Bäumler Gn. Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop Handanweisung. Göttingen: Verlag für Psychologie Hogrefe; 1984.

121. Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, et al. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism & related disorders* 2008; **14**(2): 93-101.
122. Ebner NC, Riediger M, Lindenberger U. FACES—A database of facial expressions in young, middle-aged, and older women and men: Development and validation. *Behavior research methods* 2010; **42**: 351-62.
123. Patterson J. F-A-S Test. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, eds. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, NY: Springer New York; 2011: 1024-6.
124. Gauggel S, Schultze U, Sesek E, Schoof-Tams K. Marburger Kompetenz-Skala (MKS). *Fachbereich Psychologie der Universität, Marburg* 1998.
125. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The PDQ-8: Development and validation of a short-form Parkinson's Disease Questionnaire. *Psychology & Health* 1997; **12**(6): 805-14.
126. Stehlik-Barry K, Babinec AJ. *Data analysis with IBM SPSS statistics*: Packt Publishing Ltd; 2017.
127. Berger VW, Zhou Y. Kolmogorov–smirnov test: Overview. *Wiley statsref: Statistics reference online* 2014.
128. McKnight PE, Najab J. Mann-Whitney U Test. *The Corsini encyclopedia of psychology* 2010: 1-.
129. Hauke J, Kossowski T. Comparison of values of Pearson's and Spearman's correlation coefficients on the same sets of data. *Quaestiones geographicae* 2011; **30**(2): 87-93.
130. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. *Statistical methods in medical research*: John Wiley & Sons; 2008.
131. Spearman C. The proof and measurement of association between two things. *The American journal of psychology* 1987; **100**(3/4): 441-71.
132. Lilliefors HW. On the Kolmogorov-Smirnov test for normality with mean and variance unknown. *Journal of the American Statistical Association* 1967; **62**(318): 399-402.
133. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills* 1958; **8**(3): 271-6.
134. Bäuml G, Stroop J. Farbe-Wort-Interferenztest nach JR Stroop (FWIT): Hogrefe, Verlag für Psychologie; 1985.
135. Zimmermann P, Fimm B. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung:(TAP): Psytest; 1992.
136. Phillips LH, Wynn V, McPherson S, Gilhooly K. Mental planning and the Tower of London task. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A* 2001; **54**(2): 579-97.
137. Metzler P. Standardisierte Link'sche Probe: SLP; ein Würfel-Konstruktions-Test zur Beurteilung exekutiver Funktionen; Manual: Hogrefe; 2012.
138. Heaton RK. Wisconsin card sorting test. *Psychological assessment resources* 1981.
139. Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976; **12**(4): 313-24.
140. Wilson B, Alderman N, Burgess P, Emslie H, Evans J. Behavioural assessment of the Dysexecutive Syndrome, Thames Valley Test Company, Bury St. *Edmunds, UK* 1996.
141. Delis DC. Delis-Kaplan executive function system (D-KEFS): psychological corporation. *San Antonio, TX* 2001.
142. Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, McInnes L, Rabbitt P. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 1994; **5**(5): 266-81.
143. Benke T, Karner E, Delazer M. FAB-D: German version of the frontal assessment battery. *Journal of neurology* 2013; **260**: 2066-72.
144. Burgess PW, Alderman N, Evans J, Emslie H, Wilson BA. The ecological validity of tests of executive function. *Journal of the international neuropsychological society* 1998; **4**(6): 547-58.
145. Stuss DT, Levine B. Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annual review of psychology* 2002; **53**(1): 401-33.

146. Mattes-von Cramon G, Karnath H, Hartje W, Ziegler W. Exekutive Dysfunktion. *Kognitive Neurologie Thieme, Stuttgart* 2006.
147. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; **44**(12): 2308-.
148. Wilson BA, Evans JJ, Alderman N, Burgess PW, Emslie H. Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome. *Methodology of frontal and executive function: Routledge; 2004: 240-51.*
149. Kertesz A, Davidson W, Fox H. Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1997; **24**(1): 29-36.
150. Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Current opinion in neurobiology* 2002; **12**(2): 169-77.
151. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of aging* 2009; **30**(4): 507-14.
152. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009; **47**(10): 2015-28.
153. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *The Lancet Neurology* 2004; **3**(6): 343-53.
154. Prenger MT, Madray R, Van Hedger K, Anello M, MacDonald PA. Social symptoms of Parkinson's disease. *Parkinson's disease* 2020; **2020**(1): 8846544.
155. Lautenschlager NT, Cox KL, Ellis KA. Physical activity for cognitive health: what advice can we give to older adults with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment? *Dialogues in clinical neuroscience* 2019; **21**(1): 61-8.
156. Bohplian S. Physical Activity, Perceive Benefits and Barriers to Exercise, and Executive Function in Elderly: University of Illinois at Chicago; 2023.
157. De Silva NA, Gregory MA, Venkateshan SS, Verschoor CP, Kuspinar A. Examining the association between life-space mobility and cognitive function in older adults: a systematic review. *Journal of Aging Research* 2019; **2019**(1): 3923574.
158. Mack J, Marsh L. Parkinson's Disease: Cognitive Impairment. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2017; **15**(1): 42-54.
159. Pronk T, Molenaar D, Wiers RW, Murre J. Methods to split cognitive task data for estimating split-half reliability: A comprehensive review and systematic assessment. *Psychonomic Bulletin & Review* 2022; **29**(1): 44-54.
160. Tarakad A, Jankovic J. Diagnosis and management of Parkinson's disease. *Seminars in neurology*; 2017: Thieme Medical Publishers; 2017. p. 118-26.
161. Titova N, Padmakumar C, Lewis SJ, Chaudhuri KR. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *Journal of Neural Transmission* 2017; **124**: 907-14.
162. Conover W. Practical nonparametric statistics: John Wiley & Sons, Inc; 1999.
163. Narme P, Mouras H, Roussel M, Duru C, Krystkowiak P, Godefroy O. Emotional and cognitive social processes are impaired in Parkinson's disease and are related to behavioral disorders. *Neuropsychology* 2013; **27**(2): 182.
164. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005; **65**(8): 1239-45.
165. Ployhart RE, Vandenberg RJ. Longitudinal research: The theory, design, and analysis of change. *Journal of management* 2010; **36**(1): 94-120.
166. Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. Cognitive decline and quality of life in incident Parkinson's disease: the role of attention. *Parkinsonism & related disorders* 2016; **27**: 47-53.
167. Lange F, Seer C, Loens S, et al. Neural mechanisms underlying cognitive inflexibility in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2016; **93**: 142-50.
168. Aarsland D, Brønneck K, Larsen J, Tysnes O, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *neurology* 2009; **72**(13): 1121-6.
169. Grosset KA, Grosset DG. Patient-perceived involvement and satisfaction in Parkinson's disease: effect on therapy decisions and quality of life. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2005; **20**(5): 616-9.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	<i>Schematische Darstellung der Veränderungen in der funktionellen Organisation der Basalganglien bei Parkinson im Vergleich zum Normalzustand</i>	18
Abbildung 2	<i>Symptome der Parkinson-Erkrankung im Zeitverlauf</i>	21
Abbildung 3	<i>Studienablauf</i>	45

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	<i>Diagnosekriterien der Parkinson-Erkrankung basierend auf den MDS-Kriterien</i>	31
Tabelle 2	<i>Soziodemografische Charakteristika der für den KEX untersuchten Stichproben</i>	53
Tabelle 3	<i>Ergebnisse in der Testung auf Normalverteilung des KEX (Kolmogorov-Smirnov)</i>	54
Tabelle 4	<i>Ergebnisse in der Testung auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov)</i>	55
Tabelle 5	<i>Ergebnisse in der Validierung des KEX (Korrelationen nach Spearman)</i>	56
Tabelle 6	<i>Ergebnisse in der Testung auf Signifikanz des KEX (Mann-Whitney-U-Test)</i>	57
Tabelle 7	<i>Ergebnisse in der Testung auf Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test)</i>	58
Tabelle 8	<i>Ergebnisse in der Validierung des KEX (Korrelationen nach Spearman)</i>	75
Tabelle 9	<i>Ergebnisse in der Validierung des KEX (Korrelationen nach Spearman)</i>	76

7.3 Ergebnisse der Validierung der separaten Kohorten

Tabelle 8: Ergebnisse in der Validierung des KEX (Korrelationen nach Spearman) (PD $n = 81$)

	Panda		RWT	Faces	STROOP	
	Unmittelbarer Abruf	Verzögerter Abruf	Wortflüssigkeit	Gesamtwert	ohne Interferenz	mit Interferenz
PAL-5						
Unmittelbarer Abruf	0,588**					
Verzögerter Abruf		0,579**				
FAS						
Gesamtwert			0,526**	0,695**		
EET						
Gesamtwert				0,528**		
TWIST A						
ohne Interferenz					0,748**	
mit Interferenz						0,643**
TWIST B						
ohne Interferenz					0,634**	
mit Interferenz						0,589**

Anmerkungen: zweiseitiger Test auf Signifikanz; *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$; EET = Emotions-Erkennungs-Test; FAS = Buchstabenflüssigkeit F-A-S; KEX = Kölner Exekutiv-Test; n = Stichprobengröße; PAL-5 = Paarassoziationslernen-5; PANDA = Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; PD = Patienten mit IPS; RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest; STROOP = Farbwort-Interferenz-Test; TWIST A/B = Tier-Wort-Interferenz-Test Version A/B;

Tabelle 9: Ergebnisse in der Validierung des KEX (Korrelationen nach Spearman) (KG n = 44)

	Panda		RWT	Faces	STROOP		
	Unmittelbarer Abruf	Verzögerter Abruf	Wortflüssigkeit	Wortflüssigkeit mit Kategorienwechsel	Gesamtwert	ohne Interferenz	mit Interferenz
PAL-5							
Unmittelbarer Abruf	0,281						
Verzögerter Abruf		0,162					
FAS							
Gesamtwert			0,315*	0,521**			
EET							
Gesamtwert					0,639**		
TWIST A							
ohne Interferenz						0,337*	
mit Interferenz							0,249
TWIST B							
ohne Interferenz						0,495**	
mit Interferenz							0,322*

Anmerkungen: zweiseitiger Test auf Signifikanz; *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$; EET = Emotions-Erkennungs-Test; FAS = Buchstabenflüssigkeit F-A-S; KEX = Kölner Exekutiv-Test; KG = Kontrollgruppe; n = Stichprobengröße; PAL-5 = Paarassoziationslernen-5; PANDA = Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest; STROOP = Farbwort-Interferenz-Test; TWIST A/B = Tier-Wort-Interferenz-Test Version A/B;